

Gabriel Augusto de Almeida
Cardoso Leitão¹
Luiza Gondim Toledo¹
João Pedro Steinhauer Motta²
Deborah Miranda Morgado¹
Marcos de Carvalho Bethlem¹
Michelle Cailleaux Cezar³
Nina Rocha Godinho dos Reis
Visconti³
Márcia de Sousa Murta³

Aspergilose Mediastinal e Vertebral em Paciente Imunocompetente - Desafio Diagnóstico em Paciente de Alto Risco Perioperatório

Mediastinal and Vertebral Aspergillosis in an Immunocompetent Patient - Diagnostic Challenge in a Perioperative High-Risk Patient



>>> RESUMO

Infecções por *Aspergillus* spp. estão frequentemente associadas a algum estado de imunossupressão. A infecção vertebral por esses agentes é a forma mais frequente de aspergilose óssea, sendo o diagnóstico, por vezes, desafiador. Embora a infecção óssea pelos *Aspergillus* spp. seja incomum, o acometimento vertebral é a forma de osteomielite mais frequente, além de associada a mortalidade considerável (cerca de 25%). Estima-se que a doença óssea representa cerca de 3% dos casos de aspergilose invasiva. O diagnóstico da doença pode ser confirmado pelo isolamento do germe via exame direto e/ou cultura para fungos em fragmento ósseo ou coleção adjacente ao local acometido. A espécie isolada na maioria dos casos é o *A. fumigatus*. Trata-se no mínimo por 8 semanas, mas há relatos de extensão por mais de 6 meses, a depender de melhora clínica. Classicamente, a cirurgia é indicada de forma individualizada em casos de instabilidade vertebral ou sintomas neurológicos em progressão, embora historicamente o tratamento farmacológico e cirúrgico tenha sido indicado em combinação na maioria dos casos relatados.^{2,3}

>>> PALAVRAS-CHAVE

Aspergilose, aspergilose mediastinal, aspergilose vertebral, aspergilose tratamento.

>>> ABSTRACT

Infections caused by *Aspergillus* spp. are often associated with some state of immunosuppression. Vertebral infection caused by these agents is the most common form of bone aspergillosis, making the diagnosis sometimes challenging. Although bone infection by *Aspergillus* spp. Although it is uncommon, vertebral involvement is the most common form of osteomyelitis, as well as being associated with considerable mortality (around 25%). It is estimated that bone disease represents about 3% of cases of invasive aspergillosis. The diagnosis of the disease can be confirmed by isolating the germ via direct examination and/or culture for fungi in a bone fragment or collection adjacent to the affected site. The species isolated in most cases is *A. fumigatus*. It is treated for at least 8 weeks, but there are reports of extension for more than 6 months, depending on clinical improvement. Classically, surgery is indicated on an individual basis in cases of vertebral instability or progressive neurological symptoms, although historically pharmacological and surgical treatment have been indicated in combination in most reported cases.^{2,3}

>>> KEY WORDS

Aspergillosis, mediastinal aspergillosis, vertebral aspergillosis, aspergillosis treatment

¹ Residente do Serviço de Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax-UFRJ

² Chefe da Divisão de Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax-UFRJ

³ Médica do Serviço de Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax-UFRJ

Endereço para correspondência: gabrielleitao93@gmail.com

>>> INTRODUÇÃO

Infecções por *Aspergillus spp.* estão frequentemente associadas a algum estado de imunossupressão. A infecção vertebral por esses agentes é a forma mais frequente de aspergilose óssea, sendo o diagnóstico, por vezes, desafiador. A doença agrega morbimortalidade considerável e o tratamento pode envolver a combinação da terapia medicamentosa e cirúrgica. Relatamos um caso conduzido em nosso serviço de aspergilose mediastinal com acometimento vertebral por contiguidade em um indivíduo imunocompetente, porém de alto risco perioperatório, em que métodos minimamente invasivos foram empregados de forma efetiva para o diagnóstico.

CASO CLÍNICO <<<

Homem de 59 anos, portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência cardíaca de fração reduzida (ICFER) de etiologia isquêmica por doença arterial coronariana trivascular; descobre, durante exames pré-operatórios em março de 2021 para cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM), lesão mediastinal expansiva com densidade de partes moles, localizada em situação para-esofageana direita no recesso ázigo-portal. Nessa ocasião negava sintomas respiratórios, apresentando apenas dor torácica e cansaço aos esforços. A lesão media 42x30 mm de maiores diâmetros em tomografia computadorizada (TC) do tórax da época e apresentava íntimo contato com o esôfago distal, rechaçando-o.

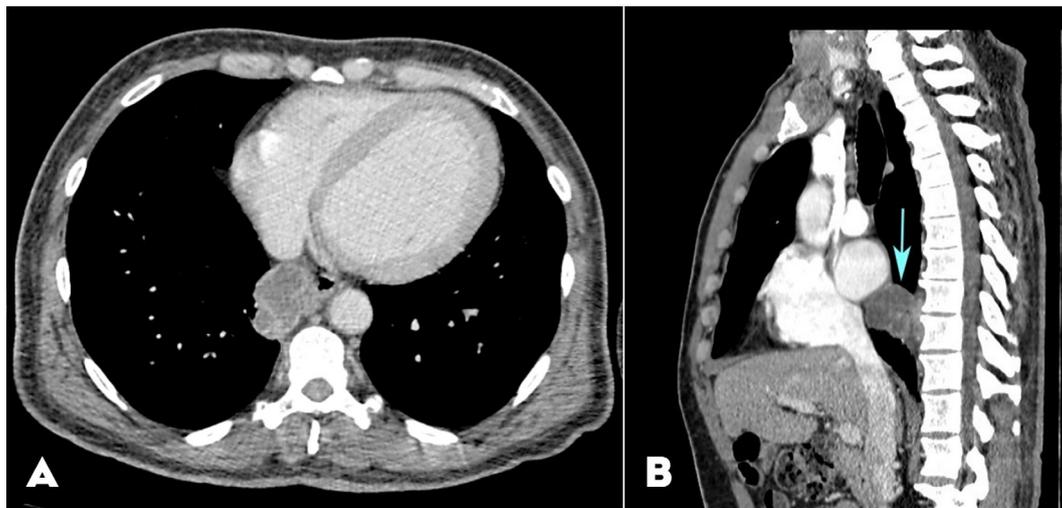


Figura 1. A e B: Cortes axial e sagital paramediano de lesão mediastinal ao momento do diagnóstico.

Foi submetido inicialmente a análise de escarro induzido, com resultado negativo para BAAR, cultura e teste rápido molecular para micobactérias, posteriormente repetidos e confirmados. As sorologias para HIV, HTLV, histoplasmose e paracoccidioidomicose foram negativas. Em maio/2021, é feita punção aspirativa por agulha fina da massa via transesofagiana, guiada pelo aparelho de ecobroncoscopia (EUS-B), a qual evidenciou numerosas hifas septadas e esporos no

exame citopatológico, sugestivas de *Aspergillus sp.*, sendo também descartada a presença de malignidade. As culturas do material para germes comuns, micobactérias e fungos foram negativas. Foi iniciado tratamento com voriconazol por um mês e dada a alta para acompanhamento ambulatorial, porém, após três meses, o paciente retorna ao hospital com lombalgia incapacitante e parestesia de MMII. A ressonância magnética (RM) da coluna torácica da ocasião mostrou piora da

lesão, que passou a invadir os corpos vertebrais de T9 e T10, além do respectivo disco entre essas vértebras, configurando um fusso paravertebral. Prosseguiu-se com a biópsia óssea guiada

por TC via radiologia intervencionista em novembro/2021, inicialmente inconclusiva, repetida depois em janeiro/2022, cuja cultura para fungos confirmou o crescimento de *Aspergillus sp.*

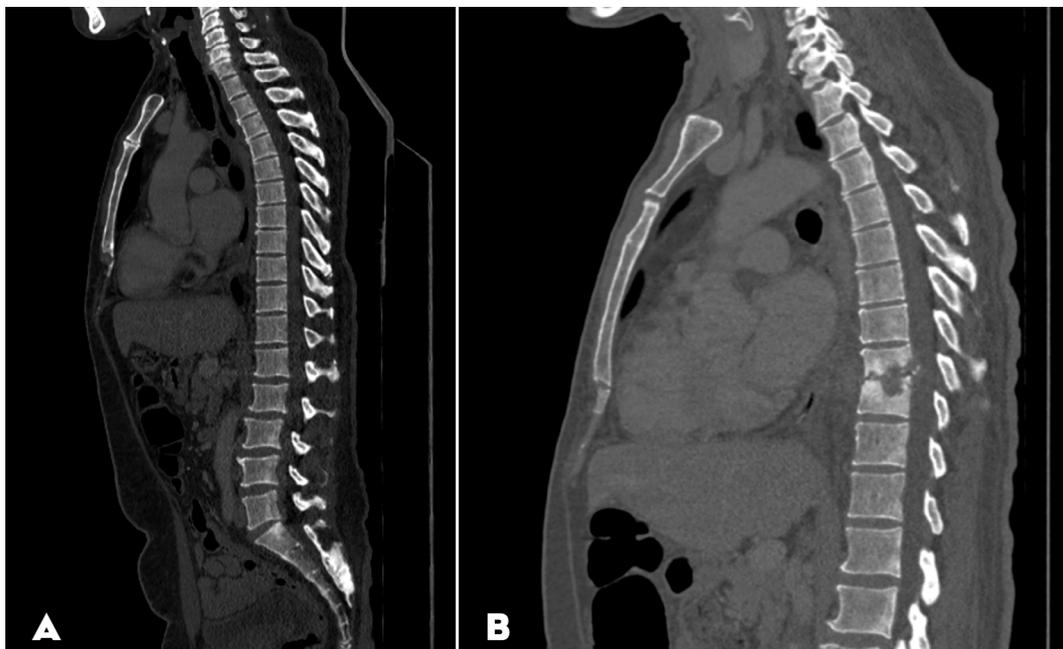


Figura 2. (cortes sagitais de TC) - A demonstra coluna vertebral normal à admissão; B demonstra destruição dos platôs vertebrais inferior de T9 e superior de T10, com redução do espaço intervertebral e colapso posterior.

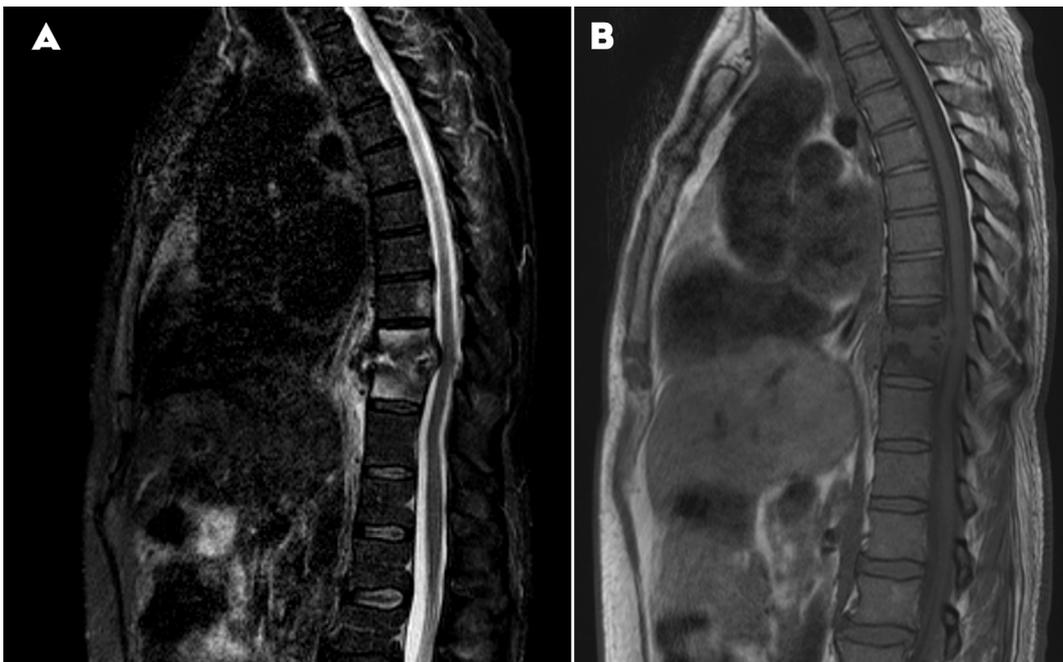


Figura 3. A e B, de cortes sagitais de RM em T1 WI e STIR demonstram extensão do processo no mediastino posterior para os corpos vertebrais e disco intervertebral de T9-T10, com compressão da medula nessa topografia.

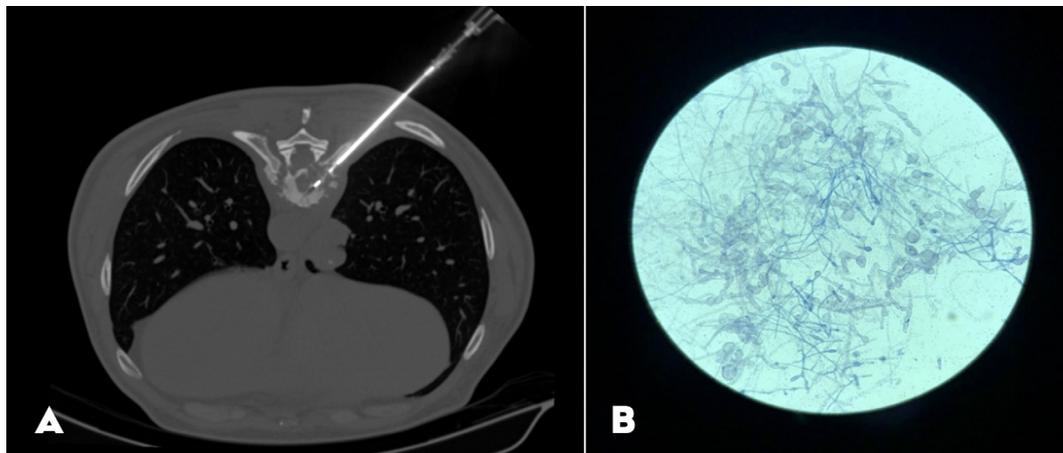


Figura 4. A: Punção-biopsia óssea percutânea guiada por TC; B: agregado de hifas septadas coradas pelo PAS em microscopia óptica de material proveniente da lesão.

Iniciou-se novo tratamento com anfotericina B complexo lipídico por 7 dias e, após evolução com disfunção renal aguda, substituiu-se por voriconazol, mantido dessa vez por 120 dias. A triagem de imunodeficiências, feita por citometria de fluxo do sangue periférico, dosagem sérica de imunoglobulinas (totais, classes e subclasses) e contagem linfócitos do sangue periférico, foi negativa. Em TC de controle com 60 dias de tratamento, o paciente já apresentava melhora do fuso paravertebral, e do tamanho e do aspecto da lesão para-esofageana (redução para 31x22x31 mm), conforme exposto na figura 5.

>>> DISCUSSÃO

Embora a infecção óssea pelos *Aspergillus spp.* seja incomum, o acometimento vertebral é a forma de osteomielite mais frequente, além de associada a mortalidade considerável (cerca de 25%).^{1,2,3} Estima-se que a doença óssea representa cerca de 3% dos casos de aspergilose invasiva.⁴

Os fungos desse gênero costumam colonizar o trato respiratório humano e raramente causam doença em imunocompetentes, sendo os pulmões os órgãos mais comumente acometidos de forma geral, tanto nestes, quanto nos imunossuprimidos.¹ Estima-se que mais de 85% dos pacientes tenham alguma comorbidade, sendo que em 76% dos pacientes é identificado algum fator de imu-



Figura 5. A: Melhora do fuso paravertebral e fusão parcial dos corpos vertebrais de T9 e T10.

nossupressão. Em uma revisão não sistemática de 310 casos relatados na literatura, as comorbidades mais associadas foram a doença crônica granulomatosa, transplante de células hematopoiéticas e neoplasias hematológicas.^{2,4} No caso descrito acima, não havia comprometimento evidente da imunidade, embora houvesse comorbidades cardiovasculares, possivelmente associadas a estado inflamatório sistêmico crônico.

A disseminação pode ocorrer por via hematogênica (fungemia de foco mais comumente pulmonar ou advinda de injeção intravenosa); inoculação iatrogênica por trauma ou procedimento cirúrgico; ou por contiguidade de infecção pulmonar - seja qual for a via, a aspergilose pulmonar é o maior fator de risco para a infecção óssea.^{1,3}

A osteomielite vertebral pode envolver tanto os corpos vertebrais, quanto os discos intervertebrais adjacentes.³ Não há consenso na literatura sobre a porção da coluna mais acometida, sendo os segmentos lombar e torácico os mais prevalentes. As manifestações clínicas mais encontradas são os sintomas algícos locais (lombalgia ou dorsalgia), seguidos pelos déficits neurológicos secundários à compressão da medula e/ou raízes nervosas.^{1,3}

O diagnóstico da doença pode ser confirmado pelo isolamento do germe via exame direto e/ou cultura para fungos em fragmento ósseo ou coleção adjacente ao local acometido. A espécie isolada na maioria dos casos é o *A. fumigatus*.^{1,2,3} Embora a espécie de *aspergillus* não tenha sido identificada ao certo no caso relatado, não costuma haver mudança na proposta de tratamento a depender dessa diferenciação, e

o Consenso da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas sobre o tema não recomenda a realização rotineira de teste de sensibilidade a antifúngicos, exceto em casos em que se suspeite de resistência durante o tratamento.³

A respeito do tratamento, não há consenso sobre a droga ideal, mas a anfotericina B lipossomal e o voriconazol são as opções de preferência, com uma tendência por essa última segundo o Consenso mais recente devido à sua alta biodisponibilidade e penetração nos tecidos.^{1,3} Está indicada, na terapia com voriconazol, o acompanhamento do nível sérico da droga, que foi realizado no caso descrito após a transição da via intravenosa para a via oral.

Trata-se no mínimo por 8 semanas, mas há relatos de extensão por mais de 6 meses, a depender de melhora clínica.^{1,3} Classicamente, a cirurgia é indicada de forma individualizada em casos de instabilidade vertebral ou sintomas neurológicos em progressão, embora historicamente o tratamento farmacológico e cirúrgico tenha sido indicado em combinação na maioria dos casos relatados.^{2,3}

>>> REFERÊNCIAS

1. Perna A, Ricciardi L, Fantoni M, et al. Spontaneous vertebral aspergillosis, the state of art: a systematic literature review. *Neurospine*. 2021;18(1):23–33.
2. Gabrielli E., Fothergill A.W., Brescini L., Sutton D.A., Marchionni E., Orsetti E., Staffolani S., Castelli P., Gesuita R., Barchiesi F. Osteomyelitis caused by *Aspergillus* species: A review of 310 reported cases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014;20:559–565. doi: 10.1111/1469-0691.12389.
3. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al.. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326
4. Sethi S, Siraj F, Kalra KL, Chopra P. *Aspergillus* vertebral osteomyelitis in immunocompetent patients. *Indian J Orthop* 2012;46:246-50.