

Estudo do agente causal do complexo primário na cidade de Niterói (Brasil)

The study of causal agent of the primary complex in Niterói city (Brazil)

Marina Adriani Zoucas

RESUMO

Introdução: o presente trabalho tem por objetivo estudar a prevalência de histoplasmose como o agente causal de complexo primário na cidade de Niterói (estado do Rio de Janeiro, Brasil). **Métodos:** no período de Janeiro de 1985 a Dezembro de 1986 foram submetidos à necropsia 100 pacientes falecidos por causas diversas e internados nas diversas nas diferentes clínicas do Hospital Antônio Pedro – Universidade Federal Fluminense, localizado em Niterói. Em 34% (34/100) dos casos (todos de Niterói) foram encontrados nódulos e/ou gânglios intra-torácicos compatíveis com complexo primário cuja etiologia foi investigada. Em todos os casos foram utilizadas as colorações de hematoxilina-eosina, ácido periódico de Shiff (P.A.S.), Grocott, mucicarmin e Ziehl-Neelsen. **Resultados:** em 20% (7/34) dos casos estudados foi visualizado somente o *H. capsulatum*. **Conclusão:** o elevado percentual de *H. capsulatum* como agente causal do complexo-primário na amostra estudada sugere que este tipo de micose seja mais freqüente no nosso meio do que se supõe. Este resultado é compatível com os resultados sugeridos através de inquéritos utilizando testes cutâneos com histoplasmina em área endêmicas de histoplasmose.

ABSTRACT

Introduction: the aim of this paper is to study the primary complex of histoplasmosis in the city of Niteroi (state of Rio de Janeiro, Brazil). **Methods:** between January 1985 through December 1986, one hundred deceased patients were patients had died of different causes and were interned in the different clinics of Antonio Pedro Hospital – Federal University of Rio de Janeiro. Intratoraxic nodules and/or adenopaties compatible with the primary complex were found in 34% (34/100) of the cases, all from Niterói, in where their etiology was investigated. The following colorations were used: Hematoxilin-eosine, Periodic Acid of shiff (P.A.S.), Grocott, Mucicarmim and Ziehl-Neelsen. **Results:** of the 20% (7/34) necropsiated cases the visualization of fungus compatible with *H. capsulatum* was found. **Conclusion:** the high percentage of histoplasmosis found as the cause in the sample studied of the primary complex, allows us to conclude that such mycose is much more frequent in our environment than we assumed. The result confirms what has already been suggested through inquiries using cutaneous tests with histoplasmin that Niteroi is an endemic area of histoplasmosis.

Descritores: histoplasmose, complexo primário, micoses sistêmicas.

Keywords: histoplasmosis, primary complex, fungal infections.

Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Marina Adriani Zoucas. Avenida Rio Branco, 156 - sala 525 - Centro - Rio de Janeiro – RJ. CEP: 20040-003 - Tel: (21) 2292-8811

Artigo recebido para publicação no dia 29/10/2003 e aceito no dia 19/12/2003, após revisão.

Introdução

A histoplasmose designa duas micoses sistêmicas causadas por variedades distintas do *H. capsulatum*, que acometem o ser humano. Uma é cosmopolita, causada pelo *H. capsulatum* variedade *capsulatum*, e a outra é africana, causada pelo *H. capsulatum* variedade *duboisii*, também conhecida como histoplasmose africana ou *duboisii*. Estas duas formas apresentam diferentes aspectos clínicos e epidemiológicos e diferentes aspectos parasitários do fungo.

A histoplasmose é uma micose cosmopolita e universal cujos maiores focos endêmicos estão nas regiões tropicais e subtropicais. Já foi diagnosticada em mais de 60 países do planeta. Porém, uma área de maior prevalência, talvez a maior do mundo, está situada na região central dos Estados Unidos, onde mais de 80% das pessoas tornam-se infectadas antes da idade adulta ^(1, 2).

No Brasil, diversos inquéritos epidemiológicos com histoplasmina têm sido realizados desde 1949, revelando taxas de 15% a 30% de reatores nas regiões Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste, com as taxas mais baixas no Sul e as mais elevadas na Amazônia ^(3, 4). Uma exceção foi o achado de Wanke, em um povoado de pescadores na Ilha Grande (RJ), que encontrou um percentual de reatores de 94% ⁽⁵⁾.

A existência de reatores positivos à histoplasmina, bem como a verificação de várias microepidemias de histoplasmose, o achado do fungo em diversos animais e o seu isolamento no solo, sugerem que a histoplasmose possa ser uma doença mais prevalente do que se imagina no nosso meio, apesar da aparente raridade de relatos de casos.

Em função da disparidade entre o número de pacientes infectados e o de doentes diagnosticados como histoplasmose, além da elevada prevalência de tuberculose no nosso meio, pode ser que nos casos em que o aspecto destas duas doenças é quase indistinguível, como por exemplo na apresentação radiológica do complexo primário, a prevalência de histoplasmose esteja sendo negligenciada. Uma vez que o desconhecimento e o diagnóstico incorreto impedem um tratamento conveniente, esta poderia ser uma causa que contribuisse para o diagnóstico da histoplasmose apenas em sua fase crônica e avançada ou mesmo em necropsias. Em função do exposto, fizemos um estudo com o objetivo de estudar a prevalência de histoplasmose como o agente causal de complexo primário na cidade de Niterói.

Métodos

Foi feita avaliação prospectiva de todos os casos de pacientes falecidos por causas diversas, internados nas diferentes clínicas do Hospital Universitário Antônio

Pedro (Universidade Federal Fluminense), submetidos à necropsia no período de Janeiro de 1985 a Dezembro de 1986.

No serviço de anátomo-patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro os pulmões foram removidos, com um deles sendo fixado com formol. Após 48 horas, o pulmão fixado foi sucessivamente cortado até alcançar fatias com espessura aproximada de 0,5 centímetro cada. As lesões encontradas compatíveis com o complexo primário, quer fosse o foco pulmonar, quer fosse o foco ganglionar ou ambos, foram cortadas e as lâminas preparadas para estudo histológico. Estes fragmentos tinham espessura em cerca de 2 milímetros e dimensões aproximadamente de 2 centímetros, para que pudessem ser adequadamente desidratados, submetidos à inclusão e corte. As lesões calcificadas foram submetidas ao processo de descalcificação em ácido nítrico (NO₃) a 5%.

As colorações utilizadas no estudo dos cortes histológicos do complexo primário foram a hematoxilina-eosina e o PAS para o estudo dos aspectos teciduais, o Grocott (impregnação argêntica para fungos) para pesquisa de fungos, a mucicarmin para pesquisa da cápsula de *Cryptococcus neoformans* e o Ziehl-Neelson para pesquisa de bacilo álcool ácido resistente.

Os prontuários clínicos foram consultados para obtenção de dados demográficos e de *causa mortis*.

Resultados

No período de 1985 a 1986 foram submetidos a necropsia 100 pacientes falecidos por causas diversas no Hospital Universitário Antônio Pedro – Universidade Federal Fluminense. Em 34 necrópsias foram encontrados nódulos pulmonares e/ou ganglionares intratorácicos compatíveis com complexo primário e em 20% (7/34) dos casos foi visualizado fungo compatível com *H. capsulatum*. Os dados demográficos podem ser vistos na tabela.

Em 4 casos o nódulo era solitário (2 ganglionares e 2 pulmonares). Em 1 dos casos, o complexo primário estava macroscopicamente calcificado e em 2 casos foi encontrada a presença de nódulo necrótico ossificado (fig. 1). Os 7 nódulos apresentavam necrose caseosa (fig. 2). O tamanho dos nódulos ou focos variou de 2 a 6 milímetros. O fungo encontrava-se em todos os casos estudados sob a forma de pequenas células redondas ou ovais, mostrando a porção central mais pálida em contraste com a parede celular que se apresentava bem mais corada (fig. 3).

Discussão

A magnitude do problema das micoses sistêmicas, em particular a histoplasmose, permanece no Brasil sem



Ketek[®]

Telitromicina

O PRIMEIRO KETOLÍDEO PARA O TRATAMENTO CURTO E EFICAZ
DAS INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO EM DOSE ÚNICA DIÁRIA.⁽¹⁾



Ketek[®] oferece:

MAIOR EFICÁCIA

Excelentes taxas de cura clínica e bacteriológica.^(1,2,3)

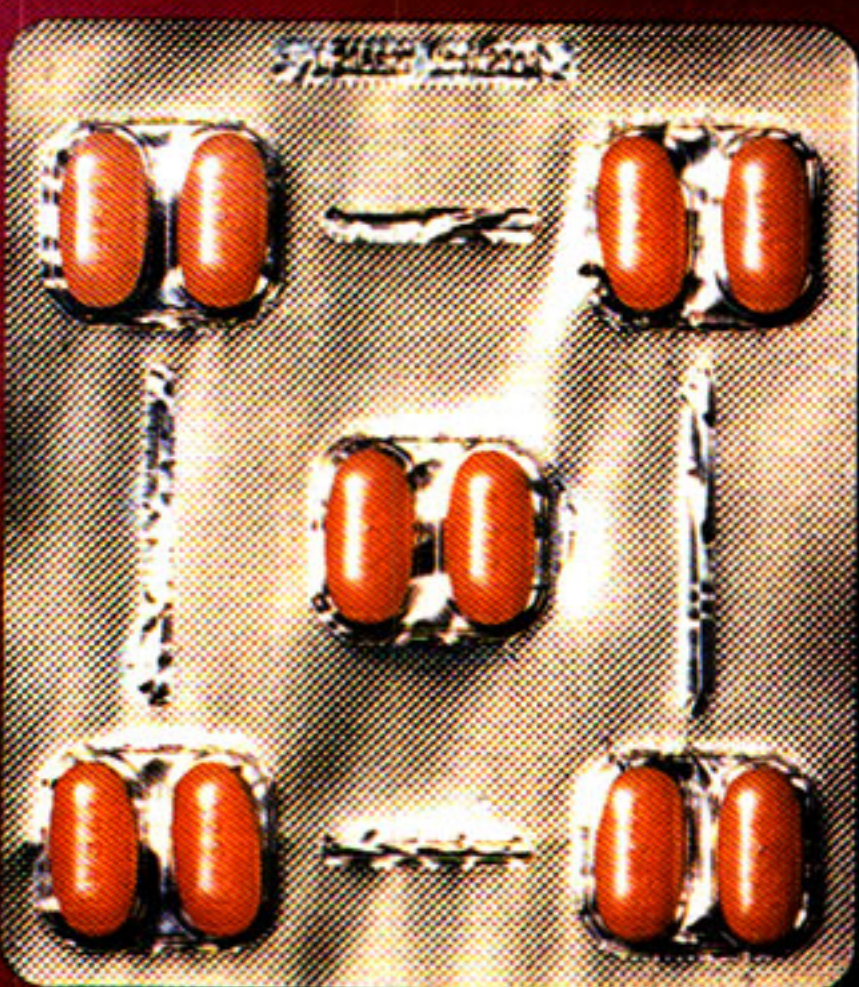
ESPECTRO DE AÇÃO IDEAL

Específico para patógenos respiratórios.^(1,3)

Maior certeza de cura sem prejudicar a flora intestinal.⁽⁹⁾

Baixo índice de recidiva.^(1,4,5,6,7)

1) BALFOUR, J. A. B. & FIGGITT, D. P. Telithromycin. *Drugs*. 61(6):815-31, 2001. 2) ZHANEL, G. G. et al. The ketolides: a critical review. *Drugs*. 62(12): 1771-1804, 2002. 3) BEARDEN, D. T. et al. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy*. 21(10): 1204-1222, 2001. 4) CARBON, C. et al. Telithromycin (HMR 3647), a new once-daily ketolide antimicrobial, provides effective treatment of community-acquired pneumonia. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*. 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2245. 5) ROOS, K. et al. Efficacy and tolerability of a 5-day course of a new ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), for the treatment of acute sinusitis. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*. 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2243. 6) DEABATE, C. A. et al. Oral telithromycin (HMR 3647, 800 mg OD) for 5 days is well tolerated and as effective as cefuroxime axetil.



Em caso de infecções do trato respiratório, quebre o lacre.

MAIOR COMODIDADE

1 vez ao dia. Pode ser ingerido junto com alimentos.
Flexibilidade de horário para iniciar o tratamento.

MAIOR ADESÃO^(3,8)

Curto período de tratamento e baixa incidência de efeitos colaterais.^(1,3)



Av. Marginal do Rio Pinheiros, 5200 - Ed. Atlanta
CEP 05693-000 - São Paulo - SP
www.medicalservices.com.br

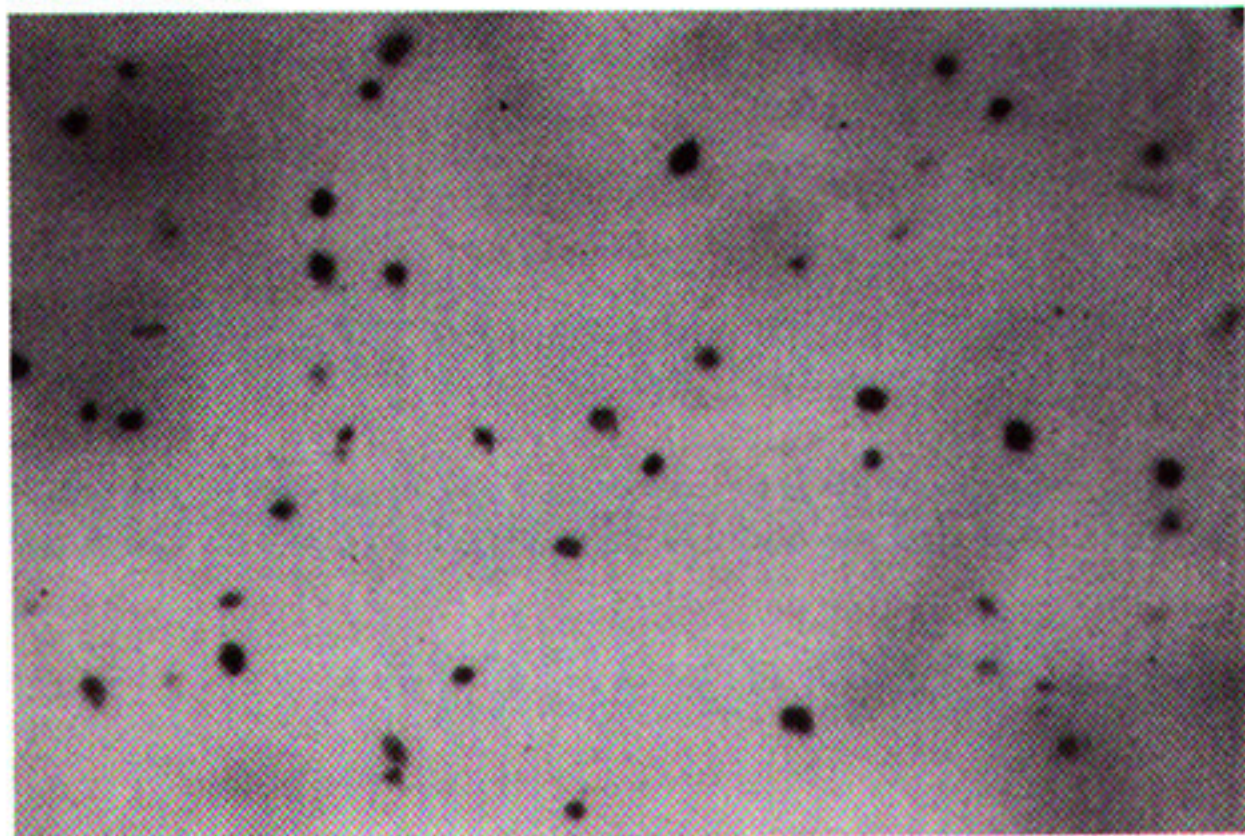
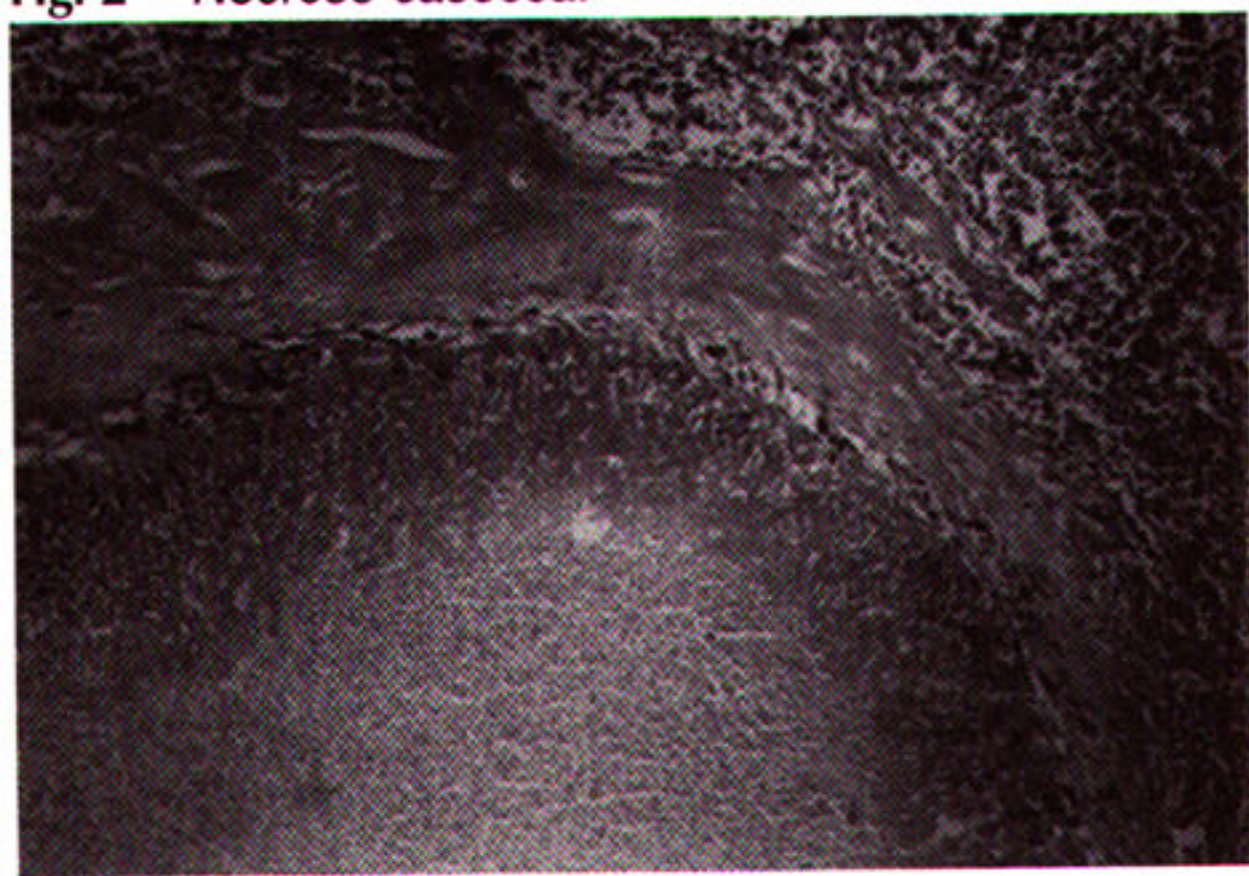
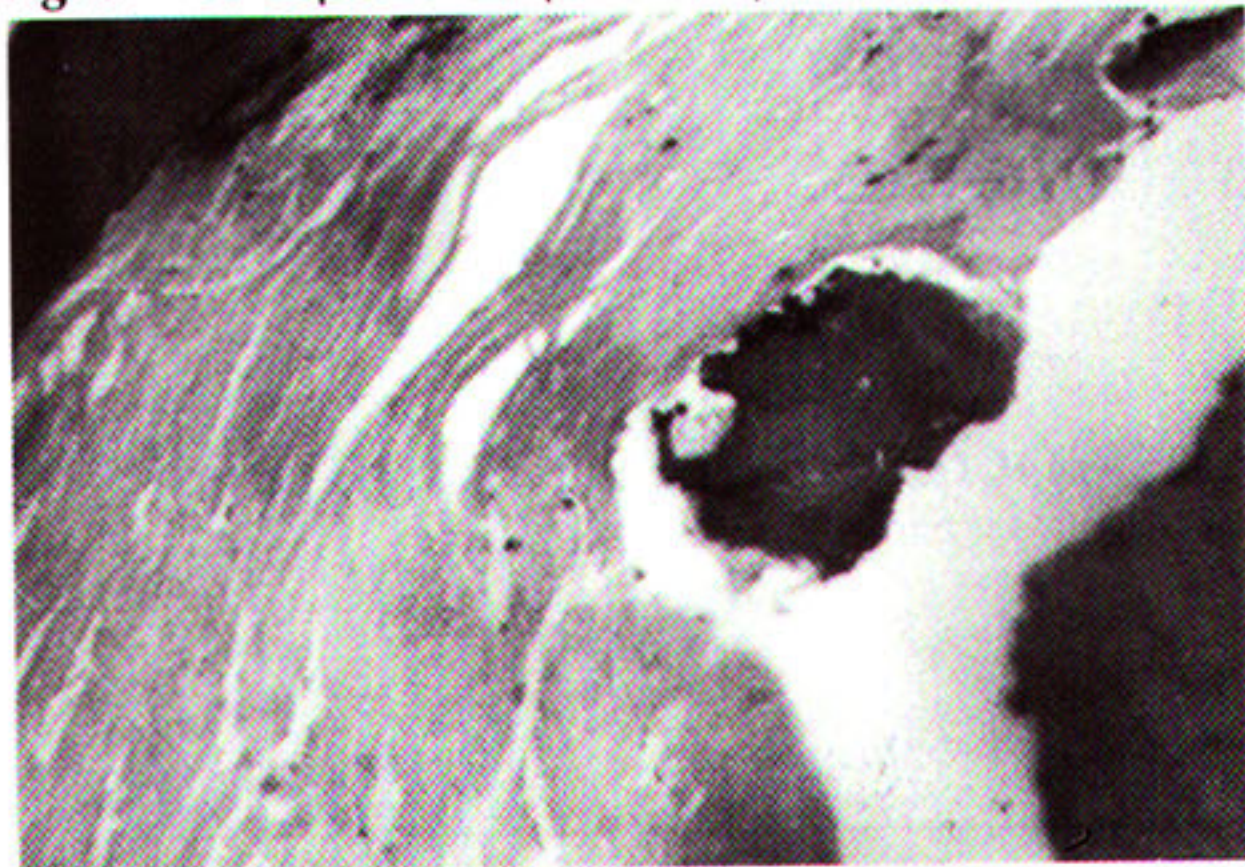


(500 mg BID) for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*, 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2228. 7) ZITER, P. et al. Oral telithromycin (HMR 3647; 800 mg OD) for 5 days is well tolerated and as effective as clarithromycin (250 mg BID) for 10 days in group a b-Hemolytic Streptococcal pharyngitis/tonsillitis. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*, 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2229. 8) PECHERE, J. C. et al. Parameters important in short antibiotic courses. *J. Int. Med. Res.*, 28(Suppl 1):3A-12A, 2000. 9) GILBERT, D. N. et al. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2002*. 3.ed. Hyde Park: Sanford, 2002. **Informações para prescrição no corpo desta edição.**

Tabela 1 - Dados demográficos dos casos estudados.

| | Gênero | | Cor | | Idade (média) |
|------------------------|--------|-----|-----|----|---------------|
| | Masc | Fem | B | NB | |
| Histoplasmose (n= 7) | 5 | 2 | 4 | 3 | 53 |
| *Outras causas (n =27) | 19 | 8 | 16 | 11 | 53 |
| Total | 24 | 10 | 20 | 14 | 53 |

*2 casos de paracoccidomicose, 1 caso de filariose e 24 casos não identificados; B = branco; NB = não branco.

Fig. 1 - Imagem microscópica de um nódulo necrótico ossificado.**Fig. 2 - Necrose caseosa.****Fig. 3 - H. capsulatum (microscopia ótica)**

ser totalmente conhecida. A dificuldade de se fazer o diagnóstico correto desta micose deve-se, em parte, a dificuldade clínica do diagnóstico entre outras micoses, tuberculose e infecções oportunistas.

Nos pacientes imunocompetentes, 95% dos casos de histoplasmose ocorre sob a forma de infecção subclínica e o restante como histoplasmose pulmonar aguda ou epidêmica com evolução para cura espontânea e com sintomas clínicos semelhantes a uma virose respiratória ⁽⁶⁾. As outras formas de histoplasmose ocorrem como consequência da infecção recente ou remota em hospedeiros que estejam, por algum motivo, comprometidos imunologicamente ou estruturalmente. Pacientes portadores de enfisema centrolobular e bolhoso poderão desenvolver histoplasmose pulmonar crônica, enquanto que os indivíduos que apresentam excesso de fibrinogênese terão o processo de cura por desenvolvimento de um histoplasmoma ou fibrose do mediastino ^(7, 8).

O exame microscópico do complexo de Ghon da histoplasmose muito se assemelha àquele encontrado na tuberculose. As lesões iniciais da histoplasmose são do tipo exudativo, formando uma típica pneumonite. A necrose caseosa ocorre frequentemente, tanto nas lesões pulmonares quanto nas ganglionares ou nos focos à distância.

A presença do granuloma é uma constante. Após a primeira semana ocorre a mobilização do sistema retículo-endotelial com células epitelióides e células gigantes tipo Langhans, formando granuloma que se assemelha ao da tuberculose e de outras micoses sistêmicas, como por exemplo a paracoccidomicose. A maioria das lesões primárias se cura rapidamente por fibrose que pode evoluir com posterior calcificação. Straub e Schwarz acreditam que, em alguns casos, as características estruturais permitem a hipótese de histoplasmose, mesmo sem o achado do fungo. Segundo estes autores, o foco primário da histoplasmose apresentaria uma maior calcificação em seu centro de caráter não homogêneo. É comum a metaplasia óssea da lesão.

Esses mesmos autores referem, no entanto que o complexo primário da histoplasmose, adquirido durante a vida adulta, tem pouca tendência a se calcificar ⁽⁹⁾. No nosso material, 43% (3/7) dos casos apresentaram calcificação e o mesmo número de casos apresentou metaplasia óssea. Verificou-se a presença de necrose caseosa em todos os casos estudados. Em 70% (24/34) não foi possível a identificação do agente etiológico apesar de serem utilizados vários métodos de coloração. O cultivo do material assim como inoculação em cobaias não poder ser realizado já que o material coletado era proveniente de pulmões fixados em formol a 10%.

Um novo aspecto da histoplasmose vem surgindo, relativo a seu caráter urbano, como consequência do crescimento imobiliário e da urbanização, o que vem causando distúrbios no meio ambiente e aumentando o risco à infecção. A forma urbana da histoplasmose ocorre em indivíduos que trabalham em demolições de prédios velhos, em telhados, em forros de residência habitados por aves, em jardinagem, assim como atividades em que se manipule o solo e adubo contaminado pelo fungo. Diversos autores estudaram os principais fatores que contribuem para a histoplasmose urbana ^(10,11).

Nesse trabalho, o achado de 100% dos pacientes residirem no município de Niterói demonstra que cada vez mais o caráter urbano da histoplasmose vem ganhando importância. Essa forma de apresentação da micose é usualmente observada quando nas cidades se mantiverem as condições inerentes ao campo, o que ocorre em Niterói onde existem áreas rurais importantes de permeio às áreas industrializadas.

Agradecimentos

Professora Graça Helena Caldas Teixeira do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro - Universidade Federal Fluminense (Niterói), Dr Heitor Paiva do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Nacional do Câncer - INCA - Ministério da Saúde e Professor Gilvan Renato Muzy de Souza da Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edwards LB, Acquaviva F.A., Livesay V.T., Cross F.W. & Palmer C.E An Atlas Of Sensitivity To Tuberculin, Ppd- B, And Histoplasmin In The United States. *Am Rev Resp Dis* 1969;99:1-132.
2. Edwards PQ, Billings EL. Worldwide pattern of skin sensitivity to histoplasmin. *Am JTropMedHyg* 1971; 20: 288-319.
3. Londero AT, Ramos CD. The states of histoplasmosis in Brazil. *Mycopathology* 1978; 64: 153-5.
4. Oliveira RMZ. Histoplasmose: estudo epidemiológico em área periurbana do município do Rio de Janeiro. Tese de mestrado, Rio de Janeiro, Instituto Oswaldo Cruz, 1985.
5. Wanke B. Histoplasmose. Estudo epidemiológico, clínico e experimental. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. 1985.
6. Salomon J, Bougnoux ME, Dromer F. An outbreak of acute pulmonary Histoplasmosis in members of a trekking trip in Martinique, French West Indies. *J Travel Med* 2003; 10 (2): 87-93.
7. Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis. *Am.Rev Respir Dis* 1978; 117: 929-56.
8. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* 1981; 60: 231-66.
9. Straub M, Schwarz J. Healed primary complex in Histoplasmosis. *Am J Clin Pathol* 1955; 25: 727- 41.
10. Paula A. Microepidemia de Histoplasmose. *Rev Serv Nac Tuberc* 1959; 3: 11-20.
11. Paula A, Aidé MA. Histoplasmose urbana. *Medicina de hoje* 1977; 3: 677-84. ■