

Histoplasmoze pulmonar em clínica privada no Rio de Janeiro

Pulmonary Histoplasmosis in a private clinic in Rio de Janeiro City

Rafael de Castro Martins¹, David Henrique Nigri²,
Andreia Salarini Monteiro³, Gabriela Addor⁴,
Carlos Alberto de Barros Franco⁵

Pulmão RJ 2005; 14(3): 197-201

RESUMO

Introdução: a histoplasmoze é uma infecção fúngica causada pelo *H. capsulatum* que acomete principalmente os pulmões. Pode apresentar-se como infecção primária assintomática, infecção pulmonar aguda ou crônica, ou sob a forma disseminada. O objetivo é descrever as principais manifestações clínicas e radiológicas numa população de grande centro urbano. **Metodologia:** foi realizado estudo retrospectivo com análise de prontuários de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro, sendo incluídos todos os pacientes com diagnóstico de histoplasmoze, confirmado por sorologia, cultura ou histopatologia. Foram mostradas as principais manifestações clínicas e radiológicas da histoplasmoze, e o aspecto endêmico da doença mesmo em áreas urbanas. **Resultados:** incluídos 18 pacientes, com média de idade de 46 anos, sendo 10 mulheres. Como principais manifestações clínicas, observamos febre, tosse, astenia e dor torácica. O nódulo pulmonar e linfonodomegalia foram os achados radiológicos mais encontrados. Todos os pacientes eram moradores de área urbana. Não houve casos da forma disseminada da doença. **Conclusões:** a presença da histoplasmoze pulmonar em áreas urbanas é uma realidade, acometendo indivíduos saudáveis, e sendo muitas vezes subdiagnosticada devido aos sintomas inespecíficos e a remissão espontânea em muitos casos. A febre e o nódulo pulmonar são os principais achados clínicos e radiológicos.

Descritores: histoplasmoze, sorologia, tosse.

ABSTRACT

Introduction: histoplasmosis is a fungal infection caused by *H. capsulatum*, which attacks mainly the lungs. It may present itself as an asymptomatic primary infection, chronic or acute pulmonary infection, or under a disseminate form. The objective is to make a description of clinical and radiologic main features in a population of urban area. **Methodology:** a retrospective study was done, which included analyzis of medical records of a private clinic from Rio de Janeiro city. These included all patients with diagnosis of histoplasmosis confirmed by serology, culture or histopatology. Was showed main radiology and clinical manifestations of histoplasmosis, and the endemic feature of this disease even in urban areas. **Results:** this study encompassed 18 patients, with average age of 46 years, being 10 woman. Main clinical presentation were fever, cough, weakness and chest pain. The most common radiology feature were pulmonary nodule and adenomegaly. All patients living in urban area. There were no cases of disseminate disease. **Conclusions:** Pulmonary histoplasmosis is a reality in urban areas, attacking healthy people and in many times it is subdiagnosed due to unspecific symptoms and spontaneous remission. Fever and pulmonary nodule, are the main features.

Keywords: histoplasmosis, serology, cough.

1. Especialização em Pneumologia pela Escola Médica de Pós-Graduação PUC-Rio. Médico Pneumologista da Clínica Barros Franco, consultoria em aparelho respiratório.
2. Residência médica em Pneumologia – UFRJ. Professor auxiliar da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio, curso de Pneumologia.
3. Residência médica em Pneumologia. Título de especialista pela SBPT/AMB. Professora auxiliar da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio, curso de Pneumologia.
4. Residência Médica em Pneumologia – UERJ. Professora auxiliar da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio, curso de Pneumologia.
5. Residência Médica em Pneumologia. Título de especialista pela SBPT. Membro da Academia Nacional de Medicina. Professor titular do Curso de Pneumologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio. Diretor da Clínica Barros Franco, consultoria em aparelho respiratório. Trabalho realizado na Clínica Barros Franco, consultoria em aparelho respiratório.

Endereço para correspondência: Rafael de Castro Martins. Rua Sorocaba 464/204, Botafogo 22271-110 Rio de Janeiro – RJ. Tel. (21) 2527-5277, Fax (21) 2266-7392. E-mail: castromr2000@yahoo.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 09/09/2005 e aceito no dia 29/09/2005, após revisão.

Introdução

A histoplasmose é uma infecção que acomete seres humanos e várias outras espécies animais, sendo causada por um fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*, que possui três variedades, as espécies *capsulatum*, *duboisii* e *farciminosum*¹.

A doença tem ampla distribuição geográfica, com casos registrados na Ásia e na Europa, mas predomina na África e nas Américas. As zonas endêmicas mais importantes são os vales dos rios Mississipi-Missoure e Ohio, na América do Norte, e a bacia do rio Prata e a Serra do Mar na América do Sul²⁻⁴ (Figura 1). As áreas de maior prevalência no Brasil são as regiões sudeste e centro-oeste, respectivamente.

A infecção está associada à exposição ao solo contaminado com fezes de aves e morcegos⁵, e uma vez manipulado este solo, o esporo fica em suspensão sob a forma de aerossol⁶, desta forma facilitando sua inalação.

São três as formas de apresentação da doença: a infecção primária assintomática, a infecção pulmonar aguda ou crônica e a forma disseminada. A grande maioria das infecções são assintomáticas ou apresentam poucos sintomas^{3,6,7}.

A forma pulmonar aguda em geral tem evolução benigna e auto-limitada em indivíduos imunocompetentes^{2,6}. Apresenta sintomas semelhantes a gripe, como mialgia, artralgia, cefaléia, anorexia, tosse não produtiva e dor torácica. A febre é baixa. Estes sintomas ocorrem em 85%-100% dos casos na fase aguda². Também pode se manifestar com dor pleurítica, pericardite, síndromes reumatológicas, broncolitíase⁴, e alterações cutâneas como eritema nodoso, eritema multiforme ou rash máculopapular⁸. Uma complicação pouco comum, porém importante da histoplasmose aguda, é a mediastinite fibrosante³.

Radiologicamente pode apresentar alterações intersticiais difusas com micronódulos, infiltrados alveolares, nódulos, linfonodomegalias hilares e mediastinais^{6,7,9} ou até mesmo com radiografia de tórax normal¹⁰. O derrame pleural secundário a histoplasmose é raro^{9,11,12}. Numa revisão das manifestações radiológicas da histoplasmose pulmonar de 259 pacientes com radiografia de tórax anormal, somente um apresentou derrame pleural¹³.

As formas pulmonar crônica e disseminada são menos freqüentes. A primeira, em geral está associada a alterações parenquimatosas já existentes, principalmente o enfisema^{4,6,14,15}. A segunda pode ter uma evolução fulminante¹⁶.

O diagnóstico de precisão é estabelecido com o isolamento do *H. capsulatum* em fluídos ou tecidos corporais¹⁴. Os principais métodos diagnósticos são:

(1) cultura, que é o padrão ouro^{6,15}; (2) coloração do fungo nos tecidos e no sangue, sendo utilizados como corantes o PAS e/ou prata metenamina Grocott-Gomori, e Giemsa¹⁷; (3) teste de detecção de antígenos pelo método Elisa, que apresenta grande sensibilidade na detecção do antígeno, em materiais como urina, líquido, soro e lavado broncoalveolar^{14,15,17}; (4) testes sorológicos para detectar anticorpos ao *H. capsulatum*, como a reação de fixação de complemento e o teste de imunodifusão para precipitação de anticorpo. Este teste produz uma reação de imunoprecipitação, identificando as bandas de precipitina H e M, esta última quando positiva indica infecção recente⁶. Outro método diagnóstico é o teste cutâneo com histoplasmina, que determina se o paciente já foi exposto ao *H. capsulatum*, sendo útil como ferramenta epidemiológica, porém praticamente sem valor diagnóstico¹⁴.

Caso o indivíduo permaneça com sintomas moderados por mais de 2 semanas, deve-se iniciar o tratamento com itraconazol na dose de 200 a 400 mg/dia, via oral, por um período de 3 a 6 meses. Quando a doença se manifesta de forma grave, cursando com hipoxemia, o tratamento de escolha é a anfotericina B parenteral, na dose de 0,7 mg/kg, até a melhora dos

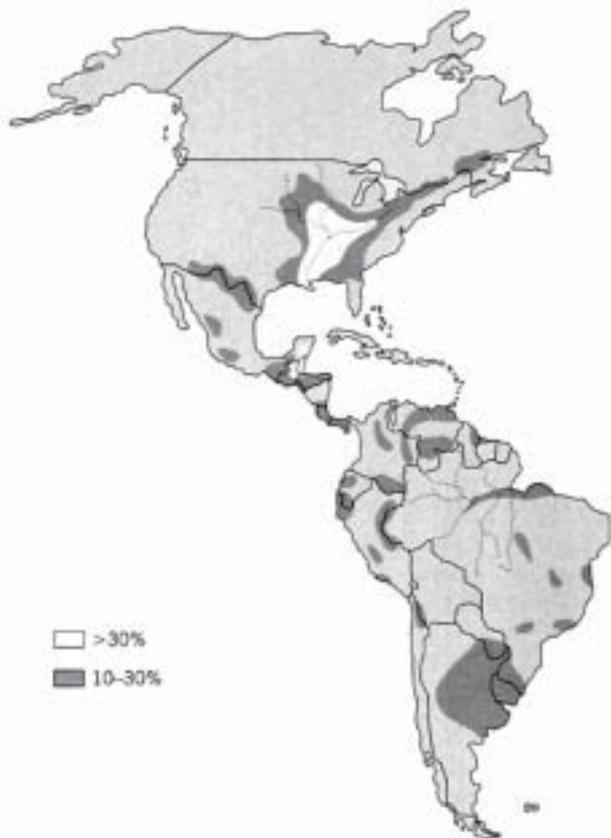


Figura 1 - Prevalência (%) da doença nas Américas. Cohen & Powderly: *Infectious Diseases*, 2nd ed.

sintomas, quando então esta droga pode ser suspensa e iniciado itraconazol oral 400 mg/dia por 6 meses ou mais, se necessário^{7,18-20}.

O objetivo do presente estudo é descrever as principais manifestações clínicas e radiológicas da histoplasmose pulmonar, encontradas numa população de grande centro urbano.

Metodologia

Foi realizado um estudo retrospectivo após revisão de prontuários de pacientes, em uma clínica privada de Pneumologia na cidade do Rio de Janeiro (Clínica Barros Franco, Consultoria em Aparelho Respiratório), cadastrados entre dezembro de 1989 e junho de 2004.

Crítérios de inclusão

Incluímos no estudo, os pacientes com diagnóstico confirmado por (1) sorologia, sendo utilizado o método de imunodifusão, (2) cultura, no qual foram utilizados os meios Sabourraud e Ágar seletivo para fungos ou (3) histopatologia. As biópsias foram realizadas por broncofibroscopia, mediastinoscopia, toracotomia ou vídeotoracoscopia.

Foram analisadas as principais manifestações clínicas e radiológicas, e também as características epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de histoplasmose.

Houve avaliação radiológica de todos os pacientes, com radiografia e tomografia computadorizada de tórax.

Todos os pacientes foram submetidos a investigação diagnóstica para tuberculose pulmonar, com pesquisa de BAAR (bacilo álcool-ácido resistente) no escarro e/ou LBA (lavado broncoalveolar) e cultura para BK (bacilo de Koch) no LBA e no fragmento da biópsia. O teste anti-HIV foi realizado em 5 pacientes.

Resultados

Foram incluídos no trabalho 18 pacientes, com média de idade de 46 anos, variando de 26 a 64 anos, sendo 10 (55,5%) mulheres (Tabela 1).

Os pacientes residiam na região do grande Rio, sendo 14 (77,7%) na cidade do Rio de Janeiro, 3 (16,6%) em Niterói e 1 (5,6%) paciente era canadense e estava hospedado no Rio de Janeiro há 20 dias.

Seis pacientes (33,3%), tinham casa como domicílio, os outros residiam em apartamento (Tabela 1), sendo que dois destes eram freqüentadores de zona rural, mas negavam contato com cavernas ou morcegos. Cinco pacientes (27,7%), apresentavam história epidemiológica (presença de morcegos em casa ou no local de trabalho).

Nenhum dos pacientes apresentava estado de

imunodepressão (uso crônico de corticóide na dose ≥ 20 mg/dia ou em dose imunossupressora ≥ 60 mg/dia, portador da síndrome imunológica adquirida humana ou neoplasia), porém somente 5 pacientes (27,7%) fizeram teste anti-HIV, sendo todos negativos.

A febre foi o sintoma mais freqüente, tendo sido encontrada em 11 pacientes (61,1%), seguida de dor torácica em cinco pacientes (27,7%), astenia em três pacientes (16,6%), tosse em três pacientes (16,6%) e três pacientes (16,6%) eram assintomáticos. Seis pacientes (33,3%) apresentavam mais de um sintoma associado (Tabela 2).

A manifestação radiológica mais freqüente foi o nódulo pulmonar solitário, evidenciado em 11 pacientes (61,1%), seguido de linfonodomegalia hilar em cinco e mediastinal em nove pacientes (50%). Os outros achados foram consolidação, nódulo cavitado e derrame pleural. Um paciente com linfonodomegalia mediastinal evoluiu com mediastinite fibrosante. Dez pacientes (55,5%) apresentavam mais de uma manifestação radiológica (Tabela 3).

Com relação a forma de apresentação da doença, 16 pacientes (88,8%) apresentaram a forma pulmonar aguda. Apesar de nenhum paciente ter manifestação radiológica de doença parenquimatosa prévia, dois apresentavam sintomas como tosse produtiva crônica e episódios de febre com evolução de 10 meses e um ano, respectivamente, sendo considerados portadores da forma crônica. Não houve casos da forma disseminada da doença.

Foram realizadas biópsias em oito (44,4%) pacientes, sendo quatro com nódulo pulmonar e quatro com linfonodos mediastinais. Das biópsias realizadas, quatro apresentaram, como resultado, processo granulomatoso com necrose caseosa, um apresentou processo inflamatório inespecífico e em um a biópsia foi normal, não esclarecendo o diagnóstico.

Os métodos utilizados para realizar as biópsias foram: toracotomia em três pacientes (16,7%), mediastinoscopia em dois pacientes (11,2%), vídeotoracoscopia em um paciente (5,6%), punção com agulha de Wang em um paciente (5,6%) e biópsia transbrônquica em um paciente (5,6%).

O diagnóstico foi confirmado por sorologia em 15 pacientes (83,3%), por meio de histopatologia em dois pacientes (11,1%) e por cultura em um paciente (5,6%).

Dos métodos diagnósticos utilizados, apenas a sorologia foi aplicada em todos os pacientes.

Não foram registrados casos de pacientes com DPOC ou com seqüelas parenquimatosas de tuberculose pulmonar. Com relação aos hábitos de vida dos pacientes, sete deles (38,8%) eram tabagistas.

Tabela 1 - Dados demográficos da casuística.

Características pacientes		N = 18	
Idade (anos)			
Média		46	
Varição		26 – 64	
Raça (nº) %			
Branca	(18)	100	
Sexo feminino, (nº) %	(10)	55,5	
Residência fixa (nº)			
Rio de Janeiro		14	
Niterói		3	
Outros *		1	
Tipo de moradia** (nº) %			
Casa	(6)	33,3	
Apartamento	(11)	66,6	

*Canadense hospedada num hotel no Rio de Janeiro.

** Todos as moradias eram em área urbana.

Tabela 2 – Principais características clínicas.

Sinais e sintomas	(nº)	(%)
Febre	(5)	27,7
Dor torácica	(2)	11,1
Febre e dor torácica	(2)	11,1
Febre e astenia	(2)	11,1
Febre e tosse	(1)	5,6
Astenia	(1)	5,6
Tosse	(1)	5,6
Febre, tosse, dor torácica	(1)	5,6
Assintomáticos	(3)	16,6

Tabela 3 - Características radiológicas.

Achados radiológicos	(nº)	(%)
Nódulo solitário e linfonodomegalia	(5)	27,7
Nódulo pulmonar solitário	(4)	22,2
Consolidação e linfonodomegalia	(3)	16,6
Consolidação	(2)	11,1
Adenomegalia	(1)	5,6
Nódulo cavitado	(1)	5,6
Nódulo solitário e consolidação	(1)	5,6
Nódulo solitário, derrame pleural e cavitação	(1)	5,6

Discussão

As manifestações clínicas e radiológicas da histoplasmose pulmonar estão amplamente descritas na literatura, bem como sua epidemiologia.

Os dados deste trabalho não nos permite avaliar a incidência de histoplasmose no Rio de Janeiro. Entretanto, sabe-se que esta doença é endêmica no Brasil, com grande prevalência na região sudeste²¹. Estima-se que nos Estados Unidos da América, em áreas endêmicas, existam 50 milhões de indivíduos infectados, com 500.000 novos casos a cada ano^{6,15}. Devido as suas manifestações inespecíficas e a remissão espontânea em muitos casos, alguns autores acreditam que a doença seja subdiagnosticada^{21,22}.

Este levantamento mostrou as principais características clínicas e radiológicas da histoplasmose pulmonar, principalmente na forma aguda da doença, num grupo selecionado de pacientes, no qual não havia indivíduos imunodeprimidos. Apesar do número pouco expressivo de pacientes, nossos dados são concordantes com os encontrados na literatura nacional, como apresenta uma amostragem mais ampla, realizada no Rio Grande do Sul, com 156 pacientes^{21,23}, e também com dados referentes a outras áreas endêmicas no mundo^{2,3,10,15}.

Em nossa casuística, apenas três pacientes (16,6%) eram assintomáticos. Analisando dados da literatura, vemos que a doença pode ser sintomática em torno de 85% dos casos, no qual há grande exposição ao inóculo. Esta situação se inverte quando a exposição ao inóculo é pequena; nesta situação, a doença é auto-limitada e assintomática, em até 99% dos casos^{3,9}.

Além de febre, dor torácica, astenia e tosse, esta enfermidade causa diversos outros sintomas, porém todos inespecíficos e muitas vezes se assemelha a um quadro gripal, tornando difícil o diagnóstico presuntivo somente por meio dos achados clínicos.

O aspecto clínico e radiológico inespecífico da doença ficou bem evidente nos pacientes deste estudo. Esta característica é descrita por outros autores, bem como a semelhança da histoplasmose com outras doenças granulomatosas, especialmente a tuberculose. Em virtude deste fato, muitas vezes pode ocorrer um retardo ou até mesmo o erro no diagnóstico²⁴.

A sorologia foi o único método complementar realizado em todos os pacientes, fornecendo o diagnóstico em 15 casos (83,3%). É um exame com resultado relativamente rápido, quando comparado com a cultura. Os testes sorológicos para detecção do anticorpo apresentam positividade maior que 90%, em pacientes imunocompetentes, porém pode haver resultados falso-positivos, devido a reação cruzada, em indivíduos com paracoccidiodomicose, blastomicose, aspergilose e, menos freqüentemente, coccidiodomicose^{7,25}.

Vem sendo realizados estudos genéticos sobre a histoplasmose, e seus resultados irão fornecer dados para um melhor entendimento da doença. Pesquisadores brasileiros realizaram um trabalho que identificou geneticamente as cepas de *H. capsulatum* e suas diversas espécies nas diferentes regiões do Brasil. Acredita-se que a diferença genética entre as cepas possa estar relacionada com as manifestações clínicas da doença. Com a identificação genética do *H. capsulatum*, poderão ser tomadas medidas mais eficazes na prevenção e no tratamento da histoplasmose²².

Podemos então concluir que a histoplasmose pulmonar é uma doença com características clínicas

inespecíficas, por muitas vezes assintomática, onde a principal manifestação clínica é a febre e as principais alterações radiológicas são o nódulo pulmonar e a linfonomegalia. Esta doença pode acometer indivíduos saudáveis e residentes em áreas de grande centro urbano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Negróni R. Histoplasmose. In: Veronesi - Tratado de infectologia / editores Veronesi R, Focaccia R. São Paulo: Atheneu;1996;1120-29.
2. Wheat LJ, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson et al. Practice guidelines for the management of patients with Histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000;30:688-95.
3. Niederman MB, Sarosi GA. In: Respiratory Tract Infections, Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1995;463-67
4. Wheat LJ, Kaufman CA. Review article: Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2003;17(1):1-19.
5. Jones TF, Swinger GL, Craig AS, McNeil MM, Kaufman L, Schaffner W. Acute pulmonary histoplasmosis in bridge workers: a persistent problem. Am J Med 1999;106:480-2.
6. Davies SF, Sarosi GA. In: Murray & Nadel: Textbook of respiratory medicine. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Company; 2000. p.1107-7.
7. Guigay J, Cuguiere A, Miltgen J, Lonjon T, Jancovici R, Vaylet F, et al. American pulmonary histoplasmosis caused by *histoplasma capsulatum* [abstract]. Rev Pneumol Clin:1998;54(6)311-20.
8. Golman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias. Clin Chest Med 1999;20(3):507-19.
9. Martins EM, Marchiori E, Damato SD, Pozes SD, Silva ACG, Dalston M. Histoplasmose pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. Radiol Bras 2003;36(3):147-51.
10. Cohen J, Powderly WG, Berkley SF. In: Cohen & Powderly. 2nd ed. [S.l.]. Infectious Diseases; 2004;431-40.
11. Cohen M, Sahn AS. Resolution of pleural effusions. Chest 2001;119(5):1547-62.
12. Carter A, Hunninghake GW. Massive pleural effusion in diffuse granulomatous disease. Chest 1997;112(1):284-8.
13. Light RW. Pleural effusion secondary to fungi, actinomycosis and nocardiosis. In: Light RW. 1st ed. Philadelphia: Pleural Diseases; 1983;127-33.
14. Deep GS. Histoplasma capsulatum. In: Mandell GL and Bennett JE. Practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2718-33.
15. Kurowski R, Ostapchuk M. Cover article: office procedures. Overview of histoplasmosis. Am Fam Physician 2002;66(12):2247-52.
16. Vathesatogkit P, Goldenberg R, Parsey M. A 27-year-old HIV-infected woman with severe sepsis and pulmonary infiltrates. Chest 2003;123(1):272-6.
17. Shaughnessy EO, Shea YM, Witebsky FG. Laboratory diagnosis of invasive mycoses. Infect Dis Clin North Am 2003;17(1):135-58.
18. Sarosi GA. Pneumonia due to endemic fungi. Curr Treat Options Infect Dis 2001;3:199-205.
19. Clein NC, Cunha BA. New antifungal drugs for pulmonary mycosis. Chest 1996;110(2):525-32.
20. Hay RJ. Antifungal drugs used for systemic mycoses. Dermatol Clin 2003;21(3):577-87.
21. Faria EC. Histoplasmose em hospedeiro não infectado pelo HIV. Revisão de casos do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas [Dissertação]. Rio de Janeiro : Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ; 2003.
22. Zancopé RM, Morais P, Tavares S, Muniz MM. Genetic diversity of histoplasma capsulatum strains in Brazil. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2004. In press.
23. Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. Rev Inst Med Trop São Paulo 2001;43(4):183-7.
24. Reich JM. Deciphering histoplasmosis, systemic noncaseating granuloma, and sarcoidosis in the literature. Chest 1998;113(4):1143.
25. Wheat JL. Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol 2003;11(10):488-94. ■