

Aspergilose pulmonar necrotizante e aspergiloma pulmonar

Necrotizing pulmonary aspergillosis and pulmonary aspergilloma

Cátia Isabel Ferreira da Silva Guimarães¹, Sandra Afonso André¹, Fernando José Dias Nogueira¹

Recebido do Serviço de Pneumologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

RESUMO

A aspergilose pulmonar necrotizante ou semi-invasiva é um processo infeccioso indolente, com conseqüente destruição do parênquima pulmonar, causado pela inalação de *Aspergillus*, geralmente *Aspergillus fumigatus*. O aspergiloma é caracterizado pelo desenvolvimento de uma bola fúngica numa cavidade pulmonar preexistente e pode ser visto em cerca de 50% dos doentes com aspergilose pulmonar necrotizante. Os autores apresentam um caso clínico de aspergilose pulmonar necrotizante e aspergiloma que, por sua gravidade clínica e coexistência de patologia pulmonar prévia grave, sem imunossupressão conhecida, ilustra as particularidades destas patologias.

Descritores: Aspergilose pulmonar; *Aspergillus fumigatus*; Pneumopatias fúngicas; Antifúngicos/uso terapêutico; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Necrotizing pulmonary aspergillosis also called semi-invasive aspergillosis is an indolent, infectious and destructive process of the lung due to invasion by *Aspergillus* species, usually *Aspergillus fumigatus*. Aspergilloma (fungus ball) usually develops in a pre-existing cavity in the lung and may be seen in nearly 50% of patients with Necrotizing pulmonary aspergillosis. The authors present a case report of necrotizing pulmonary aspergillosis and an aspergilloma with underlying chronic lung disease but without any known immunodeficiency, that illustrates the particularities of these diseases.

Keyword: Pulmonary aspergillosis; *Aspergillus fumigatus*; Lung diseases, fungal; Antifungal agents/therapeutic use; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

As espécies do fungo *Aspergillus* são ubiqüitárias; a transmissão de doença faz-se pela inalação de seus esporos, que se depositam no aparelho respiratório.⁽¹⁻³⁾ fungo é constituído por cerca de 200 espécies, sendo as mais frequentes: *Aspergillus fumigatus* (75 a 85%), *Aspergillus flavus* (5 a 10%), *Aspergillus niger* (1,5-3%) e *Aspergillus terreus* (2 a 3%).

A aspergilose pulmonar necrotizante (APN) também denominada semi-invasiva ou invasiva subaguda, foi descrita pela primeira vez por Gefter et al.,⁽⁴⁾ e Binder et al.⁽⁵⁾ Trata-se de um processo infeccioso do parênquima pulmonar, indolente, cavitário, secundário à invasão local, mais frequentemente, pelo *Aspergillus fumigatus*.^(2,6) A APN é localmente invasiva e atinge predominantemente doentes com imunossupressão ligeira ou com uma doença pulmonar crônica.⁽⁷⁾ O aspergiloma é uma forma não invasiva de doença pulmonar provocada pelo *Aspergillus*; é uma bola fúngica que se desenvolve numa cavidade preexistente do parênquima pulmonar.^(2,8)

Os autores apresentam um caso clínico de uma doente com APN e um, caracterizando as duas patologias.

RELATO DE CASO

Mulher de 42 anos, caucasiana, não fumante, com antecedentes patológicos de tuberculose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) segundo a classificação da GOLD C (em inglês: *Global initiative for chronic Obstrutive Lung Disease*) com enfisema pulmonar bolhoso bilateral (dois doseamentos de α_1 antitripsina dentro da normalidade), *status* pós-toracotomia esquerda com cirurgia de recessão de bolhas do lobo superior esquerdo e pleurodese após episódio de pneumotórax espontâneo hipertensivo em período de puerpério e síndrome depressivo. A doente recorre ao serviço de urgência por apresentar hemoptises recorrentes, de pequeno volume, e dispneia de esforço. A tomografia computadorizada de tórax (Figura 1) evidenciava múltiplas bolhas de enfisema bilateralmente, diversas áreas de bronquiectasias cilíndricas e de tração bilaterais, foco de condensação heterogêneo no lobo inferior direito com broncograma aéreo e área de cavitação com conteúdo denso em seu interior, sem nível hidroaéreo. Nesse contexto, realizou uma broncofibroscopia que mostrou sinais de hemorragia proveniente do brônquio lobar superior direito. Nas secreções brônquicas foi isolado *A. fumigatus* e a citologia mostrou um exsudado inflamatório agudo. Os exames micobacteriológicos direto e cultural foram negativos. A doente iniciou terapêutica com voriconazol (200mg bid, após dose de carga inicial), que cumpriu durante 3 meses, com evo-

1. Serviço de Pneumologia Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 13/05/2015 – Data de aceite: 21/05/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Cátia Isabel Ferreira da Silva Guimarães
Urbanização da Codeceira, casa 20 – 4835-038
Creuxomil – Guimarães, Portugal
Tel.: (+351) 96769-7225 – E-mail: catia-gui@hotmail.com

lução clínica favorável, mas mantendo imagem de pulmonar no lobo superior direito. Nos meses subsequentes, a doente apresentou infecções respiratórias de repetição com isolamento de múltiplos agentes bacterianos multissensíveis, sem novas alterações radiológicas. Os exames micobacteriológicos foram sucessivamente negativos. Recorreu novamente ao serviço de urgência por novo quadro de hemoptises, de grande volume, com repercussão hemodinâmica, tendo ficado internada, com necessidade de suporte transfusional de concentrado eritrocitário.

Documenta-se a presença de uma pneumonia adquirida na comunidade, multilobar, à direita (Figura 2) com insuficiência

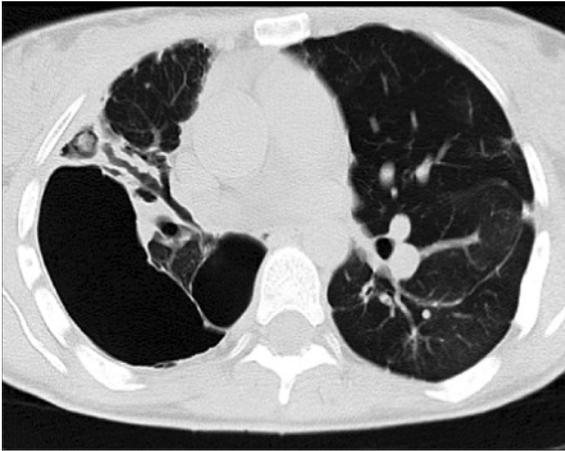


Figura 1. Tomografia computadorizada de tórax, corte transversal. Múltiplas bolhas de enfisema bilateralmente, diversas áreas de bronquiectasias cilíndricas e de tração bilaterais, e área de cavitação com conteúdo denso em seu interior, sem nível hidroaéreo.



Figura 2. Radiografia de tórax: hipotransparência heterogênea de todo o campo pulmonar direito e um terço inferior do campo pulmonar esquerdo.

respiratória parcial grave e elevação dos marcadores analíticos de inflamação. Documentada recidiva de aspergilose, com novo isolamento em cultura de *A. fumigatus* e isolamento de *Haemophilus parainfluenzae* (sensível ao antibiótico prescrito). Foi reiniciada terapêutica com voriconazol (cumprido durante 6 meses). A doente apresentou melhoria clínica, com resolução imagiológica da pneumonia e normalização gasométrica, persistindo, no entanto, imagem sugestiva de spergiloma (Figura 3).

DISCUSSÃO

A APN é uma forma pouco reconhecida de aspergilose pulmonar.⁽³⁾ Habitualmente, apresenta um curso de doença lento, progressivo, de semanas a meses, sendo a invasão vascular ou a disseminação para outros órgãos.^(1,3) Habitualmente atinge doentes de meia-idade e idosos imunodeprimidos; associa-se à presença de doenças pulmonares crônicas como DPOC, tuberculose pulmonar prévia, cirurgia torácica prévia, radioterapia, pneumoconioses, fibrose cística, enfarte pulmonar ou sarcoidose. Pode também ocorrer em doentes com imunossupressão ligeira devido a *diabetes mellitus*, alcoolismo, doença hepática crônica, terapêutica com, malnutrição ou doenças do tecido conjuntivo, como artrite e espondilite anquilosante.^(7,9)

Clinicamente, os doentes apresentam sintomas constitucionais, como febre, mialgias, fadiga e perda de peso, associados a tosse produtiva e hemoptises.⁽²⁾ Ocasionalmente, pode ser assintomática.⁽²⁾ Analiticamente, apresenta-se com elevação dos parâmetros inflamatórios.⁽³⁾ Do ponto de vista imagiológico, a radiografia e a tomografia computadorizada de tórax mostram consolidações, espessamento pleural e lesões cavitadas nos lobos superiores. O pode ser visto em 50% dos doentes.^(2,3)

A maioria dos doentes com APN apresenta anticorpos imunoglobulina G (Ig G) positivos para *A.*; a reactividade cutânea imediata para os antígenos do *Aspergillus* pode ser positiva, mas



Figura 3. Tomografia computadorizada de tórax, corte transversal. Múltiplas bolhas de enfisema bilateralmente, diversas áreas de bronquiectasias, persistindo área de cavitação com conteúdo denso, sem nível hidroaéreo.

não é diagnóstica; o exame cultural da expectoração ou das secreções brônquicas colhidas por broncofibroscopia é habitualmente positivo para *Aspergillus spp.*⁽²⁾

Para confirmação do diagnóstico de APN, é necessária a demonstração histológica de invasão tecidual pelo fungo e o crescimento em cultura das espécies de *Aspergillus*.^(7,10,11)

Essa patologia caracteriza-se pela necrose do tecido pulmonar, inflamação da parede da cavidade e presença de hifas consistentes com a espécie *Aspergillus*.⁽³⁾ A rentabilidade diagnóstica da biópsia transbrônquica ou percutânea é reduzida e a biópsia cirúrgica (por toracoscopia ou toracotomia) raramente é realizada nestes doentes.⁽²⁾ Assim, a confirmação do diagnóstico tarda, o que contribui para a morbidade e mortalidade associada a essa patologia. Pela dificuldade em obter um diagnóstico definitivo, estão descritos, na literatura, critérios de diagnóstico, que quando presentes são altamente sugestivos de APN: aspectos clínicos e radiológicos consistentes com o diagnóstico, elevação dos parâmetros inflamatórios (proteína C Reativa (PCR), de marcadores serológicos positivos para *Aspergillus* ou isolamento de *Aspergillus* em amostras do aparelho respiratório.^(3,5) Deve ser feita a exclusão de tuberculose ativa, micobacterioses não tuberculosas, histoplasmose cavitária e coccidiomicose.^(4,9)

A pneumonia associada à APN apresenta uma taxa mortalidade de 10 a 40%, que pode ser superior uma vez que essa entidade é subdiagnosticada.⁽¹¹⁾

A terapêutica padrão-ouro da APN é um antifúngico, sendo o voriconazol ou o itraconazol os mais frequentemente utilizados como terapêutica de primeira linha.^(8,12) As indicações da *American Thoracic Society* (ATS) são o tratamento inicial com voriconazol ou itraconazol para doença leve a moderada, até resolução ou estabilização clínica e radiológica, e anfotericina B ou voriconazol por via endovenosa, em doentes com doença grave.⁽²⁾ A duração ideal do tratamento não está definida,^(3,6-9) depende da extensão da doença, da resposta à terapêutica, da doença de base e do estado imunológico do doente, podendo ser necessária terapêutica para toda a vida.⁽³⁾

A ressecção cirúrgica está apenas reservada para doentes jovens saudáveis com doença focal e boa reserva pulmonar, doentes que não toleram terapêutica com antifúngico e doentes com doença ativa, residual, localizada, apesar de terapêutica antifúngica adequada.^(2,3)

O é a forma mais reconhecida e frequente de atingimento pulmonar pelas espécies de *Aspergillus* e desenvolve-se, habitualmente, numa cavidade pulmonar preexistente (mais frequentemente causada pela tuberculose pulmonar).^(2,13) Os tratamentos existentes para os são: administração de agentes antifúngicos por via oral/endovenosa, instilação intracavitária, endobrônquica ou por inalação.^(2,8,14) A cirurgia de ressecção do está associada a alta morbidade e mortalidade, com diversas complicações no pós-operatório (hemorragia, fístulas bronco-pleurais, infecção pleural pelo *Aspergillus*); os candidatos ótimos são os que apresentam apenas um e função pulmonar adequada para a cirurgia.⁽¹²⁾

A distinção entre APN e pode ser difícil, especialmente se não estiver disponível uma radiografia de tórax prévia.⁽²⁾ Na APN, há invasão local do parênquima pulmonar e não é necessária a

presença de uma cavidade, apesar de poder se desenvolver uma cavidade com uma bola fúngica como um fenómeno secundário à destruição provocada pelo fungo.⁽²⁾

Devido ao *overlap* entre APN e o, alguns autores classificam-nos como um único grupo de doença, denominada “aspergilose pulmonar cavitada crônica”, que é uma doença não invasiva ou semi-invasiva, que atinge predominantemente doentes imunocompetentes com doença pulmonar crônica.⁽²⁾

Os autores apresentaram um caso de uma doente com APN e aspergiloma pulmonar, com antecedentes de patologia pulmonar grave e cirurgia pulmonar prévia (tuberculose pulmonar, DPOC GOLD C com enfisema pulmonar bolhoso bilateral, *status* pós-toracotomia esquerda com cirurgia de recessão de bolhas do lobo superior esquerdo e pleurodese após episódio de pneumotórax espontâneo hipertensivo). A doente apresentou um quadro clínico arrastado, mas pontuado com episódios agudos de intercorrências infecciosas e um episódio de hemoptises, que cursou com instabilidade hemodinâmica. O diagnóstico foi realizado por meio de amostras de expectoração e secreções respiratórias colhidas por broncofibroscopia associados a clínica, avaliação analítica e imagens radiológicas, o que permitiu um tratamento atempado. A doente apresentou melhoria clínica significativa com o tratamento com, mas manteve sempre a imagem de pulmonar.

O diagnóstico de APN constitui um verdadeiro desafio clínico. Embora o caráter definitivo do diagnóstico requeira a demonstração histológica da invasão tecidual pelo *Aspergillus* e seu crescimento em cultura, estão definidos, na literatura, critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais que permitem que, em doentes com fatores de risco predisponentes, considere-se essa patologia. Neste enquadramento, revela-se fundamental uma elevada suspeição diagnóstica de forma a garantir a rápida e correta identificação dessa patologia, para um tratamento adequado e atempado, determinante para a redução da sua morbidade e mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Zmeili O, 1- Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM*. 2007;100(6):317-34.
2. Kousha M, Tadi R, Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):156-74.
3. Carreira S, Lopes A, Pinto Basto R, Faria I, Pontes da Mata J. Aspergilose Pulmonar Necrotizante: a propósito de dois casos clínicos. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(2):80-4.
4. Geffer WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. ‘Semi-invasive’ pulmonary aspergillosis. *Radiology*. 1981;140(2):313-21.
5. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61(2):109-24.
6. Soubani A, Chandrasekar P. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002; 121(6):1988-99.
7. Silva EF, Barbosa MP, Oliveira MA, Martins RR, Silva JF. Aspergilose Pulmonar necrotizante crônica. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(1):95-8.
8. Sales MP. Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1238-44.
9. Nam HS, Jeon K, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing

- pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int J Infect Dis.* 2014; 14(6):e479-82.
10. Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, et al. A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and a new proposal. *JPN J Infect Dis.* 2013;66(4):312-6.
 11. Rajalingham S, Anshar FM. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis presenting as bilateral pleural effusion: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:62.
 12. Walsh T, Anaissie E, Denning D, Herbrecht R, Kontoyiannis D, Marr K, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson FT; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327-60.
 13. Prasad R, Garg SR. Progressive increase in cavitation with the evolution of fungus ball: a clue to the diagnosis of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Lung India.* 2009;26(3):95-7.
 14. Marshall H, Jones S, Williams A. Chronic pulmonary aspergillosis – longterm follow-up over 20 years, a case report. *Radiology Case.* 2010;4(2):23-30.