

RELATO DE CASO DE HISTOPLASMOSE EM TRANSPLANTE RENAL

HISTOPLASMOSIS AND KIDNEY TRANSPLANTATION: CASE REPORT

Marcus Vinícius de Pádua Netto¹⁻², Henrique Vieira de Lima¹⁻², Ana Paula de Souza Borges¹, Eduardo Moreira dos Santos²; Emerson Nunes Costa¹⁻²; Luiz Cláudio Pádua Netto¹, Alisson Augusto da Silva Gomes², Célio José Victal de Carvalho², Marcelo Simão Ferreira², Aécio Sebastião Borges²

RESUMO:

Este relato descreve o caso de uma paciente de 44 anos branca, mantida em programa de hemodiálise de 2001 a 2005, quando então recebeu transplante renal de doador falecido, terapia imunossupressora inicial constando de Tacrolimus, Prednisona e Micofenolatomofetil, sendo que, no momento da internação, as doses utilizadas eram, respectivamente: 3mg 12/12h, 10mg/dia e 500mg 12/12h. Dois anos após o transplante, a paciente apresentou quadro de lesão papular no lábio superior à direita, que inicialmente apresentou cicatrização espontânea, sem que o diagnóstico tivesse sido estabelecido, não tendo sido avaliada pela equipe de transplante que a acompanhava. Posteriormente retornou com as mesmas lesões, agora com acometimento da asa nasal e lábio superior à esquerda, acompanhadas ainda de febre intermitente, tosse seca seguida de expectoração e disfonia. Foi internada para investigação etiológica, realizada biópsia das lesões nasal e transbrônquica que revelou presença de *Histoplasma capsulatum*. Confirmado o diagnóstico, foi iniciado tratamento com Itraconazol 400mg/dia. No sétimo dia de internação, a paciente passou a apresentar quadro de vômitos incoercíveis, dor e distensão abdominal, parada da eliminação de fezes e flatos, oligúria e hipotensão arterial com piora da função renal, além de hipoalbuminemia e acidose metabólica. Tendo evoluído com severa instabilidade hemodinâmica e importante insuficiência respiratória, a paciente foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva, evoluindo para óbito 24 horas depois. A histoplasmose é uma complicação importante no pós-transplante e deve ser sempre lembrada em nosso meio, por ser o Brasil uma área endêmica e pela trágica evolução que a patologia pode apresentar.

Descritores: Transplante renal; *histoplasma capsulatum*; imunossupressão.

RELATO DO CASO

Mulher, branca, diabética de 44 anos, natural de Lagoa Formosa-MG, residente em Uberlândia-MG há 17 anos, do lar. A paciente foi submetida a transplante renal, doador falecido em março de 2005, mantendo-se em acompanhamento ambulatorial com boa evolução em uso de Tacrolimus (TAC) 3mg 12/12 horas, MicofenolatoMofetil (MMF) 500mg 12/12 horas e Prednisona (PRED) 10 mg/dia.

Em junho de 2007, a paciente procurou o ambulatório devido ao surgimento de lesão papular no lábio superior à direita, não pruriginosa, com aumento progressivo e sem sinais flogísticos, que ulcerou após 15 dias, cicatrizando logo em seguida. No final desse mesmo mês, a paciente notou novas lesões, com as mesmas características descritas anteriormente, porém, agora na asa nasal esquerda e no lábio superior à esquerda, com sinais flogísticos. Associada às lesões, houve febre noturna intermitente, tosse seca seguida de expectoração e disfonia. A paciente então dirigiu-se novamente ao nosso serviço, tendo sido encaminhada ao serviço de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, para investigação do quadro.

Os exames laboratoriais revelaram anemia microcítica e hipocrômica discreta, hepatograma normal e função renal mantida (Tabela 1); radiografia de tórax mostrou infiltrado intersticial bilateral, simétrico, sem consolidação. A laringoscopia evidenciou edema de glote, placas brancacentas nas regiões interaritenóideas

Instituições:

¹ Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC - Araguari - Minas Gerais

² Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia – Minas Gerais

Correspondência:

Marcus Vinícius Pádua Netto
Rua Marques Póvoa, 513 apto 801 – CEP 38400-438
Uberlândia – Minas Gerais – Brasil
Tel: (34) 3236-3079
E-mail: marcus@nanet.com.br

Recebido em: 03.01.2008

Aceito em: 25.01.2008

Tabela 1: Exames da admissão

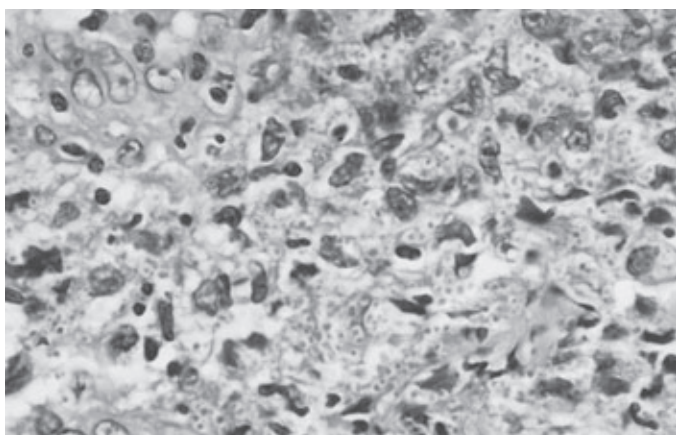
Exame	Valor	Método	Valor de Referência
Uréia	52	Cinético enzimático	16,7-45,9 mg/dL
Creatinina	2,0	Cinético	0,6-1,0 mg/dL

e subglótica, pregas vocais com mobilidade diminuída à direita, quadro esse compatível com laringite fúngica.

Para investigação etiológica, realizou-se biópsia das lesões nasal e transbrônquica, que revelou presença de *Histoplasma capsulatum* (Figuras 1 e 2).

Confirmado o diagnóstico, foi iniciado tratamento com Itraconazol 400mg/dia e, após o 5º dia de uso da medicação, houve melhora da tosse, da disfonia e remissão da febre, porém a lesão nasal progredia com aumento moderado, aparentemente sem resposta ao tratamento.

No sétimo dia de internação, a paciente passou a apresentar quadro de vômitos incoercíveis, dor e distensão abdominal, parada da eliminação

Figura 1: Lesão nasal**Figura 2:** Biópsia da Lesão nasal – HE

de fezes e flatus, oligúria e hipotensão arterial. Laboratorialmente, confirmou-se a piora da função renal, além de hipoalbuminemia e acidose metabólica não compensada (Tabela 2).

Após 12 horas do início do quadro, em severa instabilidade hemodinâmica e importante insuficiência respiratória, a paciente foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva, evoluindo para óbito 24 horas depois. A necropsia não foi autorizada pelos familiares.

DISCUSSÃO

O sucesso do transplante renal depende de um balanço entre atingir uma imunossupressão suficiente para evitar episódios de rejeição aguda ao enxerto e manter um nível suficiente de imunocompetência, para proteger o receptor de infecções. No entanto, a dificuldade em atingir esse nível ideal de imunossupressão pode trazer complicações, como o desenvolvimento de infecções oportunistas, pós-infecção primária ou reativação de patógenos incomuns, como a histoplasmose disseminada, doença essa causada pelo *Histoplasma capsulatum* e que, sem tratamento, tem taxa de mortalidade de 80%.^{1,2}

Histoplasma capsulatum é um fungo dimórfico, saprófita do solo, que cresce na forma micelial a temperatura de 25º. C em associação com solos úmidos, contendo alto teor de nitrogênio, cujo contato inicial se dá através da inalação de esporos e que pode causar desde doenças respiratórias benignas semelhantes ao resfriado, comum a infecções sistêmicas generalizadas com acometimento de múltiplos órgãos.² A infecção em indivíduos imunocompetentes é, geralmente, auto-limitada e associada a poucos ou indetectáveis sintomas, devido ao desenvolvimento de imunidade linfócito-T-mediada; a infecção disseminada ocorre, em geral, em imunodeprimidos.³ Antes da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), casos sistêmicos eram vistos predominantemente em portadores de linfomas e outras neoplasias hematológicas ou em transplantados renais.⁴

A histoplasmose é uma patologia endêmica na América Latina, o que a torna de grande relevância no que diz respeito às complicações que um paciente transplantado possa apresentar nessa região. A doença pode ser reativada em receptor que teve contato prévio ou surgir como infecção primária, e, nos últimos anos, sua incidência entre pacientes imunocomprometidos, incluindo receptores de transplantes de órgãos, vem aumentando consideravelmente.^{1,2,3,4}

Tabela 2: Exames no início da piora clínica

Exame	Valor	Método	Valor de Referência
Uréia	119	Cinético enzimático	16,7-45,9 mg/dL
Creatinina	3,7	Cinético	0,6-1,0 mg/dL
Albumina	2,3	Verde de bromocresol	3,5-5,5g/dL
GASOMETRIA			
pH	7,22		7,35 – 7,45
pCO2	22,6		35 – 45 mmHg
pO2	55,5		83 – 108 mmHg
HCO3	9,0		21 – 28 mmol/L
Saturação O2	80		95 – 99 %

Limaye et al, em um relato de três receptores com enxerto do mesmo doador, sendo este de área endêmica e apresentando sorologia positiva para *Histoplasma capsulatum* e aqueles de áreas não endêmicas e com sorologias negativas, reportou que dois destes receptores desenvolveram *Histoplasma* disseminada, sendo que o receptor que não a desenvolveu, havia recebido o fígado.²

No Brasil, a infecção é descrita em casos esporádicos, tendo relatos de surtos no Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Minas Gerais. No Rio Grande do Sul, um estudo feito por Zembruiski e colaboradores no ano de 1992 realizado com 161 soldados na faixa etária dos 17 aos 19 anos, foi constatada prevalência de *histoplasmoses*, através da reação cutânea positiva para *histoplasmina*. A partir disto, concluiu-se que 48% da população estudada apresentava positividade para aquela reação, caracterizando este local como foco ambiental do fungo.³

A *histoplasmoses* disseminada pode manifestar-se com astenia, perda ponderal, lesões cutâneas e/ou mucosas. Pode ainda apresentar hepatoesplenomegalia e infiltrado pulmonar intersticial, simétrico e bilateral.^{1,3} Existem cinco categorias de lesões cutâneas: 1) lesões ulceradas e granulomatosas na mucosa oral; 2) pápulas, placas e úlceras vegetantes; 3) púrpuras; 4) abscesso, impetigo e furunculose; 5) dermatite.¹ Em 1/3 das lesões, pode desenvolver-se estomatite moriforme e, além disso, haver acometimento da laringe.

No presente relato, a paciente apresentou lesões papulosas com formação de úlceras, que acometiam a região de lábio superior, aleta e septo nasal, concomitante ao acometimento pulmonar, com presença de infiltrado bilateral e laringite.

A doença pode apresentar-se com início agudo, fulminante, semelhante a uma síndrome séptica por bactérias Gram-negativas. Entretanto, a apresentação mais comum é de evolução subaguda que se arrasta por semanas, com sintomas respiratórios e acometimento do sistema macrofágico-linfóide (adenomegalia e hepatoesplenomegalia).⁵

O diagnóstico definitivo de *histoplasmoses* pode ser dado com o crescimento em cultura, porém o fungo demora aproximadamente seis semanas para crescer *in vitro*. Testes de DNA altamente específicos ajudam na identificação do organismo, assim que o crescimento é identificado.⁶ Além disso, o diagnóstico pode ser

dado por sorologia, biópsia, ensaio imunoenzimático e com teste de reação intradérmica com a *histoplasmina*.^{5,6,7,8}

Confirmado o diagnóstico, o tratamento da *histoplasmoses* com drogas antifúngicas depende de alguns fatores, sendo mais importantes para sua indicação além da gravidade do quadro, a forma clínica de apresentação e o estado de imunocompetência do paciente.^{8,9} Casos leves podem ser tratados apenas com medicações sintomáticas, porém, o tratamento antifúngico está indicado para todos os casos de *histoplasmoses* crônica disseminada, bem como na infecção pulmonar severa ou prolongada.¹⁰

Anfotericina B é considerada a droga de escolha para o tratamento dos casos graves de *histoplasmoses* disseminada e, posteriormente, modificado para Itraconazol, que é mantido por até 18 meses, devido ao potencial efeito nefrotóxico visto na anfotericina.^{11,12,13}

No caso aqui relatado, como a forma de apresentação inicial foi leve, sem comprometimento sistêmico importante, fato que levou à opção inicial de tratamento com o Itraconazol, bem como pela alteração da função renal já apresentada quando da internação, foi mantido devido à melhora do estado geral da paciente, embora a lesão nasal permanecesse sem alteração. Apesar da boa resposta inicial, a paciente evoluiu com piora aguda do quadro, não sendo possível afirmar o real motivo do óbito pela negativa da família na realização da necropsia; mas, pela apresentação clínica da piora do quadro, acreditamos que a paciente tenha evoluído com quadro de abdome agudo perfurativo, uma das complicações encontrada em pacientes com *histoplasmoses* disseminada.

CONCLUSÃO

A *histoplasmoses* é uma complicação pós-transplante importante a ser lembrada no nosso meio, posto ser o Brasil uma área endêmica e também por se tratar de uma doença com curso clínico potencialmente trágico para pacientes imunossuprimidos, devido ao risco de desenvolvimento da forma disseminada e a alta taxa de letalidade dessa forma da doença, bem como perda do enxerto secundária à própria patologia ou mesmo à toxicidade do tratamento. A hipótese de transmissão do patógeno via enxerto, apesar dos relatos de casos desse tipo de ocorrência, precisa ainda ser comprovada.

ABSTRACT

This report describes a case of a 44-year-old white woman, who was on hemodialysis from 2001 to 2005, when she received a deceased renal transplant. Immediate postoperative immunosuppression consisted of oral tacrolimus, prednisone and mycophenolate mofetil (MMF), and by that time, her medication consisted of tacrolimus 3mg b.i.d, MMF 500mg b.i.d and prednisone 10mg qd, enalapril 20mg bid. Two years after transplantation, patient developed injury in the upper lip on the right, initially presenting spontaneous improvement, and no diagnosis was established at that moment. After two weeks, she returned to the hospital with the same injuries, now with involvement of the nasal wing and upper lip on the left, fever, cough and dysphonia. Chest radiograph revealed interstitial infiltrated in both lungs without mass. She was admitted in the hospital, and the pathologic evaluation of the nose and lung was performed, revealing *Histoplasma capsulatum*. Confirmed the diagnosis, the treatment started with Itraconazole 400mg/dia. On the seventh hospitalization day, patient developed abdominal pain and distension, vomit, oliguria and hypotension, with worsening of the renal function. She evolved with severe hemodynamic instability and respiratory failure, the patient was sent to the Intensive Care Unit and evolved to death after 24 hours. *Histoplasmosis* is an important post-transplant complication, which must always be remembered, since Brazil is an endemic area, and due to the tragic evolution that the pathology can present.

Keywords: Kidney transplantation; *histoplasma capsulatum*; immunosuppression
