

Relato de Caso

## Nódulo pulmonar solitário associado a febre e poliartralgia como manifestações de histoplasmose aguda.

Solitary pulmonary nodule associated fever and polyarthralgia as presentation of acute histoplasmosis.

Maria de Fátima do Amparo Teixeira<sup>1</sup>, Miriam Mena Barreto<sup>2</sup>, Luís Claudio Oliveira Lazzarini<sup>3</sup>.

### RESUMO

A histoplasmose, causada pela inalação do fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, tem um amplo espectro de manifestações clínicas e a maioria das infecções não é reconhecida clinicamente. Quando a histoplasmose aguda é sintomática, comumente manifesta-se com sintomas semelhantes à gripe, tais como tosse seca, febre, fadiga e dispnéia. A radiografia de tórax pode evidenciar adenopatias hilares e mediastinais e infiltrados pulmonares localizados ou reticulonodulares difusos. No caso apresentado, a única queixa era poliartralgia e febre, e a radiografia torácica mostrava nódulo pulmonar único. Não foram encontrados, em material respiratório, qualquer agente infeccioso ou outras doenças; porém, a sorologia para *Histoplasma capsulatum* foi positiva. O nódulo pulmonar foi acompanhado, sem intervenção cirúrgica ou terapêutica, evoluindo com completa melhora clínica e radiográfica, após dois anos. A histoplasmose aguda deve ser considerada no diagnóstico diferencial de nódulo pulmonar associado a sintomas articulares e febre.

**Descritores:** lesão numular pulmonar; artralgia; histoplasmose.

### ABSTRACT

Histoplasmosis, caused by the inhalation of dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum* has a wide spectrum of clinical manifestations and the most infections are not clinically recognized. When acute histoplasmosis has symptoms, it usually manifest with mild flu-like illness with a dry cough, fever, fatigue and dyspnea. Chest radiographs usually show enlarged hilar or mediastinal lymph nodes and patchy or diffuse reticulonodular pulmonary infiltrates. In this patient, the sole complaining was polyarthralgia and fever and in whose chest radiography revealed a single pulmonary nodule. No infectious agents or any additional pathology were found in respiratory specimens but a positive serology to *Histoplasma capsulatum* was found. The nodule was followed without any surgical or therapeutic intervention with a complete clinical and radiological recovery over a two year period. Acute histoplasmosis should be considered in the differential diagnosis of pulmonary nodule is association to joint manifestation and fever.

**Keywords:** coin lesion, pulmonary; arthralgia; histoplasmosis.

O nódulo pulmonar solitário (NPS) é doença frequente na clínica pneumológica e um grande desafio ao médico, principalmente na definição da melhor estratégia diagnóstica. Caso não existam critérios sugestivos de benignidade, caracterizados pela estabilidade radiológica do nódulo, por dois anos consecutivos, e/ou padrões típicos de benignidade à to-

mografia computadorizada de tórax (TC), tais como nódulo com alta densidade (sugerindo calcificação) ou baixa densidade (sugerindo cistos ou gordura), está indicado iniciar uma investigação mais invasiva, com coleta de material para confirmar o diagnóstico e, principalmente, descartar doença neoplásica.<sup>1,2</sup> Em alguns casos, no entanto, é possível que o diagnós-

1. Pneumologista do Instituto de Doenças do Tórax e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

2. Radiologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3. Professor Adjunto de Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado no Instituto de Doenças do Tórax e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Conflito de interesse não declarado.

**Endereço para correspondência:** Maria de Fatima do Amparo Teixeira. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (3º andar; secretaria da Pneumologia), Av. Brigadeiro Trompowski s/nº, Ilha do Fundão, CEP 21941-590, Rio de Janeiro, RJ. Tel: 2562-2633, fax: 2562-2669, e-mail: m.f.a.t@terra.com.br

Recebido em 23/11/2006 e aceito em 27/12/2006, após revisão.

tico possa ser confirmado por outros exames ou em outros sítios acometidos à distância. Nestes casos, o diagnóstico permite que o paciente seja poupado de realizar a broncofibroscopia ou outro método diagnóstico que, embora apresentem baixa mortalidade, não estão isentos de complicações.

A associação de NPS com sintomas articulares é descrita na literatura, podendo dever-se a diversas enfermidades, tais como câncer com síndromes paraneoplásicas, collagenoses, doenças granulomatosas e doenças infecciosas, entre as quais a tuberculose e a doença fúngica.<sup>3</sup>

A infecção aguda pelo *Histoplasma capsulatum* é assintomática em 50% a 90% dos casos.<sup>4</sup> Nos indivíduos sintomáticos, os sintomas podem variar desde um quadro simulando gripe até pneumopatias graves, causando insuficiência respiratória.<sup>5,6</sup> Nos casos agudos, também é descrito ao exame radiológico do tórax o freqüente aumento dos linfonodos mediastinais e os infiltrados pulmonares difusos, sendo raro o achado de nódulos pulmonares.<sup>5,6</sup> Microepidemias de histoplasmose aguda têm sido descritas em diversos estados do Brasil, incluindo o Rio de Janeiro e o Rio Grande do Sul, e, em função da ocorrência simultânea de vários casos e da identificação da fonte de exposição ao fungo, são mais facilmente diagnosticadas.<sup>7,8</sup>

Relatamos um caso de associação de NPS com poliartralgia e febre como apresentação única de histoplasmose pulmonar aguda. Neste tipo de caso, um alto índice de suspeita, associada à história clínica e epidemiológica, é fundamental para o diagnóstico.

## RELATO DE CASO

Homem branco de 40 anos, natural do RJ, referiu poliartralgias não migratórias em punhos, joelhos e tornozelos evoluindo por duas semanas, associadas a febre de 38°C somente durante os primeiros três dias dos sintomas. Negava emagrecimento, dispnéia, tosse ou outras queixas. Trabalhava como vigia há sete anos. Tabagista de 20 maços-ano e etilista social. Após diretamente perguntado, referiu que permanecia em ambientes fechados, por longos períodos, nos quais havia a presença de morcegos e pombos e que, cerca de um mês antes do início do quadro, tinha participado da limpeza deste local. Nenhuma outra pessoa do seu ambiente de trabalho teve que recorrer a atendimento médico por sintomas semelhantes. O exame físico era normal e as articulações não apresentavam sinais de inflamação aguda. Foi medicado com diclofenaco, com rápido desaparecimento dos sintomas articulares.

O PPD foi de 10 mm (2UT). O hemograma e a bioquímica mostraram valores dentro da faixa da normalidade. A antiestreptolisina O foi de 100U TODD e a pesquisa do fator reumatóide (métodos látex e Waler-Rose) foi negativa, em duas ocasiões. A radiografia torácica, feita um mês após o início do quadro,

mostrou nódulo de contorno regular, medindo cerca de 2,8cm no lobo inferior esquerdo (figura 1). A TC de tórax confirmou a presença de nódulo pulmonar periférico na mesma topografia, com densidade de partes moles, de contorno regular e nítido, sem calcificação e sem captação após administração de contraste endovenoso (figura 2). O exame sorológico por imunodifusão dupla (Outcherlony) foi reagente para o *Histoplasma capsulatum*, caracterizando a infecção pelo fungo. As sorologias para outros fungos, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Aspergillus fumigatus*, foram negativas.

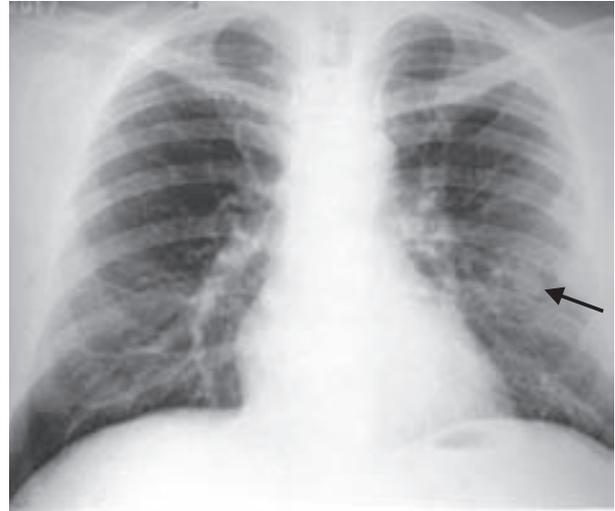


Figura 1 - Radiografia de tórax em PA mostrando nódulo de contornos regulares (seta), não calcificado, medindo 2,8 cm de diâmetro, localizado no lobo inferior esquerdo. Não foi visualizado aumento linfonodal ou infiltrados pulmonares.

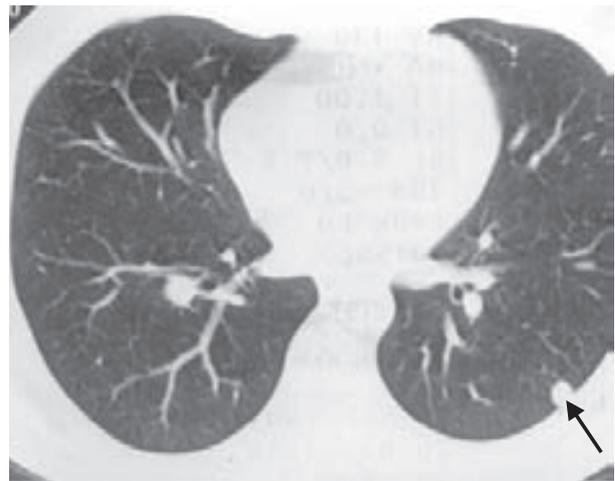


Figura 2 - Tomografia computadorizada de tórax evidenciando nódulo periférico com densidade de partes moles, contorno regular e nítido e ausência de calcificações (seta).

O paciente tornou-se assintomático sem terapia antifúngica e permaneceu sob acompanhamento ambulatorial com monitorização trimestral das radiografias de tórax e, após um ano, o nódulo pulmonar mostrava redução volumétrica para menos de 1 cm (figura 3) e, após dois anos, houve a sua total regressão.



Figura 3- Radiografia de tórax em PA após um ano de acompanhamento mostrando redução significativa do nódulo (seta).

## DISCUSSÃO

A histoplasmose é micose sistêmica, causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. A infecção, habitualmente, ocorre após a exposição a ambientes onde as fezes de aves e morcegos estão contaminadas pelo fungo, que inicialmente se dissemina aos pulmões e, posteriormente, por via sanguínea, aos outros órgãos.<sup>6,9-11</sup> Da mesma forma que acontece com a tuberculose, o grau de exposição ao fungo e a resposta imunológica do indivíduo determinarão a evolução do caso, se para uma infecção assintomática, como ocorre em cerca de 50% a 90% dos casos, ou para o desenvolvimento de histoplasmose doença.<sup>6,9</sup>

As manifestações da histoplasmose aguda ocorrem, em média, 14 dias após a exposição e são caracterizadas, principalmente, pelo comprometimento do estado geral, com mal estar, fadiga, febre e tosse, freqüentemente confundido com a gripe.<sup>4,7,11</sup> Sintomas articulares, como artrite ou artralguas, ocorrem em 5% a 10% dos casos<sup>5,6,12,13</sup> e o envolvimento é comumente poliarticular e simétrico, sem haver alteração radiológica das articulações.<sup>4,14</sup> Acredita-se que as manifestações articulares são, possivelmente, de natureza imunológica, já que os líquidos obtidos das articulações são estéreis.<sup>5,6,13</sup> Os sintomas articulares podem regredir espontaneamente ou com terapia antiinflamatória, tal como ocorreu neste paciente.<sup>4</sup> Eritema nodoso, conjuntivite flictenular e derrame pericárdico decorrem, também, da hipersensibilidade aos antígenos do *H. capsulatum* e são observados em 5% a 6% dos casos.<sup>6</sup>

As linfonodomegalias hilares e mediastinais, geralmente bilaterais, são os achados radiológicos mais freqüentes na forma aguda da doença, embora infiltrados intersticiais pulmonares difusos, uni ou bilaterais e comumente perihilares, possam ocorrer nas formas graves.<sup>5-7,14</sup> Nódulos pulmonares únicos ou múltiplos, disseminados em ambos os pulmões, podem também ser observados.<sup>6</sup> Este paciente desenvolveu

um quadro de poliartralgia e febre discreta, mas permaneceu com uma imagem radiológica de NPS, que se tornou o motivo da investigação diagnóstica.

A imunodifusão para *H. capsulatum* (pesquisa de anticorpos específicos) positiva, associada à história de exposição recente a ambientes provavelmente contaminados pelo fungo e aos achados radiológicos, permitiram firmar o diagnóstico de histoplasmose aguda. A sensibilidade da sorologia para este estágio, incluindo os pacientes com manifestações autolimitadas e/ou manifestações reumatológicas, é acima de 90%;<sup>4,14-16</sup> entretanto, resultados falso-positivos, por reação cruzada, são observados em 40% dos portadores de paracoccidioidomicose, blastomicose, aspergilose, e, menos freqüentemente, coccidioidomicose (16%) e candidíase (8%).<sup>15,16</sup> Os testes que detectam antígenos séricos são, geralmente, negativos na infecção assintomática, uma vez que a infecção é localizada e a carga fúngica, em geral, é baixa.<sup>15</sup>

Na investigação do NPS deve-se, contudo, levar em conta outras variáveis, tais como a idade, a história de tabagismo e as suas características ao exame tomográfico, antes de se decidir pelo acompanhamento sem intervenção do nódulo. Considera-se como NPS benigno aqueles que se mantêm estáveis por um período de 2 anos e, para tal, é necessária a repetição freqüente dos exames radiológicos, a cada trimestre no primeiro ano e a cada 4 a 6 meses no segundo ano.<sup>1,15</sup> Outros autores preconizam que o acompanhamento do NPS deve incluir tomografias computadorizadas de tórax, realizadas em 3, 6, 12 e 24 meses, para a melhor monitorização do crescimento do nódulo.<sup>2</sup> A ausência de progressão, em 2 anos, do NPS permite uma forte evidência contra os diagnósticos de linfoma ou câncer.<sup>2,15</sup>

A possibilidade de tratar-se de artrite reumatóide foi afastada neste caso, visto que os sintomas articulares regrediram rapidamente, não provocaram seqüelas e a pesquisa do fator reumatóide foi negativa.

Desta forma, deve-se suspeitar da hipótese de histoplasmose aguda quando houver a concomitância de manifestações reumatológicas e NPS ou nódulos múltiplos. Os dados epidemiológicos ocupacionais ou recreativos que expõem os pacientes a dejetos de morcegos ou aves devem ser valorizados e, em muitos casos, este diagnóstico não é feito ou é retardado porque esta possibilidade não é considerada.<sup>15-17</sup> Uma vez firmado este diagnóstico, a conduta é somente o acompanhamento clínico e radiológico, não sendo necessários procedimentos invasivos ou tratamento específico.<sup>4,5,12</sup>

Concluimos que na avaliação do NPS é importante a valorização dos sintomas extrapulmonares, a inquirição sobre exposição a possíveis fontes de fungos, a realização de rotina da imunodifusão para fungos e o acompanhamento radiológico/tomográfico por período não inferior a dois anos.

## REFERÊNCIAS

1. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:782-7.
2. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003;123:895-965.
3. Fraser RG, Paré JAP. In: *Diagnosis and Diseases of the Chest*. WB Saunders Ed. 3ª Ed, 1991, pg 3056-69.
4. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:1-19.
5. Goldman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias. *Clin Chest Med* 1999;20:507-19.
6. Negroni R. Histoplasmosis. Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. Vol 2, Ed Atheneu 1996;1120-9.
7. Aide MA. Histoplasmosis. In: Tarantino AB (ed). *Doenças Pulmonares*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. p. 426-34.
8. Unis G, Roesch EW, Severo LC. Histoplasmosis pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. *J Bras Pneumol* 2005;31(1):52-9.
9. Wanke B, Capone D. O pulmão na histoplasmosis. *Infectiva* 1990;1:33-40.
10. Wanke B, Lazera MS, Capone D. Histoplasmosis. In: *Pneumologia Aspectos Práticos e Atuais da SOPTERJ*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.152-57.
11. Aide MA. *Micoses Pulmonares*. In: SBPT (ed). *Manual de Pneumologia*. Brasília: SBPT, 2002. p. 299-308.
12. Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycosis: a treatment update. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:321-31.
13. Wheat J. Histoplasmosis: experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine* 1997;76: 339-54.
14. Kurowski R, Ostapchuk M. Overview of Histoplasmosis. *Am Fam Physician* 2002;66:2247-52.
15. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends in Microbiology* 2003;11:488-94.
16. Martins RC, Nigri DH, Monteiro AS, Addor G, Franco CAB. Histoplasmosis pulmonar em clínica privada no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* 2005;14(3):197-201.
17. Leimman BCQ, Pizzini CV, Muniz MM, Albuquerque PC, Monteiro PCF, Reis RS et al. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. *Rev Iberoam Micol* 2005;22:141-6.