

Infecção fúngica pulmonar por hialo-hifomicose associada a zigomicose e *Actinomyces* spp. em paciente com espondilite anquilosante

Valderílio Feijó Azevedo¹, Lúcio Ricardo Hiurko Felipe², Larissa Luvison Gomes da Silva³, Carlos Frederico Rodrigues Parchen⁴, Flávio Queiros Telles⁵

RESUMO

A espondilite anquilosante (EA) pode cursar com manifestações extra-articulares e, dentre elas, as pulmonares. A fibrose nos ápices pulmonares ocorre em até 30% dos casos e as formações císticas são menos frequentes e observadas em casos avançados. A colonização dessas cavidades é uma complicação rara. Um paciente com diagnóstico de EA desde 1998, com comprometimento axial, histórico de tuberculose pulmonar tratada em 2002 e 2007, evoluiu com um quadro de aspergilose bilateral em ápices pulmonares associada à zigomicose e *Actinomyces* spp. Havia sido internado para investigar queixa de emagrecimento, sudorese noturna, tosse produtiva e lesão nos ápices pulmonares. Foi submetido a tratamento cirúrgico de lobectomia de lobo pulmonar superior direito, após identificação de bola fúngica nos ápices pulmonares nas radiografias e tomografias, comprovados por exames de fibrobroncoscopia e biópsia com exame anatomopatológico. Evoluiu sem expansão pulmonar direita, foi submetido à nova fibrobroncoscopia que sugeriu oclusão do brônquio lobar médio. Uma nova toracotomia não confirmou o achado da fibrobroncoscopia. Permaneceu sem expansão pulmonar direita, evoluiu com choque séptico refratário ao tratamento e ao óbito.

Palavras-chave: espondilite anquilosante, hialo-hifomicose, zigomicose, actinomicose.

INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica de etiologia autoimune, que acomete, sobretudo, o esqueleto axial, podendo, também, afetar as articulações periféricas. Pode cursar com diversas manifestações extra-articulares como uveítes, entesites, manifestações gastrointestinais e pulmonares, dentre outras. Os pulmões podem sofrer alterações fibróticas infiltrativas em ápices que simulam muitas vezes a tuberculose. O desenvolvimento de formações císticas pode cursar com posterior colonização por fungos como *Aspergillus*, principalmente nos pacientes com doença avançada. Relatamos um caso de paciente com EA e manifestação pulmonar que foi a óbito por grave infecção fúngica pulmonar por hialo-hifomicose associada a zigomicose e *Actinomyces* spp.

RELATO DE CASO

Um homem com 49 anos e diagnóstico de EA desde 1998 foi encaminhado para acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR em maio de 2006.

Apresentava queixa de dor lombar inflamatória e rigidez matinal. Na história, relatou quadro de tuberculose pulmonar tratado com esquema RHZ (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) durante 6 meses, em outro serviço. Exame radiográfico do tórax demonstrou fibrose nos ápices pulmonares, a prova de função pulmonar evidenciou alteração restritiva e as provas de atividade inflamatória estavam alteradas, com proteína C reativa e hemossedimentação aumentada. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no escarro foi negativa. O eletrocardiograma e o ecocardiograma estavam sem alterações.

Recebido em 16/06/2009. Aprovado, após revisão, em 27/08/2009. Declaramos a inexistência de conflito de interesse.

1. Doutorando em Medicina Interna pela PUC-PR

2. Acadêmico de Medicina pela UFPR

3. Residente em Anatomia Patológica pela UFPR

4. Médico Especialista em Reumatologia pela UFPR

5. Doutor pela UFPR

Endereço para correspondência: Valderílio Feijó Azevedo. Rua Lamenha Lins 1110 ap. 11 a. Rebouças – Curitiba – PR, Brasil. CEP: 80250-020. E-mail: valderilio@hotmail.com

Em abril de 2007, continuava com as mesmas queixas, porém negava dispneia paroxística noturna, ortopneia, febre e perda ponderal. A radiografia de tórax evidenciou opacidade reticular bilateral nos ápices pulmonares. A tomografia revelou lesão fibrorretrátil em ambos os ápices pulmonares, com múltiplas cavidades císticas e aeradas; presença de área de condensação no segmento apical posterior esquerdo. A pesquisa de BAAR no escarro foi novamente negativa e o teste de Mantoux foi reator (10 mm). A sorologia para HIV foi negativa. Iniciado tratamento para tuberculose com esquema RHZ.

Em julho de 2007, acrescentou-se tosse seca às queixas anteriores. Foram mantidos os medicamentos para a doença de base e o esquema tríplice. Em outubro de 2007, ainda apresentava dispneia, a tosse passou a ser produtiva com piora noturna e perda ponderal de 3 kg em um mês.

Em julho de 2008, continuava com dispneia e tosse produtiva com expectoração amarelada associada à sudorese noturna sem perda ponderal. Foi internado no Serviço de Pneumologia para elucidação diagnóstica. A tomografia de tórax evidenciou cavitações em ambos os ápices pulmonares, com material em seu interior sugerindo bola fúngica. A fibrobroncoscopia confirmou os achados radiográficos. Em quatro amostras diferentes de escarro não foram, mais uma vez, visualizados BAAR. O exame micológico direto da biópsia pulmonar apontou presença de hifas hialinas septadas com ramificação em ângulo de 45°. A cultura da biópsia pulmonar teve crescimento de *A. fumigatus*. O exame anatomopatológico da biópsia pulmonar foi sugestivo de bola fúngica por hialo-hifomicose. Optou-se por encaminhar o paciente para avaliação do serviço de Cirurgia Torácica e Cardiovascular para planejamento da estratégia terapêutica cirúrgica.

Em agosto de 2008, os sintomas prévios pioraram. Aguardava a internação pelo Serviço de Cirurgia Torácica e Cardiovascular. Em outubro de 2008, houve piora clínica do paciente, que foi internado na UTI da Cirurgia Cardíaca. A radiografia pré-cirúrgica posteroanterior (Figura 1A), identificou lesões crônicas nos ápices pulmonares. A tomografia pré-cirúrgica de tórax em corte axial (Figura 1B) identificou a presença de uma lesão cavitária no ápice de pulmão direito contendo massa ovoide e imagem de crescente de ar entre a massa e a parede da cavidade. No ápice esquerdo, foram identificadas outras duas massas (aspergilomas).

Foi decidida como estratégia terapêutica a realização de lobectomia pulmonar bilateral em tempos diferentes. No primeiro tempo cirúrgico, o paciente foi submetido à lobectomia superior direita, sem intercorrências. O exame anatomopa-

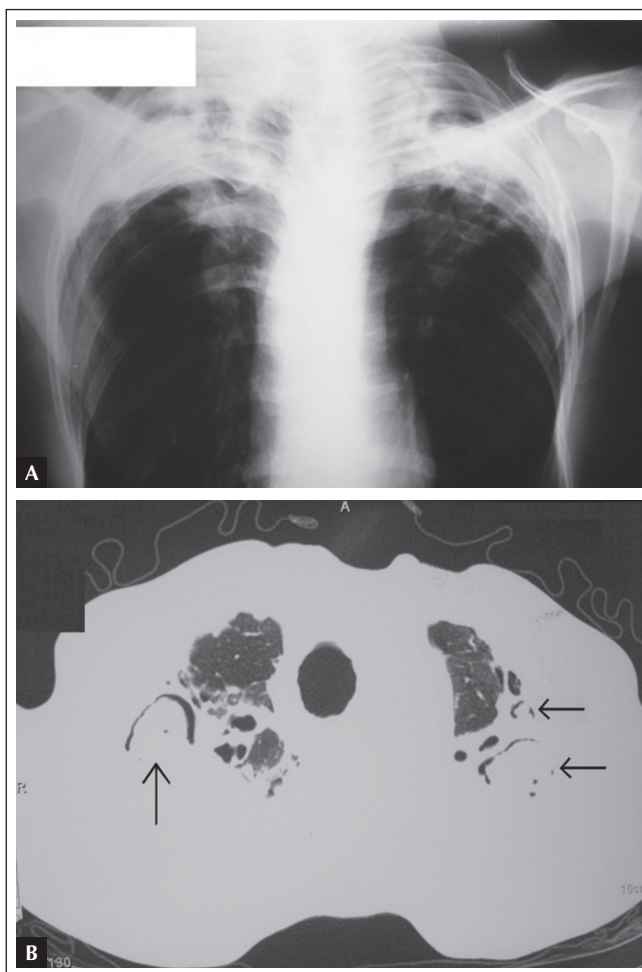


Figura 1. A) Radiografia pré-cirúrgica pósterio-anterior de tórax evidenciando lesões crônicas em ápices pulmonares; B) Tomografia pré-cirúrgica em corte axial evidenciando massa em ápice pulmonar direito e duas em ápice pulmonar esquerdo.

tológico macroscópico identificou tecido pulmonar vinhoso com focos de antracose e uma cavidade contendo material pastoso pardo e fétido medindo 9,0 x 3,0 x 2,5 cm. A análise microscópica identificou pneumopatia fibrosante extensa com inflamação crônica e aguda abscedante com infecção fúngica por hialo-hifomicose associada a zigomicose e *Actinomyces* spp. (Figura 2).

No terceiro dia do pós-operatório evoluiu com atelectasia no pulmão direito. Uma fibrobroncoscopia de emergência foi sugestiva de oclusão do brônquio lobar médio, porém nova toracotomia não confirmou esse achado. Nos dias subsequentes, o paciente permaneceu sem expansão pulmonar direita, evoluindo com choque séptico refratário ao tratamento clínico e óbito.

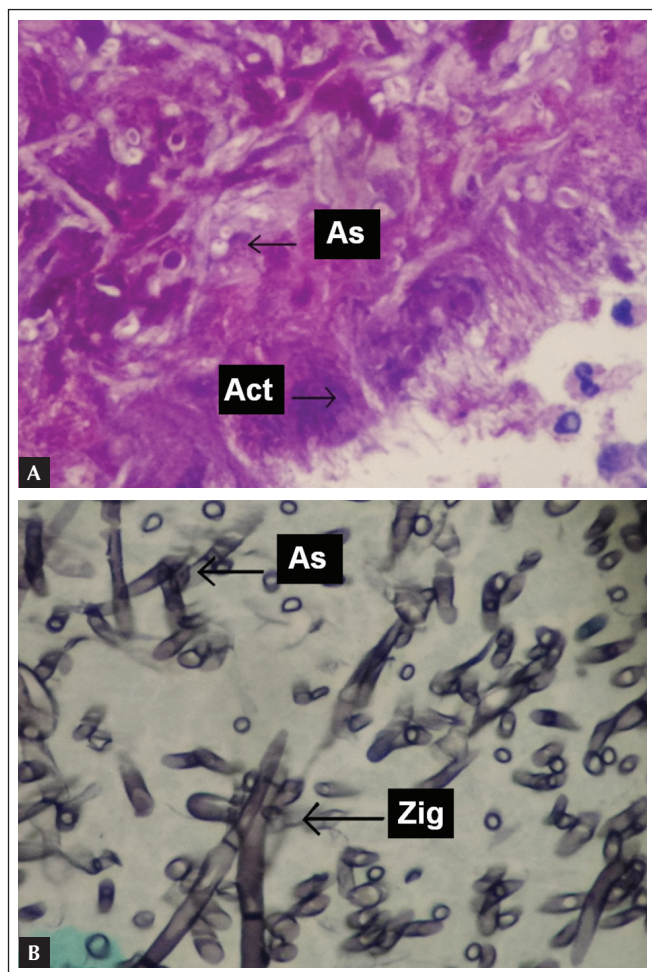


Figura 2. A) Lâmina histológica da biópsia pulmonar, de outubro de 2008, do material da bola fúngica, com presença de hifas e conídios sugestivos de *Aspergillus* spp. (As) associados a *Actinomyces* spp. (Act). (coloração: PAS; aumento: 400x). B) Lâmina histológica da biópsia pulmonar, de outubro de 2008, do material da bola fúngica, com presença de hifas de *Aspergillus* spp. (As – observar septação em 45°) e zigomicetos (Zig – observar hifas mais espessas com septação em 90°). (Coloração: Grocott; aumento: 400 x).

DISCUSSÃO

Apresentamos um caso raro de EA com grave doença fúngica pulmonar mista. A prevalência de doença pulmonar em pacientes com EA varia de 0% a 30%.¹ A principal manifestação pulmonar é a fibrose pulmonar apical como a que este paciente apresentava. A cavitação é menos frequente.² As causas da doença pulmonar têm sido atribuídas a razões mecânicas (a rigidez da coluna torácica é responsável por distúrbio restritivo) e, também, à inflamação intersticial pulmonar.³ Por tais

motivos e, muitas vezes, em tratamento imunossupressivo, os pacientes com EA têm maior risco de infecções pulmonares. A tuberculose costuma ser a infecção pulmonar mais frequente nos pacientes com EA que apresentam fibrose pulmonar.⁴ A infecção por *Aspergillus* spp. (aspergiloma) ocorre dentro de uma cavidade pulmonar preexistente, por exemplo, a decorrente de tuberculose prévia. O nosso paciente foi tratado para tuberculose pulmonar em outro serviço e apresentava fibrose e cavitações apicais pulmonares. Embora em nosso atendimento, em nenhum momento tenha sido comprovada a existência de tuberculose, foi iniciado um novo tratamento com esquema tríplice porque a possibilidade de micose pulmonar não havia sido considerada. A associação entre EA e aspergilose é rara. Rosenow *et al.*⁵ descreveram aspergiloma em somente 5 (0,2%) de 2.080 pacientes com EA.

Nas hialo-hifomicoses, os agentes apresentam-se como hifas hialinas, septadas, bifurcando-se em ângulo agudo, enquanto que nas zigomicoses a septação é em ângulo de 90°.⁵

Na avaliação radiográfica, o aspergiloma aparece como tumor oval arredondado com opacidade de tecido mole dentro de uma cavidade pulmonar. Tipicamente, separam-se da parede da cavidade por um espaço aerado conhecido como sinal do crescente de ar. O aspergiloma move-se conforme a posição do corpo do paciente. Embora pacientes com aspergiloma possam ser assintomáticos, muitos têm tosse, dispneia e hemoptise.⁵

Além do aspergiloma, outras apresentações da aspergilose podem ser descritas como a aspergilose pulmonar necrosante crônica (APNC) e a aspergilose invasiva (AI). O tratamento antifúngico sistêmico com anfotericina B, isoladamente ou em combinação com flucitosina, pode apresentar excelentes resultados nos casos de AI, mas é muito pobre nos casos de aspergiloma. Agentes mais recentes como o itraconazol e o fluconazol, de amplo espectro de ação, têm mostrado resultados animadores com menor toxicidade.⁷ Nos casos em que a farmacoterapia se mostre insuficiente, existe indicação de ressecção cirúrgica por meio de cirurgia torácica.⁵

Franquet *et al.*⁶ descreveram o caso de um paciente portador de EA, com 15 anos de evolução, com hemoptise, dispneia progressiva, emagrecimento e febre. Não havia história de tuberculose. Os exames de imagem mostraram extensa fibrose dos lobos apicais, além de lesão cavitada com conteúdo ovoide em seu interior com sinal do crescente de ar. A microbiologia revelou hifas fúngicas septadas, em ângulo de 45°, compatíveis com *Aspergillus* spp. Nota-se que, da mesma forma ao caso por nós relatado, Franquet *et al.*⁶ encontraram evolução clínica, imagens pulmonares e achados microbiológicos semelhantes.

Em outra publicação, Elliott *et al.*⁷ relataram um paciente com EA, de 35 anos de evolução, que desenvolveu APNC e

aspergiloma tratados com sucesso com antifúngico sistêmico. O paciente tinha sido admitido com quadro de síndrome consumptiva, além de tosse produtiva, dispneia e febre. O paciente recebeu itraconazol por 6 meses. Diferentemente ao caso relatado por Elliott *et al.*,⁷ o presente paciente foi direcionado para tratamento cirúrgico.

Já no início da década de 1970 Kennedy *et al.*⁸ relataram dois casos de pacientes do sexo masculino com EA, fibrose de lóbulos superiores e cavitação, que evoluíram com infecção fúngica pulmonar por agentes diferentes combinados. Neste relato de caso, foram identificadas cepas fúngicas sugestivas de *Aspergillus* spp., *Zygomycetes* e *Actinomyces* spp. combinadas.

Concluimos que existe a necessidade de vigilância e acompanhamento de doença pulmonar nos pacientes com EA de longa evolução, principalmente naqueles pacientes com sintomas pulmonares. A possibilidade de micose pulmonar deve ser aventada sempre que uma resposta medicamentosa seja insatisfatória ou a evolução não seja compatível com a evolução pulmonar da própria EA e ou da tuberculose. Sugerimos a avaliação individualizada de cada caso com imagens (radiografia simples e tomografia computadorizada), endoscopias respiratórias, exames de microbiologia e acompanhamento multidisciplinar das especialidades médicas envolvidas no sentido de minimizar a morbidade e a mortalidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS
REFERENCES

1. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977 Oct;52(10):641-9.
2. Crompton GK, Cameron SJ, Langlands AO. Pulmonary fibrosis, pulmonary tuberculosis and ankylosing spondylitis. *Br J Dis Chest* 1974; 68(1):51-6.
3. Pamuk ON, Harmandar O, Tosun B, Yörük Y, Cakir N. A patient with ankylosing spondylitis who presented with chronic necrotising aspergillosis: report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005; 24(4):415-9.
4. Ho HH, Lin MC, Yu KH, Wang CM, Wu YJ, Chen JY. Pulmonary tuberculosis and disease-related pulmonary apical fibrosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36(2):355-60.
5. Telles FQ. Infecções por fungos filamentosos invasores. *Prática Hospitalar*. 2004 Nov-Dez; vol 36: Disponível em <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2036/paginas/materia%2009-36.html> [Acesso em 21 de agosto de 2009].
6. Franquet T, Müller NL, Flint JD. A patient with ankylosing spondylitis and recurrent haemoptysis. *Eur Respir J* 2004; 23(3):488-91.
7. Elliott JA, Milne LJR, Cumming D. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis treated with itraconazole. *Thorax* 1989; 44(10):820-1.
8. Kennedy WP, Milne LJ, Blyth W, Crompton GK. Two unusual organisms, *Aspergillus terreus* and *Metschnikowia pulcherrima*, associated with the lung disease of ankylosing spondylitis. *Thorax* 1972; 27(5):604-10.