

# Histoplasmose disseminada em uma paciente transplantada renal

Sepsis-like histoplasmosis in a kidney transplant patient

## Autores

Ana Raquel Fernandes <sup>1</sup>

Laila Almeida Viana <sup>2</sup>

Juliana Busato Mansur <sup>2</sup>

Mariana de Moraes

Françoso <sup>2</sup>

Daniel Wagner de Castro

Lima Santos <sup>2</sup>

Helio Tedesco Silva <sup>2</sup>

José Osmar Medina

Pestana <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar de Setúbal, Portugal.

<sup>2</sup> Hospital do Rim, São Paulo, SP, Brasil.

## RESUMO

Histoplasmose é uma infecção fúngica que afeta principalmente pacientes imunossuprimidos. Os autores apresentam um caso de uma receptora de transplante de rim que desenvolveu histoplasmose disseminada, uma manifestação atípica, mas grave da doença. O fungo foi encontrado no sangue e na biópsia cutânea, e o tratamento com anfotericina lipossomal resultou em hepatotoxicidade.

**Palavras-chave:** transplante de rim; imunossupressão; sepse; infecções oportunistas.

## ABSTRACT

Histoplasmosis is a fungus infection that mainly affects immunosuppressed patients. The authors present a case of a kidney transplant recipient who developed sepsis-like histoplasmosis, an atypical but severe manifestation of the disease. The fungus was found in blood and in a skin biopsy, and the treatment with liposomal amphotericin resulted in hepatotoxicity.

**Keywords:** kidney transplant; immunosuppression; sepsis; opportunistic infections.

## INTRODUÇÃO

Pacientes com transplante renal são propensos a infecções oportunistas por causa de imunossupressão. Histoplasma é uma micose sistêmica causada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* ou *Histoplasma capsulatum* var. *Durboisii* que afeta principalmente os hospedeiros imunocomprometidos. Este último foi identificado na África e na Europa, enquanto que o *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* é endêmico na América do Norte e América Latina<sup>1</sup>. Esta doença foi raramente diagnosticada no Brasil antes da AIDS (síndrome de imunodeficiência adquirida), mas nos anos 80 e 90 os pacientes com esta síndrome apresentaram diversas formas de histoplasmose, especialmente o tipo disseminado<sup>2</sup>. Os receptores de transplante renal e os pacientes com neoplasias hematológicas são mais comumente afetados por esta doença<sup>2</sup>, transmitida através das fezes de aves e morcegos dispersas no solo<sup>3</sup>.

A histoplasmose pós-transplante é uma ocorrência potencialmente fatal,<sup>4</sup>

com uma incidência inferior a 0,5%.<sup>5-8</sup> O desenvolvimento da doença é dependente do hospedeiro<sup>9</sup> e sua apresentação pode ser focal, sistêmica ou disseminada. Existem três rotas de infecção: (a) inalação de aerossóis do solo, contaminados com excrementos de pássaros ou morcegos, (b) reativação endógena e (c) transmissão de tecido infectado do doador.<sup>10</sup> A doença grave pode se apresentar como síndrome séptica com hipotensão, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e dificuldade respiratória aguda. Na maioria dos casos, a morte é a evolução espontânea da forma grave.<sup>11-12</sup>

Aqui, relatamos o caso de uma paciente com histoplasmose disseminada, atípica e grave.

## RELATO DE CASO

Uma mulher de sessenta e quatro anos, receptora de transplante renal, procurou o hospital seis anos após o transplante. Ela teve história de febre, hipotensão e astenia com 36 horas de evolução, associadas a perda de peso de sete quilogramas em três

Data de submissão: 25/05/2017.

Data de aprovação: 03/10/2017.

## Correspondência para:

Ana Raquel Fernandes

E-mail: anar.fernandes@sapo.pt

DOI: 10.1590/1678-4685-JBN-3767



meses. O exame físico revelou manchas brancas na boca e uma erupção cutânea nas costas (Figura 1). A paciente apresentou anemia (Hb 8,4 g/dL, Ht 23,0%), leucopenia ( $2,3 \times 10^9/L$ ), proteína C reativa (10,8 mg/dL) e ferritina (13,253 ng/mL) acima do intervalo normal e disfunção aguda do enxerto (Cr 3.0 > 4.0mg/dL). A função hepática não foi comprometida (albumina 3,7 g/dL, aspartato de aminotransferase 32 U/L, alanina aminotransferase 29 U/L). O seu esquema de imunossupressão à admissão foi prednisona (5 mg/dia) e azatioprina (2 mg/Kg/dia) e o valor basal de creatinina sérica (Cr) foi de 3,0 mg/dL.

**Figura 1.** Eritema cutâneo nas costas da paciente quando da internação.



No dia da sua admissão, foram realizadas hemoculturas para pesquisa de fungos e micobactérias. A reação em cadeia da polimerase (PCR) para CMV e vírus *Epstein barr* (EBV), teste de aglutinação de látex para criptococos e sorologia para *Histoplasma capsulatum* e *Trypanosoma cruzi* também foram feitas. A partir desse dia, iniciou-se um tratamento empírico com vancomicina, meropenem e ganciclovir com o objetivo de tratar uma possível infecção bacteriana ou uma infecção viral.

A antigenemia de CMV foi negativa, mas a PCR revelou 546 cópias do vírus. Foi tomada uma decisão para realizar uma biópsia da lesão cutânea e cultivar fungos e micobactérias. Para uma investigação mais aprofundada, foram realizados testes de imagem, como uma tomografia computadorizada toraco-abdominal (TC) e um ecocardiograma, que não revelaram qualquer anormalidade. Um mielograma mostrou hiperplasia eritróide e uma endoscopia digestiva alta apresentou esofagite ulcerativa com inclusões intranucleares e algumas lesões esofágicas de candidíase. O fluconazol foi associado ao esquema antimicrobiano e antiviral (vancomicina, meropenem e ganciclovir).

A condição clínica da paciente deteriorou, teve melena e hemorragia mucocutânea com instabilidade hemodinâmica, que evoluiu para coagulação intravascular disseminada (CID). Começamos empiricamente com anfotericina B lipossomal para cobrir a histoplasmoze e um tratamento com quatro fármacos para a tuberculose. A paciente não melhorou e tornou-se instável, precisando de ventilação mecânica e suporte vasopressor. Ela teve hepatite aguda devido à hepatotoxicidade da anfotericina B lipossomal e morreu 7 dias após iniciar o tratamento para a histoplasmoze.

O diagnóstico de histoplasmoze disseminada foi feito após resultados laboratoriais obtidos após o óbito. *Histoplasma capsulatum* foi encontrado em hemoculturas e sorologia por imunodifusão e imunotransferência dupla (banda H e M). A microbiologia da biópsia cutânea também isolou *H. capsulatum*.

## DISCUSSÃO

Certas infecções em receptores de transplante renal podem ter uma apresentação atípica sintomática devido a imunossupressão.<sup>13</sup> O quadro clínico da histoplasmoze não é específico, uma vez que 50% dos pacientes desenvolvem sintomas respiratórios e 75% histoplasmoze disseminada<sup>14</sup>, caracterizada pelo envolvimento de pelo menos dois órgãos.<sup>5</sup> Vinte e cinco a 60% dos pacientes apresentam hepatoesplenomegalia. O choque séptico é freqüente<sup>15</sup> e alguns pacientes apresentam uma síndrome caracterizada por hipotensão, insuficiência respiratória, insuficiência renal e hepática e coagulopatia – a síndrome séptica, que ocorre em 10-20% dos pacientes com AIDS<sup>16</sup>, embora a freqüência em pacientes submetidos a transplante renal seja desconhecida. Nossa paciente apresentou uma histoplasmoze disseminada (envolvimento cutâneo e hematológico que culminou em choque séptico) sem doença respiratória.

Poderíamos ter tentado integrar as lesões encontradas no esôfago como outro sintoma da doença. As lesões do trato gastrointestinal (GI) na histoplasmoze ocorrem predominantemente na região ileocecal, mas o trato GI superior também pode ser envolvido na forma de ulceração orofaríngea. O padrão histológico deve ser um dos seguintes: 1) anormalidades grosseiras visíveis, mas presença de macrófagos infectados na lâmina própria; 2) coleta de macrófagos infectados que se apresentam como pseudopólipos ou placas; 3) ulceração com necrose tecidual; e 4) inflamação localizada levando a formação de estenose.<sup>17</sup> Como

nenhum desses padrões foi visto em nossa paciente, não consideramos um envolvimento do sistema GI. Além disso, quase todos os medicamentos imunossupressores estão associados a alguns tipos complicações no TGI,<sup>18-21</sup> a maioria das quais se enquadra em uma das categorias gerais: infecções (bacterianas, virais, fúngicas ou parasíticas), lesão mucosa e ulceração, doenças do trato biliar, doença diverticular, pancreatite e malignidade.<sup>22</sup>

Embora a histoplasmose seja uma suspeita clínica rara, ela é altamente importante nesses casos. Um estudo retrospectivo envolvendo 61 pacientes com histoplasmose disseminada relatou uma taxa de mortalidade de 31% em pacientes imunocomprometidos, e 17% em pacientes imunocompetentes.<sup>23</sup> O diagnóstico baseia-se na detecção do fungo em fluidos corporais (escarro, sangue, líquido cefalorraquidiano) ou tecidos (histopatologia), por cultura biológica e ensaios sorológicos.<sup>24</sup> No nosso caso, evidências foram encontradas no sangue e na pele; não houve crescimento de fungos na medula óssea e não examinamos o sistema respiratório, pois não houve manifestação pulmonar da doença. Os doentes com infecção disseminada grave devem ser tratados inicialmente com anfotericina B, numa dosagem de 0,7 a 1 mg/kg por dia ou uma formulação lipídica de anfotericina B numa dosagem de 3 a 5 mg/kg por dia, devido à sua toxicidade reduzida, durante 12 -18 meses. Infelizmente, a hepatotoxicidade é comum como verificado em nossa paciente.

Existem poucos casos semelhantes a este na literatura e a maioria são com pacientes com HIV. Um caso semelhante foi descrito por Vaidya et al.<sup>11</sup>, embora seu paciente tenha exibido uma lesão cutânea exuberante e nenhuma evolução hematológica grave.

## CONCLUSÃO

A histoplasmose disseminada geralmente é severa e fulminante. Nossa paciente não mostrou nenhuma melhora com a terapêutica e manifestou efeitos adversos significativos que levaram a uma mudança de estratégia de tratamento. Os pacientes transplantados são vulneráveis a várias doenças raras que podem ser fatais; a histoplasmose disseminada é uma delas.

## REFERÊNCIAS

1. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 2007;20 :115-32.
2. Ferreira MS, Borges AS, Histoplasmose. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 2009; 42:192-198.
3. Deus Filho A, Wanke B, Cavalcanti MAS, Soares Martins LM, Castelo Branco de Deus A. Histoplasmosis in the northeast of Brazil. Report of three cases. *Rev Port Pneumol* 2009;15:109-14.
4. Cuellar-Rodriguez J, Avery RK, Lard M, Budev M, Gordon SM, Shrestha NK, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic área. *Clin Infect Dis* 2009; 49:710-6
5. Davies SF, Sarosi GA, Peterson PK, Khan M, Howard, RJ, Simmons, RL, et al. Disseminated histoplasmosis in renal transplant recipients. *Am J Surg* 1979;137:686-91.
6. Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large midwestern university transplant center. *Transpl Infect Dis* 2005;7:109-15.
7. Grim SA, Proia L, Miller R, Alhyraba M, Costas-Chavarri A, Oberholzer J, et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012;14:17-23.
8. Peddi VR, Hariharan S, First MR. Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1996;10:160-5.
9. Wheat LJ, Smith EJ, Sathapatayavongs B, Batteiger B, Filo RS, Leapman SB, et al. Histoplasmosis in renal allograft recipients. Two large urban outbreaks. *Arch Intern Med* 1983;143:703-7.
10. Wisanuyotin S, Jiravuttipong A, Siritunyaporn S. Disseminated histoplasmosis in a renal transplant child. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;43:992-6.
11. Vaidya OU, Vaidya AO, Patil HR, Huseh H. Fulminant sepsis due to disseminated histoplasmosis in renal transplantation: A diagnostic challenge. *J Acute Med* 2012; 2:55-57.
12. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:1-19.
13. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin of North Am* 2001;15:521-49.
14. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601-14.
15. Freifeld AG, Wheat LJ, Kaul DR. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: early diagnosis and treatment. *Current opinion in organ transplantation* 2009;14:601-5.
16. Shaily J, Koirala J, Castro-Pavia F. Isolated Gastrointestinal Histoplasmosis: Case Report and Review of the Literature. *SMJ* 2004; 97:172-174
17. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:361-74.
18. Lipson DA, Berlin JA, Palevsky HI, Kotloff RM, Tino G, Bavaria J, et al. Giant gastric ulcers and risk factors for gastroduodenal mucosal disease in orthotopic lung transplant patients. *Dig Dis Sci* 43: 1177-1185, 1998.
19. Shields PL, Neuberger JM. Gastroenterologic considerations of organ transplantation. *In: Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, Malden MA, editors. Transplantation. Oxford, Blackwell Science; 1999. P. 628-650.*
20. Troppmann C, Papalois BE, Chiou A, Benedetti E, Dunn DL, Matas AJ, et al. Incidence, complications, treatment, and outcome of ulcers of the upper GI tract after renal transplantation during the CsA era. *J Am Coll Surg* 80: 433-443, 1995.
21. Keown P, Häyry P, Morris P, Stiller C, Barker C, Carr L, et al. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61 1029-1037.
22. Helderman J, Goral S. Gastrointestinal Complications of Transplant Immunosuppression. *JASN* 2002; 13, 277-28
23. Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Slama TG, Wass JL. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)*. 1983; 62: 263-70.
24. Poswar FO, Carneiro JA, Stuart JM, Feliciano JPO, Nassau DC. Choque séptico em paciente com histoplasmose disseminada associada à AIDS: relato de caso. *Rev. Inst. Med. trop* 2013; 55: 283-286.