

ASPERGILOSE EM PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO POR USO PROLONGADO DE LEFLUNOMIDA E ADALIMUMABE: RELATO DE CASO

Gabriela Simão Pires¹, Vinícius Almeida Pedro Valentim², Ludmilla Garcia Lacerda Dornellas³, Jamaica Arlene da Silva⁴, Lorena Aparecida Moreira Bolelli Tatagiba⁵, Talita de Freitas Souza⁶.

¹ Graduando em Medicina, FACIG, gabrielasimaopires96@gmail.com

² Especialista em Cardiologia Intervencionista e Hemodinâmica e Professor da disciplina de Clínica Médica, Santa Casa de Belo Horizonte, FACIG, valentim.vpa@gmail.com

³ Graduada em Medicina, Médica Residente em Clínica Médica, Hospital Cesar Leite, ludmilladornellas@gmail.com

⁴ Graduada em Medicina, Médica Residente em Clínica Médica, Hospital Cesar Leite, jamaicaarlene@gmail.com

⁵ Graduada em Medicina, Médica Residente em Clínica Médica, Hospital Cesar Leite, lorenatatagiba@yahoo.com.br

⁶ Graduando em Medicina, FACIG, talitadefreitassouza@gmail.com

Resumo- Relata-se um caso de um paciente de 52 anos, imunossuprimido por uso prolongado de Leflunomida e Adalimumabe, com evidências de micetoma em tomografia computadorizada (TC) de tórax e sorologia positiva para Antígeno Aspergillus Galactomanana, resultando em um diagnóstico provável de Aspergilose Invasiva (AI), sendo um caso raríssimo na rotina médica e de difícil diagnóstico, já que não se trata somente de Aspergiloma pulmonar, mas de uma disseminação invasiva da doença. Esse relato tem como objetivo discutir os critérios para diagnóstico definitivo, provável e possível de Aspergilose Invasiva, seus fatores de risco e tratamento. Além destes, também é objetivo discutir a importância da monitorização dos exames radiológicos, bem como dos valores da antigenemia seriada com galactomanana, que auxiliam no diagnóstico e possuem valor prognóstico.

Palavras-chave: Aspergilose Invasiva; Diagnóstico; Imunossupressão; Doença micótica

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde: Medicina

1 INTRODUÇÃO

A aspergilose invasiva (AI) refere-se a uma infecção por espécies de *Aspergillus*, um grupo de fungos filamentosos endêmicos em todo o mundo. Os principais grupos acometidos pela infecção são os indivíduos imunocomprometidos, sendo que sua maior incidência ocorre em pacientes com transplante alogênico de células tronco. A infecção normalmente afeta o trato respiratório, podendo ocorrer co-infecções bacterianas, virais e fúngicas (DYNAMED, 2017). Os sintomas de apresentação da doença variam conforme o imunocomprometimento do paciente, e o diagnóstico da doença pode ser classificado em definitivo, provável ou possível. É de suma importância reconhecer e diagnosticar a infecção nos seus estágios iniciais para um adequado tratamento (SALES, 2009). O objetivo do presente artigo é relatar um caso de diagnóstico provável de Aspergilose em um paciente previamente imunossuprimido e discutir a etiologia, critérios diagnósticos, principais manifestações em exames laboratoriais exames de imagem e tratamento adequado.

2 METODOLOGIA

Trata-se de pesquisa qualitativa, descritiva e analítica, através da análise de prontuário médico e exames. O caso relatado é de um paciente, sexo masculino, 52 anos, lavrador, etilista crônico pesado, oriundo de Alto Caparaó. Relatou pneumonia há 9 anos, com tratamento domiciliar. É portador de artrite reumatoide, psoriase e artrite psoriásica. Iniciou Adalimumabe e Leflunomida para artrite reumatóide há 5 anos sem o devido acompanhamento médico necessário. Foi internado na

Fundação Cristiano Varella (FCV) em novembro de 2016 por 4 meses devido a pneumopatia (não especificada), usou extensa terapêutica (Vancomicina, Cefepime, Meropenem, Metronidazol, Levofloxacino, Anfotericina B) e esquema RIPE. Apresentou pancitopenia à admissão na FCV (Hemoglobina: 8,7g/dL; Leucócitos: 950/mm3; plaquetas 7.000/mm3). Na ocasião, foram suspensos Adalimumabe e Leflunomida. Recebeu transfusões principalmente de plaquetas.

Procurou o Hospital Cesar Leite (HCL) com queixa principal de tosse produtiva, expectoração abundante, hemoptoicos, dispneia, febre, astenia, hiporexia e perda ponderal de 22 kg em 6 meses. Relatou ter tido quadro semelhante em 2015 e que foi feito radiografia de tórax que evidenciou nódulo pulmonar. Na avaliação inicial estava hipocorado (3+/4+), a ausculta respiratória apresentou murmúrio vesicular reduzido em hemitórax direito, eupneico, saturação periférica de oxigênio (SpO2) 96% em ar ambiente. Radiografia de tórax apresentou opacidade em terço médio do hemitórax esquerdo (Figura 1).

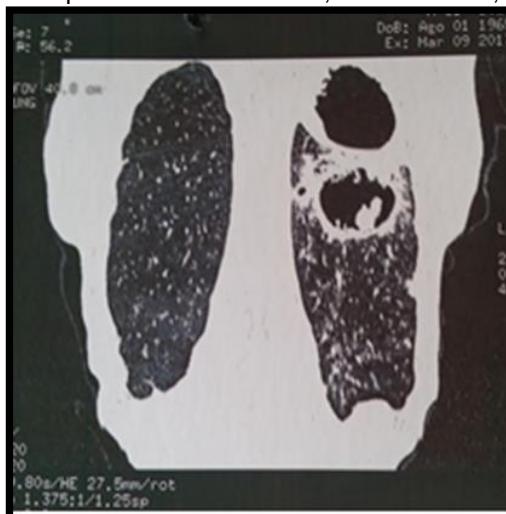
Figura 1 – Radiografia de tórax, evidenciando micetoma



Fonte: HCL

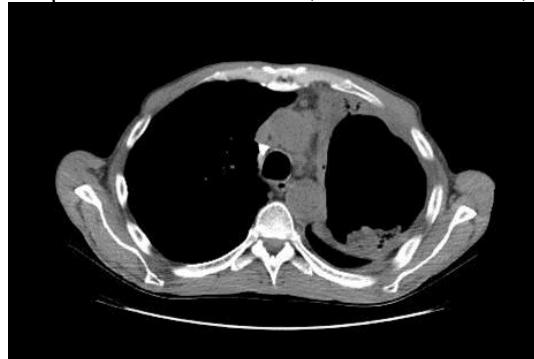
Múltiplas pesquisas de Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR) foram negativas. Exames laboratoriais demonstraram anemia normocrônica, normocítica; leucopenia, com predomínio de linfócitos; plaquetopenia; Proteína C Reativa (PCR) e Velocidade de Hemo-Sedimentação (VHS) elevados; ferro, ferritina e índice de saturação da transferrina (IST) elevados; hipoalbuminemia. Teste rápido HIV negativo, BAAR não visualizados, pesquisa de paracoco negativa, PCR para Mycobacterium negativo. TC de tórax evidenciou duas cavitações importantes, com área de espessamento e conteúdo em seu interior – Micetoma – sugestivo de Aspergiloma Crônico Cavitário, como apresentado nas Figuras 2 e 3.

Figura 2 – Tomografia computadorizada de tórax, corte coronal, evidenciando micetoma



Fonte: Hospital Cesar Leite (HCL)

Figura 3 – Tomografia computadorizada de tórax, corte transversal, evidenciando micetoma



Fonte: HCL

Sorologia para Antígeno *Aspergillus Galactomanana* evidenciou resultado positivo (7,2) (Valor de Referência negativo se inferior a 0,5) configurando diagnóstico provável de Aspergilose. A biópsia do tecido acometido ainda está sem resultado.

A conduta para o caso foi de manter esquema RIPE (4º mês), iniciar ácido fólico e suplementação. Após 20 dias foi optado por alta hospitalar, otimizado dose de itraconazol 200mg duas vezes ao dia, suspendido antituberculostáticos. Após 30 dias de alta, o paciente mantém boa resposta ao tratamento, com boa condição clínica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aspergilose é uma doença micótica, cujas manifestações clínicas são dependentes das respostas imunológicas do hospedeiro (mais comum em imunocomprometidos). Ela pode se apresentar de três formas: alérgica, saprofítica ou invasiva. (SALES, 2009). A Aspergilose Invasiva (AI) é uma pneumonia causada pelo fungo do gênero *Aspergillus*, sendo a espécie mais comum o *A. fumigatus*. Ocorre mais frequentemente em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva e em receptores de transplantes de órgãos. (PILANIYA, 2015).

O *Aspergillus* spp. é distribuído universalmente na natureza, encontrado no solo e na matéria em decomposição, sendo a via aérea a principal fonte de contágio. Em indivíduos com imunocomprometimento, os esporos germinam, produzindo estruturas de hifas invasoras. (DYNAMED, 2017).

A infecção pelo *A. fumigatus* normalmente envolve o pulmão e os seios paranasais, mas pode disseminar. (BARNES, 2006) As principais complicações incluem hemoptise, invasão vascular e infecção disseminada. A mortalidade pode ultrapassar 60% em pacientes de risco elevado.

A apresentação dos sintomas varia de acordo com a extensão da infecção e com o déficit imunológico no paciente. Os sintomas clássicos incluem febre em 85%, dispnéia em 65%, tosses em 51%, dor torácica em 24%, desordens neurológicas em 17%, lesão cutânea em 8% e hemoptise em 7%. (CORNILLET, 2006).

De acordo com a Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer /Micoses de 2008 (DE PAUW ,2008), o diagnóstico de AI pode ser classificado como definitivo, provável e possível, descritos nas tabelas 1,2,3,4 e 5.

- Um diagnóstico definitivo requer pelo menos 1 de:

Tabela 1 – Critérios diagnóstico definitivo

- Exame patológico demonstrando hifas invasoras nos tecidos e lesões teciduais associadas.

- Cultura de *Aspergillus* positiva a partir de um local normalmente estéril ou local de suspeita de envolvimento.

Fonte: (DE PAUW et al., 2008)

- Um diagnóstico provável requer, no mínimo: um critério do hospedeiro, um critério clínico e um critério microbiológico, tal como descritos nos quadros, respectivamente.

Tabela 2 - Critérios do hospedeiro

- História recente de neutropenia (menor que 500/mm³ por mais de 10 dias) em relação ao início da doença.
- Receptor de transplante de células-tronco alogênico.
- Uso prolongado de corticosteroides em pacientes sem aspergilose broncopulmonar alérgica (média de 0,3mg/kg/dia de prednisona).
- Tratamento com imunossupressores de células T, tais como ciclosporina, inibidores de TNF-alfa, anticorpos monoclonais (alemtuzumab) ou análogos de nucleósidos nos últimos 90 dias.
- Imunodeficiência grave hereditária, tais como doença granulomatosa crônica ou imunodeficiência.

Fonte: (DE PAUW, 2008)

Tabela 3 – Critérios clínicos

- Pelo menos 1 sinal na tomografia computadorizada (TC) indicando doença fúngica, incluindo lesões densas, bem circunscritas, com ou sem sinal do halo, sinal do ar crescente, cavidade.
- Broncoscopia com ulceração traqueobrônquica, nódulo, pseudomembrana, placa ou escara.
- Infecção sinusal indicada por imagem mais pelo menos 1 de: dor aguda localizada, extensão do seio paranasal através das barreiras ósseas;
- Infecção do sistema nervoso central indicada por lesões focais em imagens ou melhora meníngea em Ressonância Magnética (RNM) ou TC.

Fonte: (DE PAUW, 2008)

Tabela 4 - Critérios microbiológicos

- Cultura positiva, citologia ou microscopia direta de mofo no escarro, fluido de lavagem broncoalveolar, amostra de escova brônquica ou aspirado sinusal.
- Positivo para o antígeno de *Aspergillus galactomannan* no plasma, soro, líquido de lavagem broncoalveolar ou líquido cefalorraquidiano.
- Positivo para beta-D-glucano no soro.

Fonte: (DE PAUW, 2008)

Um diagnóstico possível requer:

Tabela 5 – Critérios de diagnóstico possível

- Pelo menos 1 critério do hospedeiro.

- Sinais radiológicos típicos na ausência de suporte microbiológico.

Fonte: (DE PAUW et al., 2008)

O sinal do halo é uma das primeiras manifestações na AI, ele é definido como um nódulo circundado por opacidade em vidro fosco na tomografia computadorizada de alta resolução. Esse sinal tende a desaparecer com a progressão da doença. (PILANIYA, 2015).

É importante realizar a cultura de material respiratório, para fazer diagnóstico diferencial com infecção causada por outros fungos filamentosos. Na hemocultura pode ocorrer resultados negativos mesmo em infecção disseminada. (SALES, 2009).

TC de tórax é o exame radiológico preferencial para diagnóstico provável e pode mostrar nódulos em 90% dos casos, sinal do halo em 60% e lesão cavitária em 20% -60%. (GREENE, 2007).

O galactomanana é um polissacarídeo da parede do *Aspergillus spp.*, e sua detecção é importante para o diagnóstico de AI quando não houver cultura. A antigenemia seriada com galactomanana facilita o diagnóstico precoce e ajuda na avaliação da resposta ao tratamento, sendo que a duração do tratamento pode ser determinada pela normalização da antigenemia (associado ao quadro clínico). O β-D-glucana também é um marcador utilizado que indica infecção fúngica invasiva, mas o teste não é específico. A utilização de PCR ainda não possui padronização. (SALES, 2009).

Um estudo, realizado por François et al (2002), avaliou os resultados de galactomanana em 37 pacientes tratados para AI. Foram avaliados 58 episódios de respostas e destes, 42 foram considerados falhas de tratamento e 16 foram considerados boas respostas. No primeiro dia de cada novo episódio de resposta, o valor do galactomanana não diferiu significativamente entre os

pacientes com falha de tratamento e boa resposta. Posteriormente, os valores de galactomanana aumentaram significativamente no grupo de falha de tratamento, e não sofreram alterações significativas no grupo de boa resposta. Um aumento no valor de galactomanana de 1,0 sobre o valor basal durante a primeira semana significou falha de tratamento. Concluiu-se que a determinação dos valores de galactomanana é uma ferramenta útil para avaliar o prognóstico da AI durante o tratamento. (FRANÇOIS, 2002).

O voriconazol é utilizado como tratamento de primeira escolha, sendo que sua formulação endovenosa é recomendada para pacientes em estado grave. Ele representa melhor resposta terapêutica, maior sobrevida e segurança comparado a Anfotericina B. (SALES, 2009).

Os imunocomprometidos com diagnóstico provável de AI devem começar o tratamento antifúngico. De acordo com a Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2016 (PATTERSON, 2016), o tratamento para AI se baseia em:

- Agente de 1^a. linha: Voriconazol 6mg/kg intravenoso (IV) 12/12h, 2 doses e depois 4 mg/kg IV a cada 12 horas até melhora. Após estabilidade clínica, Voriconazol 200mg via oral (VO) 12/12h. Recomenda-se a medição dos níveis de Voriconazol;
- Alternativo de 1^a. Linha: Anfotericina B 3-5mg/kg/ dia IV até melhora. Em seguida, Voriconazol 200mg VO 2x/dia ou Itraconazol 400-600 mg / dia VO até a resolução.

A monitorização da resposta terapêutica inclui a avaliação do quadro clínico, dos exames radiológicos e dos valores da antigenemia. (DYNAMED).

O caso relatado trata-se de um diagnóstico provável de AI em estágio avançado, que obteve boa resposta a alternativa de 1^a linha de tratamento (Anfotericina B seguida de itraconazol). É importante ressaltar que caso haja um resultado da biópsia positivo do tecido acometido, o diagnóstico provável poderá mudar para definitivo.

4 CONCLUSÃO

A AI nem sempre é um diagnóstico fácil de ser realizado, é fundamental o médico estar atento tanto aos fatores de risco do indivíduo imunocomprometido quanto aos critérios para se estabelecer um diagnóstico definitivo, provável ou possível. O sinal do halo na TC é um indício importante para diagnosticar a doença em estágios iniciais e desaparece em estágios avançados. O tratamento antifúngico adequado deve ser iniciado o quanto antes, assim como é fundamental a monitorização da resposta terapêutica.

5 REFERÊNCIAS

BARNES, Penelope D.; MARR, Kieren A. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infectious disease clinics of North America*, v. 20, n. 3, p. 545-561, 2006. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891-5520\(06\)00051-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891-5520(06)00051-1). Acesso em: 06 mai. 2017.

CORNILLET, A. et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clinical Infectious Diseases*, v. 43, n. 5, p. 577-584, 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/43/5/577/504036/Comparison-of-Epidemiological-Clinical-and>. Acesso em: 06 mai. 2017.

DE PAUW, Ben et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clinical infectious diseases*, v. 46, n. 12, p. 1813-1821, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671227/>. Acesso em: 06 mai. 2017.

DYNAMED PLUS. Aspergillosis invasive. **EBSCO Health** Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115708/Invasive-aspergillosis>. Acesso em: 06 mai. 2017.

FRANÇOIS, Boutboul et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clinical Infectious Diseases*, v. 34, n. 7, p. 939-943, 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/34/7/939/316466/Invasive-Aspergillosis-in-Allogeneic-Stem-Cell>. Acesso em: 06 mai. 2017.

GREENE, Reginald E. et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 3, p. 373-379, 2007. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/44/3/373/312583/Imaging-Findings-in-Acute-Invasive-Pulmonary>. Acesso em: 06 mai. 2017.

SALES, Maria da Penha Uchoa. Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. In: **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.35, n.12, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009001200012&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 06 mai. 2017.

PATTERSON, Thomas F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v.63, n.4, p.1-60, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365388?dopt=Abstract>. Acesso em: 06 mai. 2017.

PILANIYA, Vikas et al. Aspergilose pulmonar invasiva aguda, logo após exposição ocupacional a água poluída barrenta, em indivíduo previamente saudável. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.41, n.5, p.473-477, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180637132015000500473&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 06 mai. 2017.