

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, psoríase 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, hemoptóicos, 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).

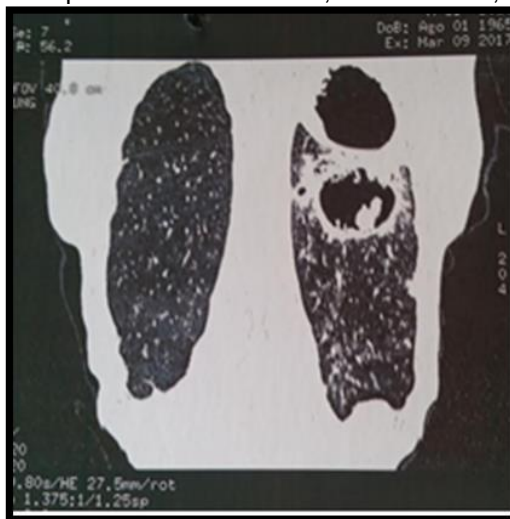
Figura 1 – Radiografia de tórax, evidenciando micetoma



Fonte: HCL

Múltiplas pesquisas de Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR) foram negativas. Exames laboratoriais demonstraram anemia normocrômica, 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, suspenso antituberculosos. 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%, tosse em 51%, dor torácica em 24%, distúrbios neurológicos em 17%, lesão cutânea em 8% e hemoptise em 7%. (CORNILLET, 2006).

De acordo com a Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer /Micose 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 1ª. 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 1ª. 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 1ª 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.