

CASO CLÍNICO

Aspergilose pulmonar necrotizante: a propósito de dois casos clínicos

S. Carreira*, A. Lopes, R. Pinto Basto, I. Faria e J. Pontes da Mata

Serviço de Pneumologia 2, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE–Hospital Pulido Valente, Lisboa, Portugal

Recebido em 15 de Junho de 2010; aceite em 7 de Setembro de 2010

PALAVRAS-CHAVE

Aspergilose pulmonar
necrotizante;
Aspergillus fumigatus

Resumo

Os autores apresentam dois casos clínicos de aspergilose pulmonar necrotizante. Esta patologia faz parte de um espectro de condições clínicas provocadas pela inalação de esporos do fungo *Aspergillus*. A aspergilose pulmonar necrotizante (APN) corresponde a um processo indolente de destruição do pulmão pelo *Aspergillus*, geralmente *A. fumigatus*. O diagnóstico definitivo faz-se através da demonstração histológica de invasão tecidual pelo *Aspergillus* e do seu crescimento em cultura². Pela dificuldade em obter um diagnóstico definitivo foram estabelecidos os seguintes critérios de diagnóstico que, quando reunidos, são fortemente indicativos de APN: aspectos clínicos e radiológicos consistentes com o diagnóstico, elevação dos parâmetros inflamatórios (PCR, VS) e marcadores serológicos positivos para *Aspergillus* ou isolamento de *Aspergillus* em amostras do aparelho respiratório. Deve ser feita a exclusão de tuberculose activa, micobacterioses não tuberculosas, histoplasmose cavitária e coccidiomicose. É necessário elevar o grau de suspeição desta patologia e realizar os exames de diagnóstico indicados de forma a iniciar terapêutica atempadamente.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Necrotizing pulmonary
aspergillosis;
Aspergillus fumigatus

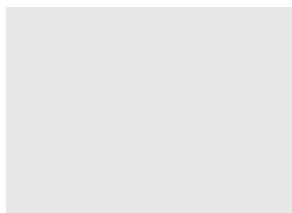
Necrotizing pulmonary aspergillosis: regarding two clinical cases

Abstract

The authors present two case reports of necrotizing pulmonary aspergillosis. This disease is part of a spectrum of clinical conditions caused by the inhalation of *Aspergillus* spores. The necrotizing pulmonary aspergillosis (NPA) corresponds to an indolent, destructive process of the lung due to invasion by *Aspergillus* species, usually *A. fumigatus*. The diagnosis is confirmed by a histological demonstration of tissue invasion by *Aspergillus* species and its growth on culture. Due to the difficulty in confirming the diagnosis, the following diagnosis criteria were established and when combined are highly indicative of NPA: characteristic clinical and

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: sbcarreira@gmail.com (S. Carreira).



radiological findings, elevation of inflammatory markers and either serological results positive for *Aspergillus* or the isolation of *Aspergillus* from respiratory samples. Active tuberculosis, non tuberculosis mycobacteriosis, cavitary histoplasmosis and coccidioidomycosis should be excluded. It is necessary to raise the level of suspicion and perform the adequate diagnostic tests in order to start therapy and avoiding disease progression.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Pneumologia. All rights reserved.

Introdução

Denomina-se aspergilose pulmonar o conjunto de patologias pulmonares provocadas pelo fungo *Aspergillus*¹. São conhecidas cerca de 200 espécies deste fungo, no entanto apenas algumas provocam doença no Homem¹. As mais frequentes são: *A. fumigatus* (75-85%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (1,5-3%) e *A. terreus* (2-3%)¹. O *Aspergillus* encontra-se amplamente distribuído, sobretudo em restos orgânicos em putrefacção, poeiras, alimentos e sistemas de ventilação^{1,2}. A transmissão faz-se por inalação dos esporos que se depositam no aparelho respiratório^{1,2}.

As manifestações clínicas decorrentes da infecção dependem da virulência do fungo, da intensidade da exposição, do estado imunológico do doente e da presença de patologia pulmonar prévia¹. Num indivíduo saudável a inalação, geralmente, não provoca doença.

Caso clínico 1

Um doente do sexo masculino, 47 anos, caucasiano, soldador naval, ex-fumador (50 U.M.A.) com hábitos etanólicos acentuados, foi internado por quadro com cerca de um mês de evolução, de tosse com expectoração mucopurulenta, febre vespertina não quantificada, astenia, anorexia e emagrecimento de cerca de 6 Kg. Dos antecedentes pessoais salientava-se: tuberculose pulmonar aos 31 anos e reactivação aos 43 anos com posterior lobectomia superior esquerda por nódulos pulmonares (tuberculomas).

À entrada encontrava-se emagrecido, hemodinamicamente estável, com temperatura timpânica de 37,7.^o C, eupneico e com saturação periférica de O₂ de 98% (FiO₂ 21%); sem alterações da auscultação pulmonar.

Analiticamente apresentava: Hb-11,8 g/dl (anemia normocrômica e normocítica); Leucócitos-21,4x10⁹/L (Neutrófilos-69% Linfócitos-15%); PCR-5,8 mg/dL; VS-102 mm na 1.^a hora; VIH 1 e 2 negativos.

A telerradiografia de tórax postero-anterior (PA) e perfil mostrou hipotransparência heterogénea de contorno mal definido no campo pulmonar esquerdo e subida da hemicúpula homolateral (fig. 1).

Colocaram-se as hipóteses de diagnóstico de reactivação de tuberculose pulmonar, pneumonia adquirida na comunidade e neoplasia do pulmão. O doente iniciou terapêutica com levofloxacina mas, pela manutenção da febre, a antibioterapia foi alterada para piperacilina/tazobactam e gentamicina.

As hemoculturas e os exames bacteriológico e micobacteriológico da expectoração foram negativos. Realizou broncofibroscopia que revelou sinais

inflatórios generalizados e os exames bacteriológico e micobacteriológico do lavado broncoalveolar (LBA) foram negativos. A tomografia computadorizada (TC) do tórax mostrou área de condensação no campo pulmonar esquerdo, com imagem cavitada no seu interior (fig. 2).

Durante o internamento registou-se um importante agravamento clínico e radiológico.

Realizou nova broncofibroscopia que mostrou manutenção dos sinais inflamatórios, sobretudo no lobo inferior esquerdo (LIE). O exame micológico do LBA revelou muitas colónias de *Aspergillus fumigatus*. A biopsia brônquica foi compatível com processo inflamatório crónico e confirmou a presença de *Aspergillus fumigatus*.

Figura 1 Telerradiografia de tórax PA e perfil esquerdo à entrada.

Figura 2 Tomografia computadorizada (TC) do tórax inicial.

A IgG para *Aspergillus* foi de 106 mg/ L e o galactomannan no soro positivo (0,51 ng/ ml).

Assim, o diagnóstico estabelecido foi de aspergilose pulmonar necrotizante e o doente iniciou terapêutica com voriconazol, com apirexia ao segundo dia. Teve alta referenciado à consulta externa e medicado com itraconazol 200 mg de 12/ 12 h, por não estar disponível, na farmácia hospitalar, a formulação oral do fármaco voriconazol.

Figura 3 Tomografia computadorizada (TC) do tórax com 5 meses de terapêutica.

Em ambulatório registou-se melhoria clínica e laboratorial. Do ponto de vista imagiológico, mantiveram-se alterações fibróticas residuais do pulmão esquerdo (fig. 3). Cumpriu terapêutica com itraconazol durante 12 meses.

Caso clínico 2

Um doente do sexo masculino, 37 anos, raça negra, indigente, não fumador, com hábitos etanólicos acentuados, foi avaliado por quadro clínico de tosse com expectoração mucosa e episodicamente hemoptóica, toracalgia anterior inespecífica, mialgias, sudorese nocturna e astenia, com cerca de um mês de evolução. Tinha como antecedentes pessoais: tuberculose pulmonar aos 27 anos com abandono da terapêutica, ressecção atípica do lobo superior esquerdo (LSE) por cavidade residual e reactivação aos 34 anos com tratamento completo.

Tinha tido um internamento dois meses antes por possível Traqueobronquite aguda.

À entrada encontrava-se emagrecido, apirético, hemodinamicamente estável, eupneico e com saturação periférica de O₂ de 97% (FiO₂ 21 %) e à auscultação pulmonar apresentava murmúrio vesicular rude bilateralmente e aumento do tempo expiratório.

A telerradiografia de tórax PA mostrou uma hipotransparência heterogênea difusa bilateral (fig. 4).

Colocaram-se as hipóteses de diagnóstico de reactivação de tuberculose pulmonar, infecção respiratória em doente com sequelas de tuberculose pulmonar e aspergilose pulmonar necrotizante.

Analiticamente apresentava: PCR-5,0 mg/ dL; VS-97 mm/ 1.^a hora; VIH 1 e 2 negativos. Os exames bacteriológico e micobacteriológico (directo e cultural) da expectoração foram negativos. A tomografia computadorizada (TC) do tórax revelou tórax assimétrico com diminuição do volume do LSE, lesões cavitadas e hiperdensidades em faixa no LIE e lobo inferior direito (LID) e nódulos alveolares dispersos (fig. 5).

O doente foi submetido a broncofibroscopia que mostrou *status* pós-ressecção atípica do LSE e oclusão da língua por tecido duro, nacarado, sugestiva de patologia por *Aspergillus*. O exame micológico do LBA revelou algumas colónias de *Aspergillus fumigatus*. O galactomannan do LBA foi positivo (8,7 ng/ ml). Na biopsia brônquica não se identificou o fungo. As precipitinas para *Aspergillus fumigatus* foram negativas, bem como o galactomannan

Figura 4 Telerradiografia de tórax PA à entrada.

Figura 5 Tomografia computadorizada (TC) do tórax durante o internamento.

sérico. Isolou-se, igualmente, *Aspergillus fumigatus* na expectoração.

Perante o diagnóstico de aspergilose pulmonar necrotizante iniciou terapêutica, em internamento, com itraconazol ajustado ao peso do doente (100 mg 12/12 h), com melhoria clínica e laboratorial. Teve alta, referenciado à consulta externa.

Ao sexto mês de terapêutica encontrava-se assintomático, com regressão completa dos parâmetros inflamatórios. Radiologicamente apresentava alterações pulmonares com destruição tipo fibrótico à esquerda.

Ao 14.º mês de terapêutica mantinha-se estável, tendo suspenso a terapêutica com itraconazol.

Discussão

A aspergilose pulmonar necrotizante (APN) ou semi-invasiva é uma forma pouco reconhecida de aspergilose pulmonar. Foi descrita, pela primeira vez, em 1981^{2,3}. Corresponde a um processo indolente de destruição do pulmão pelo fungo *Aspergillus*, geralmente *A. fumigatus*. Diferencia-se da aspergilose invasiva por não ocorrer invasão vascular e disseminação para outros órgãos^{1,2}. Afecta, sobretudo, pessoas de meia-idade e idosos. Os principais factores de risco são: doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), sequelas de tuberculose pulmonar, ressecção pulmonar, fibrose rídica, pneumoconioses, fibrose quística (FQ), enfarte pulmonar e sarcoidose. Os estados de imunossupressão ligeira, como diabetes mellitus, desnutrição, alcoolismo, doenças do conectivo e corticoterapia de longa duração, também constituem situações de risco acrescido^{1,2,4}.

A evolução é, geralmente, indolente e os principais sintomas são: tosse com expectoração, toracalgia, febre e emagrecimento¹⁻⁵. Também se pode manifestar por hemoptise de pequeno volume ou grave^{2,4-6}.

Analicamente verifica-se uma elevação dos parâmetros inflamatórios¹. A telerradiografia de tórax pode revelar infiltrados uni ou bilaterais com ou sem cavitação e espessamento pleural sobretudo nos lobos superiores e segmentos superiores dos lobos inferiores^{1,2,4,5}. Pode observar-se, simultaneamente, em 50% dos casos, um conglomerado de hifas, muco e detritos celulares numa cavidade pulmonar pré-existente, correspondente a um aspergiloma^{1,2}. A tomografia computadorizada (TC) do tórax confirma e caracteriza as alterações anteriormente descritas.

O diagnóstico definitivo faz-se através da demonstração histológica de invasão tecidual pelo fungo e do crescimento do *Aspergillus* em cultura^{2,7}. APN caracteriza-se por necrose do tecido pulmonar, inflamação da parede da cavidade e pela presença de hifas consistentes com a espécie *Aspergillus*⁷. A rentabilidade das biopsias transbrônquicas e percutâneas é baixa, sendo maior a das biopsias por toracoscopia ou toracotomia^{2,7}.

Pela dificuldade em obter um diagnóstico definitivo foram estabelecidos os seguintes critérios de diagnóstico que, quando reunidos, são fortemente indicativos de APN: aspectos clínicos e radiológicos consistentes com o diagnóstico, elevação dos parâmetros inflamatórios (PCR, VS) e marcadores serológicos positivos para *Aspergillus* ou isolamento de *Aspergillus* em amostras do aparelho respiratório. Deve ser feita a exclusão de tuberculose activa,

micobacterioses não tuberculosas, histoplasmose cavitária e coccidiomicose^{2,7}.

O galactomannan e a PCR (reação em cadeia da polimerase) no lavado broncoalveolar, bem como os testes de sensibilidade cutânea para *Aspergillus* não têm interesse confirmado no diagnóstico^{2,7}.

Após o diagnóstico deve iniciar-se, de imediato, terapêutica antifúngica². O voriconazol é o fármaco actualmente recomendado e pode ser administrado por via endovenosa ou oral^{8,9}. A dose é de 200 mg de 12/12 h, com redução para metade nos indivíduos com menos de 40 kg. O itraconazol pode ser uma alternativa nas formas cavitárias. Nos dois casos a hepatotoxicidade é o principal efeito adverso^{8,9}. A duração ideal do tratamento não está definida e depende da extensão da doença, resposta à terapêutica, doença de base e estado imunológico do doente, podendo por vezes ser necessária terapêutica por toda a vida⁹.

O tratamento cirúrgico está reservado a doentes jovens com doença localizada ou intolerantes à terapêutica farmacológica².

O prognóstico não se encontra bem estabelecido². Em algumas séries verificou-se uma sobrevivência de cerca de 70% aos dois anos.

Foram apresentados dois casos clínicos em que o diagnóstico final foi de aspergilose pulmonar necrotizante. Ambos os doentes tinham factores de risco, nomeadamente sequelas de tuberculose e hábitos etanólicos acentuados.

Apresentavam um quadro clínico com evolução relativamente indolente, salientando-se, contudo, que no primeiro caso houve um agravamento clínico e radiológico relativamente acelerado durante o internamento.

No que concerne ao diagnóstico é de realçar o facto de o doente do primeiro caso clínico ter sido tratado durante o internamento com piperacilina/tazobactam, terapêutica que pode originar falsos positivos no resultado do galactomannan.

Pelo facto de o tratamento ser, geralmente, prolongado e poder apresentar toxicidade é necessário realizar uma monitorização clínica e analítica ajustada. Apesar de ambos os doentes terem hábitos etanólicos anteriores não se registaram reacções adversas, nomeadamente hepáticas.

Apesar de se ter registado, nos dois doentes, uma melhoria clínica significativa, ambos mantiveram alterações sequelares importantes.

AAPN é uma patologia pouco comum e, frequentemente, de difícil diagnóstico. O facto de a doença ser, geralmente, indolente e de os doentes apresentarem, numa percentagem importante, patologia pulmonar prévia, nomeadamente sequelas de tuberculose ou DPOC, pode contribuir para o atraso no diagnóstico. Este aspecto torna-se ainda mais pertinente na realidade portuguesa devido à elevada prevalência de sequelas de tuberculose. É necessário elevar o grau de suspeição desta patologia, sobretudo em doentes com alterações sequelares importantes, e realizar os exames auxiliares de diagnóstico indicados de forma a iniciar terapêutica dirigida atempadamente.

Bibliografia

1. Sánchez CD, Viña AL. *Aspergillus* y pulmón. Arch Bronconeumol. 2004;40: 114-22.

2. Soubani AO, Chandrasekar PH. The Clinical Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. *Chest*. 2002;121:1988-99.
3. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis: Approach to Management. *Chest*. 1997;112:541-8.
4. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Guembe P, Torre J, Bagué S. Spectrum of Pulmonary Aspergillosis: Histologic, Clinical and Radiologic Findings. *RadioGraphics*. 2001;21:825-37.
5. Kim SY, Lee KS, Han J, Kim J, Kim TS, Choo SW, Kim SJ. Semiinvasive Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Med*. 2000;174:795-8.
6. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 (suppl.2):25-31.
7. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *Q J Med*. 2007;100:317-34.
8. Sambatakou H, Dupont B, Lode H, Denning DW. Voriconazole Treatment of Subacute Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Am J Medicine*. 2006;119:527.e17-527.e24.
9. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.