

Síndrome de compressão medular e abscesso epidural por aspergilose pulmonar invasiva

Spinal cord compression and epidural abscess as presentation of invasive aspergillosis

Ricardo Luiz de Menezes Duarte*, Luiz Paulo Pinheiro Loivos**, Carlos Alberto de Barros Franco***

RESUMO

Os autores descrevem um caso de aspergilose pulmonar invasiva se manifestando por síndrome de compressão medular e abscesso epidural, além de realizarem uma breve revisão da literatura.

ABSTRACT

The authors describe a case report of spinal cord compression and epidural abscess as presentation of invasive aspergillosis, after all they give a brief review of literature.

Palavras-chaves: aspergilose invasiva, síndrome de compressão medular, abscesso epidural.

Key-words: invasive aspergillosis, spinal cord compression, epidural abscess.

Introdução

Aspergilose pulmonar pode ser classificada como invasiva, saprofítica ou alérgica. As formas alérgicas, freqüentemente, se associam a pacientes com asma brônquica caracterizando a aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), enquanto as formas invasivas, geralmente, se associam a pacientes severamente imunocomprometidos como, por exemplo, nos transplantados. Porém, a presença de *Aspergillus sp.* não indica, necessariamente, doença, pois o mesmo é um dos fungos

saprofíticos mais comuns. Homens e animais inalam numerosos conídios deste fungo, porém, os mesmos são normalmente eliminados por mecanismos imunes. Com o aumento do número de imunossuprimidos houve dramático aumento na aspergilose invasiva (AI) que é usualmente fatal⁽¹⁾.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso raro de aspergilose pulmonar invasiva se apresentando por síndrome de compressão medular, abscesso epidural e massa intratorácica, em paciente sem imunossupressão prévia, cujo diagnóstico foi

*Médico residente (R4) do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

**Chefe de enfermagem de Pneumologia do HUCFF-UFRJ.

***Professor adjunto da Faculdade de Medicina da UFRJ e chefe do Serviço de Pneumologia do HUCFF-UFRJ.

Instituição: Serviços de Pneumologia e Neurocirurgia do HUCFF-UFRJ.

Correspondência: Ricardo Luiz de Menezes Duarte - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Serviço de Pneumologia HUCFF-UFRJ, Av. Brigadeiro Trompowsky s/nº, 3º andar - Ilha do Fundão - Rio de Janeiro-RJ - Cep: 21941-590 - Fax 2290-8099.

Artigo recebido para publicação no dia 18/09/2001 e aceito no dia 18/10/2001, após revisão.

feito no HUCFF, sua evolução clínica, além de realizar revisão da literatura.

Relato do caso

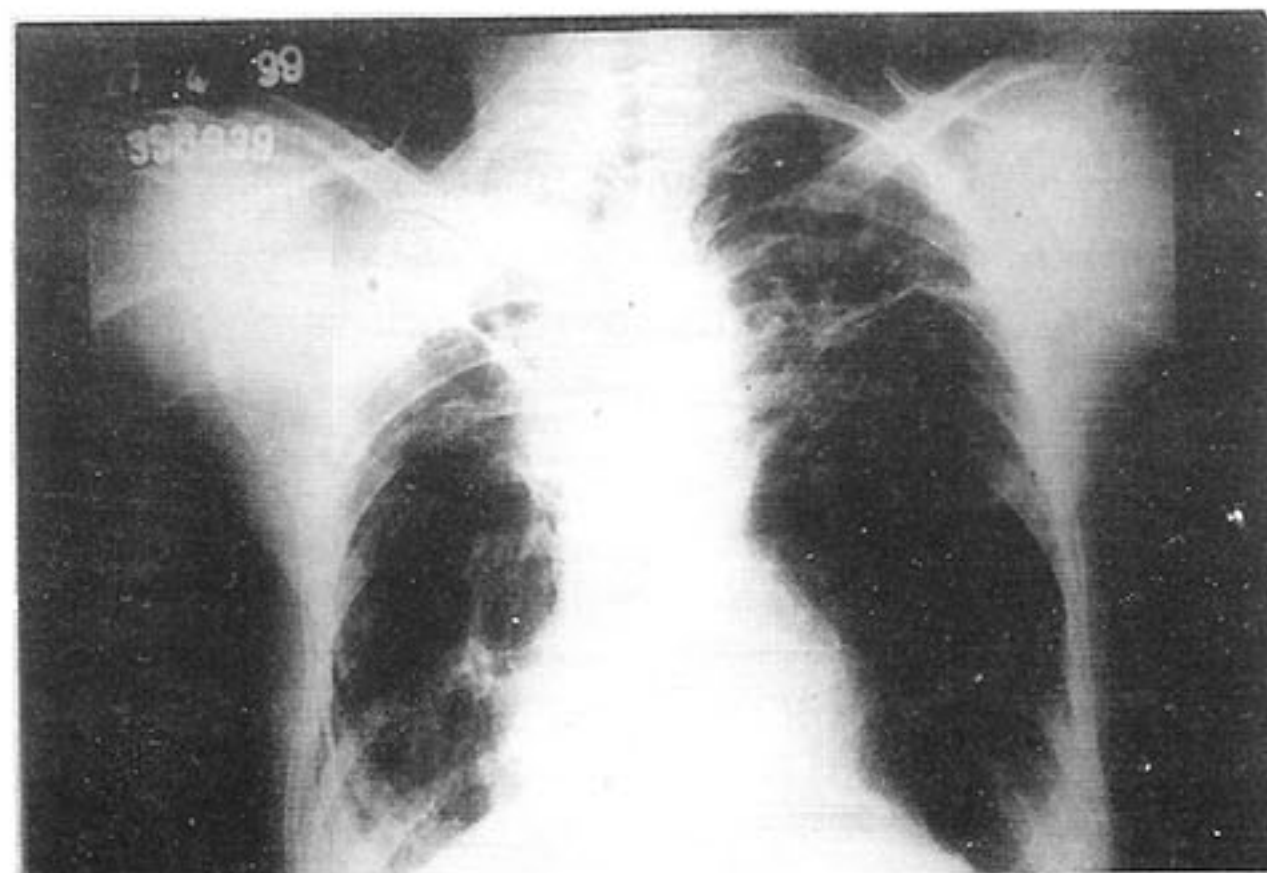
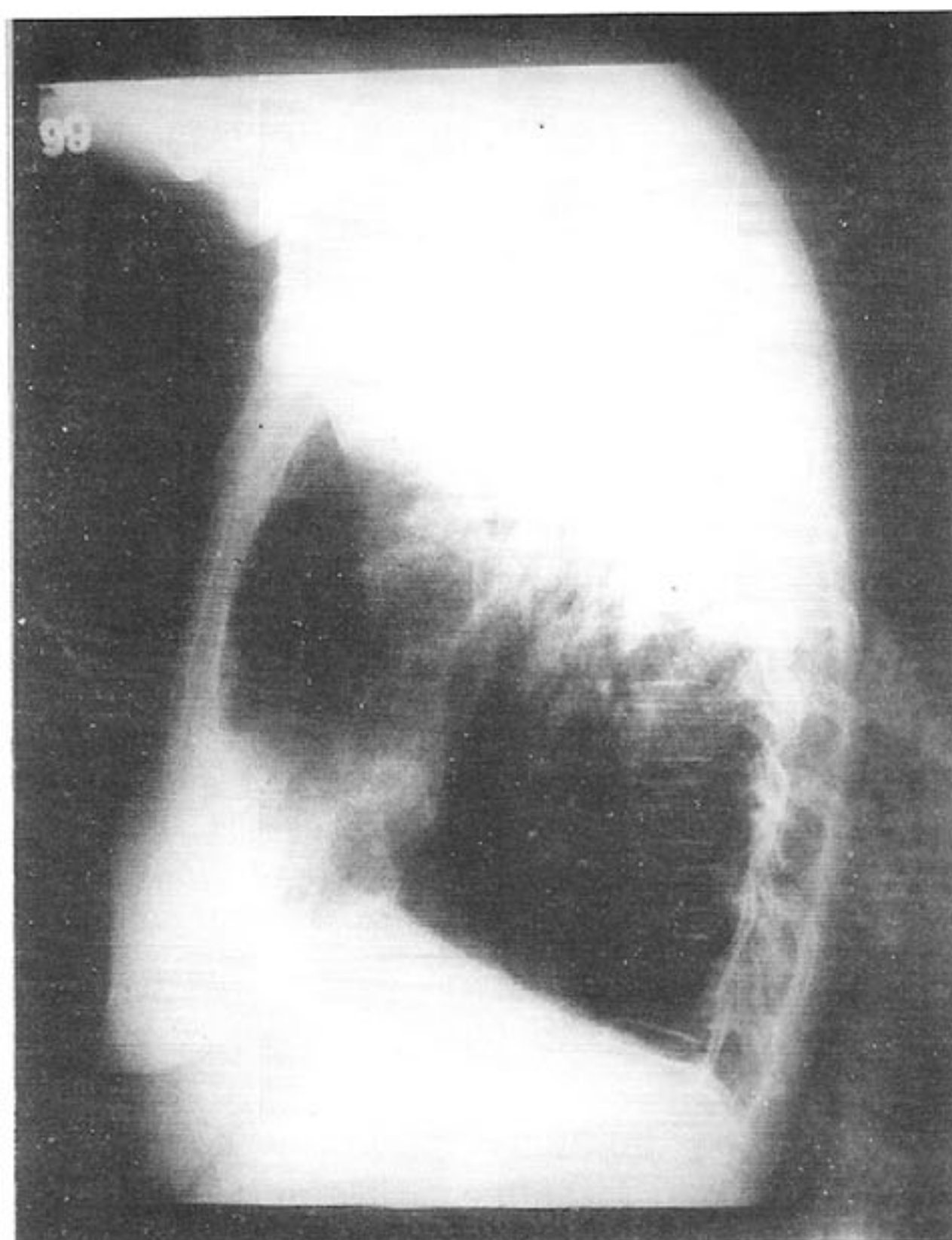
Sexo feminino, 60 anos, parda, viúva, natural do Rio de Janeiro, residente em Cordovil (RJ), do lar, prontuário 356639.0. Ex-tabagista de 20 maços/ano (tendo abandonado o hábito há 10 anos), passado de tuberculose pulmonar (em 1990) com tratamento por 1 ano. Início de sintomatologia, há 2 meses, com dor torácica do tipo pleurítica à direita, de moderada intensidade, aliviada parcialmente, com analgésicos e repouso. Simultaneamente, aparecimento de emagrecimento subjetivo, dispnéia aos pequenos esforços. Evoluiu, no mês seguinte, com síndrome de compressão medular. Negava doenças de base e/ou uso crônico de medicamentos.

Ao exame apresentava-se hipocorada (1+/4+), PA=120x70mmHg, FC=86bpm (regular), FR=20irpm. Murmúrio vesicular difusamente diminuído com estertores teleinspiratórios difusos. Sopro sistólico (2+/6+) em foco tricúspide que se acentuava com inspiração. Síndrome de compressão medular com paraparesia flácida, hipoestesia com nível entre T4 e T6, sem alteração esfíncteriana. Não havia sinais clínicos de imunossupressão.

Exames complementares: hemograma, bioquímica e hemogasometria arterial em repouso normais, VHS=32 mm³/hora. Sorologias para hepatite (B e C) e anti-HIV não-reatoras. Escarro induzido: baciloscopia (pesquisa de B.A.A.R.) e cultura negativas. Telerradiografia de tórax: redução volumétrica com espessamento pleural e traves fibrosas à direita, com massa em ápice pulmonar ipsilateral, pulmão esquerdo hiperinsuflado, e tração cranial dos hilos (fotos 1 e 2). Tomografia computadorizada (TC) de tórax: achados idênticos à radiografia de tórax (fotos 3 e 4). Mielo TC: lesão expansiva dentro do canal medular (T1 a T6) à direita, com contiguidade com massa em ápice pulmonar ipsilateral (foto 5). Espirometria revelava distúrbio misto (obstrução e restrição acentuadas), prova broncodilatadora negativa, com capacidade de difusão ao CO normal (quando corrigida para o volume alveolar), estudo dos volumes estáticos denotava hiperinsuflação pulmonar, e queda de 5 pontos percentuais na saturação periférica de oxigênio após exercício (SatpO₂ 92% para 87%). Eletrocardiograma em repouso e Ecocardiograma transtorácico dentro da normalidade. TC de crânio com contraste: normal. Broncofibroscopia evidencia-

va secreção purulenta em grande quantidade observada em brônquio fonte direito, lobo superior direito e língula, com hiperemia difusa de mucosa, tendo sido colhido lavado broncoalveolar em segmentos anterior do lobo superior direito (RB3), superior e inferior da língula (LB4 e LB5), cuja cultura para fungo revelou crescimento de *Aspergillus* sp.

Submetida a procedimento neurocirúrgico que evidenciava medula espinhal comprimida em nível de T2 a T6, apresentando dura-mater hiperemiada por processo inflamatório, abscesso em fase de



Fotos 1 e 2 - Telerradiografia de tórax nas incidências pósterio-anterior e perfil.

organização no espaço epidural situado ântero-lateralmente à medula espinhal, com raízes nervosas, nos mesmos níveis, aderidas. Submetida a laminectomia T1 a T6, exploração do espaço epidural e drenagem do abscesso. Histopatológico do fragmento de tecido intra-raquiano revelou aspergilose invasiva crônica e exame micológico (exame direto e cultura para fungos) foi compatível com esse diagnóstico.

Apesar do tratamento com anfotericina B evoluiu para óbito 1 mês após o diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva, por sepse decorrente de pneumonia nosocomial.

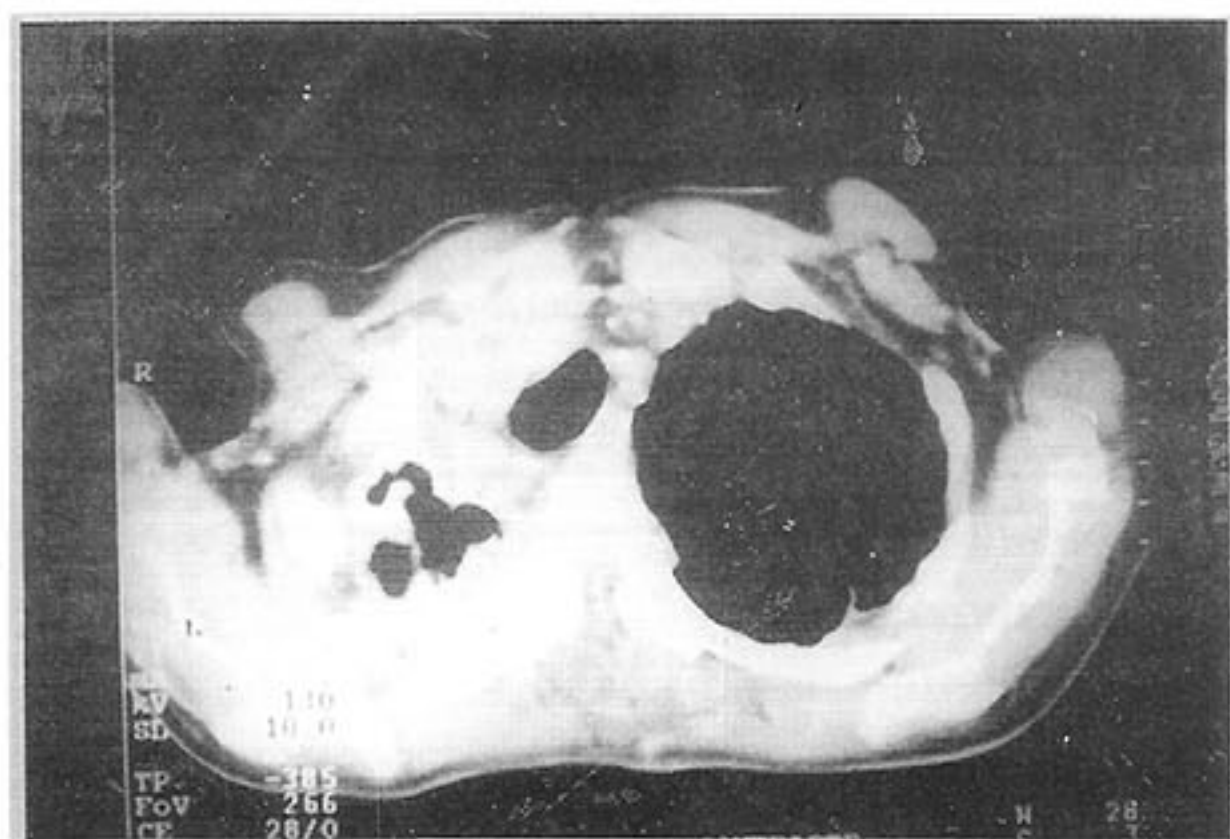
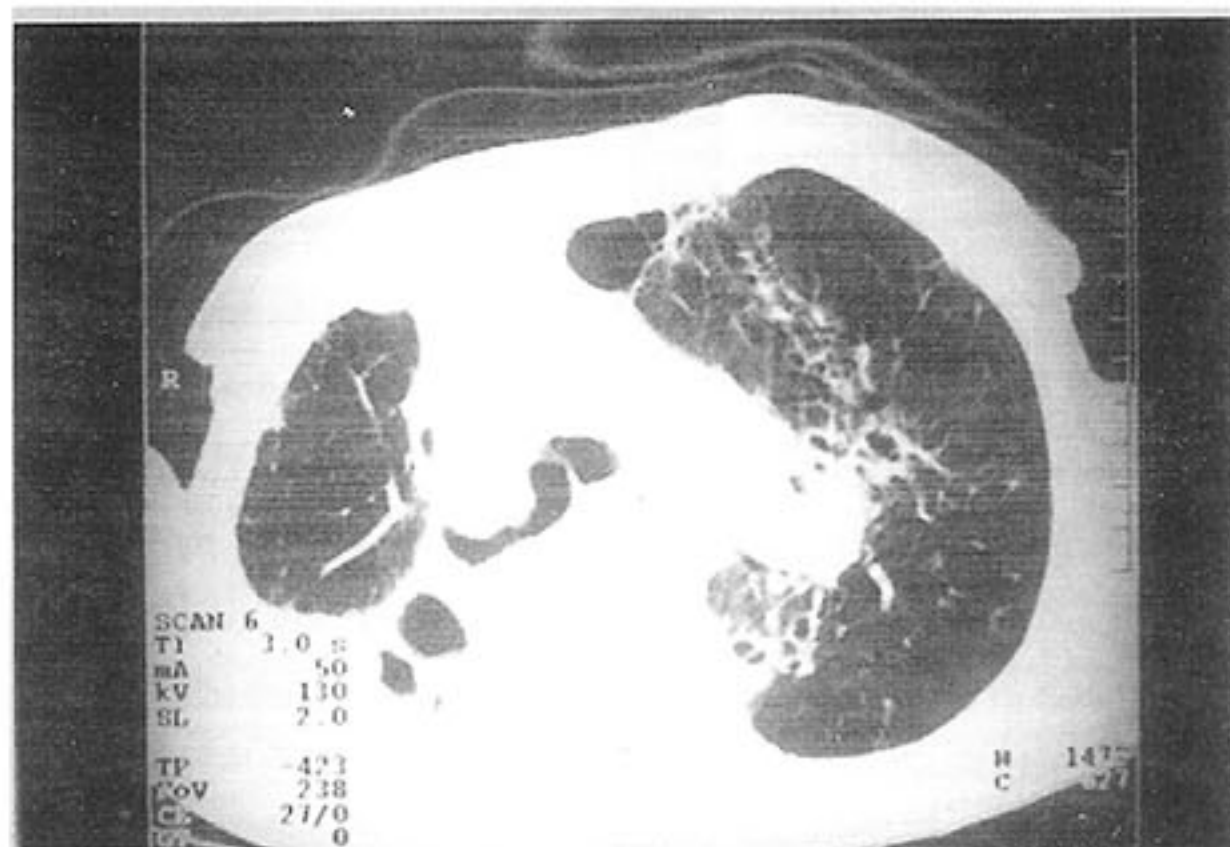
Discussão

Espécies de *Aspergillus* são agentes etiológicos de doenças pulmonares como ABPA, aspergiloma (bola fúngica), AI, alveolite alérgica extrínseca, além de afecções sinusais. O principal agente etiológico é o *Aspergillus fumigatus*, mas outras espécies, incluindo *A. flavus*, *A. niger*, *A. clavatus*, *A. terreus*, podem também estar envolvidas. O

A. fumigatus pode ser encontrado com grande facilidade no solo, em vegetais ou qualquer outra matéria orgânica em decomposição aeróbia, o que explica a fácil propagação de seus conídios pelas correntes aéreas. Os fungos do gênero *Aspergillus* são saprófitas de distribuição universal, filamentosos e produzem esporos encontrados na atmosfera durante todas as estações do ano. Podem ser diferenciados em 3 formas de aspergilose humana: alérgica, colonizante e invasiva. Além disso, a toxina de *A. flavus*, uma espécie que não parece infectar seres humanos, pode constituir um importante carcinógeno hepático quando ingerido com alimentos⁽¹⁾.

ABPA ocorre em pacientes com asma preexistente que desenvolvem piora do broncoespasmo e surgimento de infiltrado pulmonar acompanhado por eosinofilia, altos níveis de Imunoglobulina E (IgE) e precipitinas para *Aspergillus* no sangue, podendo complicar com bronquiectasias saculares e doença pulmonar fibrótica. As exacerbações agudas são tratadas com prednisona oral (1mg/kg/dia, com redução gradual da dose), enquanto agentes antifúngicos não têm papel no tratamento de ABPA, uma vez que a doença é decorrente de uma reação imunológica ao fungo e não é, portanto, relacionada à invasão tecidual^(2,3).

Aspergilomas podem ser visualizados em métodos de imagem em indivíduos assintomáticos ou em pacientes bastante sintomáticos (hemoptise maciça). A terapia mais efetiva para aspergiloma sintomático permanece a ressecção cirúrgica, uma vez que instilação intracavitária de anfotericina B e remoção broncoscópica têm sido tentadas com pouco sucesso. Alguns estudos relataram benefício com itraconazol^(2,3).



Fotos 3 e 4 - Tomografia computadorizada de tórax ("janelas" de parênquima e de mediastino).



Foto 5 - Mielo TC evidenciando lesão expansiva dentro do canal medular.

AI, mais comumente, ocorre em pacientes profundamente imunocomprometidos, particularmente aqueles com neutropenia grave e prolongada. Pacientes com imunossupressão avançada pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) também são de risco para AI. Doença pulmonar invasiva é mais comum, freqüentemente com infiltrados pulmonares que podem evoluir para pneumonia necrotizante grave. Comumente há infarto tecidual com disseminação do fungo para dentro dos vasos sangüíneos, podendo haver dor torácica do tipo pleurítica e elevação de desidrogenase láctica (LDH) sérica. A qualquer tempo pode haver disseminação para sistema nervoso central, pele e outros órgãos. Em contraste com ABPA, testes sorológicos e detecção de antígenos têm baixa sensibilidade para AI. Isolamento de *Aspergillus* de secreções pulmonares não necessariamente implica em doença invasiva, portanto, para o diagnóstico é necessária demonstração tissular de *Aspergillus*. Quando AI é considerada como sendo clinicamente provável ou demonstrado por biópsia, rápida instituição de tratamento com anfotericina B é necessária. A adição de flucitosina é de benefício incerto. Itraconazol pode ser útil para doença menos grave, porém anfotericina B permanece droga de primeira linha para doença invasiva^(2,3).

Na AI a duração da neutropenia é um fator de risco aceito e a recuperação da mesma é, geralmente, associada a um bom prognóstico⁽⁴⁾. AI fatal é rara entre pacientes sem severa imunossupressão, enquanto AI sem envolvimento pulmonar é também incomum. Esse fato foi relatado por Vogeser e cols. que revisaram 1187 autópsias, durante 4 anos (1993 a 1996), em um hospital universitário: AI foi diagnosticada como causa da morte em 4% e, desses, somente 8% não tinham imunossupressão primária severa. Em 85% dos casos houve AI com envolvimento pulmonar⁽⁵⁾. Mehrad e cols., em um estudo de 1999, afirmaram que fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) é fundamental para aumentar a resistência a *A. fumigatus* em neutropênicos⁽⁶⁾. Segundo Roilides e cols., o TNF-alfa aumenta a capacidade do polimorfonuclear "lesar" as hifas de *Aspergillus* (possivelmente por estimular mecanismos oxidativos) e aumenta a atividade fagocítica do polimorfonuclear contra conídios⁽⁷⁾. Woitas et al., em 1998, apresentaram um estudo caso-controle, onde observaram, de dezembro de 1993 a janeiro de 1996, 10 casos de AI em uma coorte de 140 pacientes com Síndro-

me da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e verificou que o risco está associado com leucopenia e com contagem de CD4 baixas⁽⁸⁾. Yamakami e cols. estudaram a utilidade da *polymerase chain reaction* (PCR) para detectar DNA de *Aspergillus* no soro de 30 pacientes com várias formas de aspergilose pulmonar e verificaram que a maior positividade da PCR foi em pacientes com AI (10 de 12; 83%), enquanto pacientes com aspergiloma tiveram a menor positividade (1 de 9; 11%). Esses resultados sugerem que a sensibilidade da PCR depende da extensão da invasão por espécies de *Aspergillus*⁽⁹⁾.

Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, infecções pulmonares por fungos e vírus são muito freqüentes: Leung e cols. verificaram 725 pacientes adultos submetidos a esse tratamento e constataram que citomegalovírus e *Aspergillus* sp. foram os 2 patógenos mais comuns, respondendo por 22 e 17 episódios, respectivamente (total de 52 infecções). Durante os primeiros 30 dias após o transplante de medula óssea, infecções por fungos predominam (9 de 11 episódios), enquanto, a partir do 30º dia, os vírus eram mais freqüentes como causadores de infecções pulmonares (21 de 34 episódios). Quanto aos achados radiológicos nesses pacientes, a AI se manifestou, predominantemente, por nódulos e/ou massas⁽¹⁰⁾. Em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, a AI está associada com mortalidade de, aproximadamente, 100%⁽¹¹⁾.

Como o diagnóstico de infecção fúngica invasiva é difícil, estratégias para evitar infecções fúngicas são atrativas, porém, o efeito da profilaxia antifúngica é controverso. A mesma é eficaz na redução de infecção por *Candida* sp., porém, não se provou eficaz na prevenção de AI, portanto, o melhor método para reduzir mortalidade associada a fungos é o diagnóstico e tratamento precoces⁽¹²⁾. Lorf e cols., porém, recomendam a administração profilática de anfotericina B lipossomal imediatamente após transplante hepático⁽¹³⁾. Anfotericina B constitui a terapêutica ideal no tratamento de AI em pacientes imunossuprimidos, principalmente por *A. fumigatus* e *A. flavus*, porém, quando o agente etiológico é o *A. terreus* pode haver refratariedade ao tratamento convencional com anfotericina B. Sutton et al. verificaram, de 101 amostras de clínicas de *A. terreus*, resistência a anfotericina B em 98% e voriconazole em 0%, sugerindo o benefício desta droga na AI devido a essas espécies^(14,15).

Verweij e cols. apresentaram, em 1999, um caso de aspergilose pulmonar invasiva por *A. ustus* em um paciente transplantado de medula óssea, além de revisarem 7 outros casos de infecção invasiva por *A. ustus*, 3 dos quais eram oriundos de infecções cutâneas⁽¹⁶⁾.

Em neonatos criticamente enfermos os principais fatores de risco, segundo Groll et al., para AI foram prematuridade (43%), doença granulomatosa crônica (14%), além de diarreia, desidratação, desnutrição, infecção bacteriana prévia em 23%. 41% desses pacientes tinham recebido corticosteróides, previamente⁽¹⁷⁾.

Em 1998, foi descrito por Koh e cols., AI se apresentando, inicialmente, por mielopatia em três crianças, entre 1988 a 1995. Todas as crianças tinham leucemia avançada e eram profundamente imunossuprimidas. Paresia e dor iniciaram o quadro, seguidos, em 2 a 6 dias, por parestesias e, finalmente, por mielopatia completa. Todas faleceram, a despeito do tratamento, em, no máximo, um mês⁽¹⁸⁾.

AI também já foi descrita em um paciente com fibrose cística e os autores especularam, no trabalho, que o aumento de terapias imunossupressoras e terapia anti-pseudomonas agressiva poderá aumentar, no futuro, doença pulmonar por *Aspergillus*, incluindo AI⁽¹⁹⁾.

David W. Denning, em breve revisão de 1995, comenta algumas manifestações incomuns por *Aspergillus* sp. como: aspergiloma pulmonar em 4 pacientes com fibrose cística (sendo que em apenas 1 paciente foi confirmada ABPA), traqueobronquite pseudomembranosa causada pela colonização de *Aspergillus* (presente em até 25% de pacientes imunocompetentes) e colonização em seqüestro pulmonar intralobar⁽²⁰⁾, sendo particularmente útil nesses pacientes a utilização da TC de tótax⁽²¹⁾, além do diagnóstico e tratamento precoces⁽²²⁾.

Conclusões

O interesse do trabalho consiste em relatar um caso raro de aspergilose pulmonar invasiva, em paciente sem imunossupressão documentada, se manifestando com síndrome de compressão medular, abscesso epidural e dor torácica por extensão pleuro/pulmonar, além de sua evolução para o óbito a despeito de terapia "agressiva" com anfotericina B.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Serpa FS, Pires GV, França AT. Patogenia. In: França AT. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica. Studio Alfa, 1996: 36-46.
- 2-Andriole VT. Aspergillus infections. Problems in diagnosis and treatment. Infect Agents Dis 1996; 5: 47.
- 3-Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1996; 23: 608.
- 4-Todeschini G, Murari C, Bonesi R, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. Eur J Clin Invest 1999 May; 29(5): 453-457.
- 5-Vogeser M, Wanders A, Haas A, et al. A four-year review of fatal aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999 Jan; 18(1): 42-45.
- 6-Mehrad B, Strieter RM, Standiford TJ. Role of TNF-alpha in pulmonary host defense in murine invasive aspergillosis. J Immunol 1999 Feb; 162(3): 1633-1640.
- 7-Roilides E, Dimitriadou-Georgiadou A, Sein T, et al. Tumor necrosis factor alpha enhances antifungal activities of polymorphonuclear and mononuclear phagocytes against *Aspergillus fumigatus*. Infect Immun 1998 Dec; 66(12): 5999-6003.
- 8-Woitas RP, Rockstroh JK, Theisen A, et al. Changing role of invasive aspergillosis in AIDS-a case control study. J Infect 1998 Sep; 37(2): 116-122.
- 9-Yamakami Y, Hashimoto A, Yamagata E, et al. Evaluation of PCR for detection of DNA specific for *Aspergillus* species in sera of patients with various forms of pulmonary aspergillosis. J Clin Microbiol 1998 Dec; 36(12): 3619-3623.
- 10-Leung AN, Gosselin MV, Napper CH, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: clinical and radiographic findings. Radiology 1999 Mar; 210(3): 699-710.
- 11-Bajjoka IE, Bailey EM, Vazquez JA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis infection in liver transplant recipients: report of two patients. Pharmacotherapy 1999 Jan; 19(1): 118-123.

- 12-Bohme A, Karthaus M, Hoelzer D. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematologic malignancies: is there a real benefit? *Chemotherapy* 1999 May-Jun; 45(3): 224-232.
- 13-Lorf T, Braun F, Ruchel R, et al. Systemic mycoses during prophylactical use of liposomal amphotericin B (Ambisome) after liver transplantation. *Mycoses* 1999 Apr; 42(1-2): 47-53.
- 14-Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, et al. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol* 1999 Jul; 37(7): 2343-2345.
- 15-Lass-Flori C, Kofler G, Kropshofer G, et al. In vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 1998 Oct; 42(4): 497-502.
- 16-Verweij PE, van den Bergh MF, Rath PM, et al. Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus ustus*: case report and review. *J Clin Microbiol* 1999 May; 37(5): 1606-1609.
- 17-Groll AH, Jaeger G, Allendorf A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in a critically ill neonate: case report and review of invasive aspergillosis during the first 3 months of life. *Clin Infect Dis* 1998 Sep; 27(3): 437-452.
- 18-Koh S, Ross LA, Gilles FH, et al. Myelopathy resulting from invasive aspergillosis. *Pediatr Neurol* 1998 Aug; 19(2): 135-138.
- 19-Brown K, Rosenthal M, Bush A. Fatal invasive aspergillosis in a adolescent with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999 Feb; 27(2): 130-133.
- 20-Denning DW. Commentary: unusual manifestations of aspergillosis. *Thorax* 1995; 50: 812-813.
- 21-Brown MJ, Worthy AS, Flint JD, Muller NL. Invasive aspergillosis in the immunocompromised host: utility of computed tomography and bronchoalveolar lavage. *Clin Radiol* 1998; 53(4): 255-257.
- 22-Fisher BD, et al. Invasive aspergillosis: progress in early diagnosis and treatment. *Am J Med* 1981; 71: 571-577. ■



Endereço para envio:

Editora Saúde & Qualidade de Vida
Pulmão RJ

Praça XV de Novembro, 34/4º andar
Centro - 20010-010 - Rio de Janeiro - RJ
E-mail: pulmaorj@vitro.com.br

* Seu artigo será avaliado por nosso Conselho Editorial.