

HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM TRANSPLANTADO RENAL

Emil SABBAGA (1), Carlos da Silva LACAZ (2), Luiz Balthazar SALDANHA (3), Luiz Sergio Fonseca de AZEVEDO (4), Roberto EL IBRAHIM (5), Antonio Martins de SIQUEIRA (2) e Maria Conceição RODRIGUES (2)

RESUMO

Os Autores registram caso de histoplasmose generalizada em paciente transplantado com rim de doador não aparentado. Além da infecção fúngica diagnosticada sorologicamente e pela histopatologia, a autópsia revelou cirrose hepática macro e micronodular, de provável etiologia viral (vírus B), hepatocarcinoma, depleção linfóide do baço e glomerulopatia de transplante. Revendo a literatura sobre o assunto, chegam à conclusão de que, provavelmente, com a imunodepressão medicamentosa, as lesões pulmonares por reinfeção endógena foram as primeiras a aparecer sob a forma de uma histoplasmose pulmonar crônica.

INTRODUÇÃO

A histoplasmose clássica, causada pelo *Histoplasma capsulatum* DARLING, 1906 é infecção de natureza fúngica, bem conhecida em seus aspectos anátomo-clínicos e epidemiológicos, sendo hoje passível de controle, desde que diagnosticada precocemente. Este dado não se aplica aos pacientes imunodeprimidos. A histoplasmose infecção, assintomática ou sintomática, algumas vezes ocorrendo sob forma de microepidemia, adquirida geralmente após visita a grutas, tem sido amplamente estudada, dispondo-se, para sua detecção, de antígeno com boa margem de sensibilidade e especificidade, a histoplasmina. Tanto a infecção como a doença ocorrem principalmente em zonas úmidas, acompanhando geralmente os vales dos grandes rios. A grande vantagem da prova à histoplasmina, revelando a histoplasmose-infecção, é sugerir de modo indireto, a ocorrência da

doença que deverá, então, ser pesquisada, principalmente em sua forma pulmonar ou hepatoesplenomegálica, esta última simulando calazar, principalmente quando diagnosticada na infância.

A histoplasmose ocorre, também, em animais e seu agente etiológico tem sido isolado do solo, em zonas endêmicas, nos Estados Unidos, sob a forma de clamidosporos ornamentados.

Este fungo já foi descrito em sua forma sexuada — *Ajellomyces capsulatus*, diferindo do *Histoplasma duboisii*, em vida parasitária, agente da histoplasmose africana.

Vale referir a boa resposta da histoplasmose à anfotericina B e ao ketoconazol, quando precocemente diagnosticada. Os aspectos

Trabalho realizado na Unidade de Transplante Renal, Clínica Urológica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U.S.P., Laboratório de Micologia Médica do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo e LIM/53 HC-FMUSP

- (1) Chefe da Unidade de Transplantes Renais do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U.S.P.
- (2) Laboratório de Micologia Médica do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo e LIM/53 HC-FMUSP
- (3) Professor Assistente Doutor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da U.S.P.
- (4) Médico assistente da Unidade de Transplantes Renais do Serviço de Urologia HC-FMUSP
- (5) Médico residente (R-3) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da U.S.P.

imunológicos da histoplasmose são relativamente bem conhecidos, com reações de referência para o diagnóstico e o controle de cura da infecção, a saber: fixação do complemento e imunodifusão. Nesta última prova, o arco M reage de modo cruzado (reação de identidade) com a faixa 3 dos soros de paracoccidioidomicose.

Histoplasma capsulatum não é considerado fungo oportunista por excelência, mas, como assinala VANBREUSEGHEM¹⁴, todo fungo pode ser oportunista, desde que as condições do hospedeiro sejam propícias à colonização e reprodução de qualquer agente parasitário.

O caso que passamos a apresentar é o de um transplantado renal que desenvolveu histoplasmose disseminada, diagnosticada em vida, através de provas sorológicas e de biopsia pulmonar. A autópsia, além da infecção fúngica, foi verificada cirrose hepática macro e micronodular, de provável etiologia viral (vírus B), hepatocarcinoma, depleção linfóide do baço e uma glomerulopatia de transplante.

Dependendo da reação do hospedeiro, vale enfatizar que o **Histoplasma capsulatum**, em vida parasitária, pode apresentar morfologia variada, inclusive com formas hifálicas (BIN-FORD¹).

REGISTRO DO CASO

O.S.R., 55 anos, branco, masculino, médico, procedente da Paraíba.

História da moléstia atual — Portador de glomerulonefrite rapidamente progressiva, foi nefrectomizado bilateralmente em 12/72, gastrectomizado em 02/73 e recebeu um rim de doador não aparentado em 26/09/73. No 18.º dia pós-transplante, desenvolveu meningite por **Listeria monocytogenes**, curada com antibióticos. Portador de HBsAg positivo desde o período pré-transplante até a presente internação.

Enzimas hepáticas sempre elevadas (TGP e TGO entre 30 a 100/U). Anictérico. Teve duas crises de rejeição, uma no 7.º dia e outra 2 anos e 3 meses pós-transplante. Em virtude da hepatopatia e de leucopenia persistente, sempre tomou azatioprina em doses inferiores às habituais (50 a 70 mg/dia). Recebia 12,5mg de prednisona até 01/78, quando em virtude de perda

parcial e discreta da função renal, passou a ser mantido com 20mg de prednisona por dia.

Admitido em 08/07/81 com história de três meses de dores articulares (punhos e pés), com sinais inflamatórios, 1 mês de febre (39º a 40ºC) intermitente e com calafrios, edema de membros inferiores e diarreia esporádica.

Exame físico — Estado geral regular, eupnéico, T = 38,8ºC; P = 100; PA = 14x9, icterícia discreta, raros sibilos pulmonares, fígado palpado a 8cm do rebordo costal direito, borda romba, indolor, baço discretamente palpado e edema moderado dos membros inferiores. Evoluiu com febre diária (38,5ºC — 40ºC) e queda progressiva do estado geral. Em 17/07 foi submetido à toracotomia para biopsia pulmonar e medicado com hidrazida, Etambutol e Rifampicina. Evoluiu com dispnéia progressiva, agitação e torpor. Feita punção liquórica em 21/07. Em franca insuficiência respiratória, faleceu em 24/07/81.

Exames laboratoriais — creatinina — 1,3 mg%, sódio — 136mEq/l, potássio — 4,2 mEq/l; TGP — 28U/l; tempo de protrombina — 49%; bilirrubinas totais — 1,2mg%, HBsAg — positivo, Anti HBsAg — negativo; proteínas totais — 5,0g/100ml, albumina — 2,0g/100ml, alfa₁ — 0,3 g/100 ml, alfa₂ — 0,3g/100ml, beta — 0,5/100ml, gama — 1,5g/100ml.

Hemograma — Hemoglobina — 9,0 g/100ml, leucócitos — 4.800/mm³ (Bt — 4%, Sg — 79%, Eo — 1% Linf. — 14%, Mono — 2%), plaquetas — 155.000/mm³.

Urina I — D — 1014,5l, 3 hemácias por campo, raros cilindros hialinos, proteínas — 0,1g/l. Urocultura (2) — estéreis, hemoculturas (14) — negativas, coprocultura — negativa.

Reações sorológicas — Chagas — negativo, Toxoplasmose — 1:1000, Mononucleose — 1:14. Pesquisa de hematozoários (3) — negativas. Anticorpos anti-tireóide — negativo, anti-músculo liso 1:10.

Escarro — pesquisa de BAAR (3) — negativas. Micológico direto: alguns filamentos micelianos e raras formas leveduriformes. Bacterioscópico: raros cocos Gram-positivos isolados e agrupados, raros bacilos Gram-negativos, raros bacilos Gram-positivos não esporulados.

Líquor — turvo e xantocrômico, 220 células/mm³ (linfócitos — 74%, monócitos — 17%, neutrófilos — 9%), 2180 hemácias/mm³, proteínas — 177mg/100ml; glicose — 86mg/100ml; bacterioscópico-Gram e Ziehl Neelsen — negativos, células neoplásicas — negativo, micológico — negativo.

Radiografia do tórax — Infiltrado pulmonar, padrão intersticial disseminado bilateralmente, com aspecto micronodular periférico.

Biopsia pulmonar — granulomas com formas arredondadas e pequenas de fungos.

Provas sorológicas para micoses — Antes de falecer, foi colhido sangue para sorologia de micoses, com resultado positivo para histoplasmoze: imunodifusão positiva; contraimunoelectroforese — 1:256 e fixação do complemento positiva a 1:256 (micro-método). O soro não reagiu com antígenos de *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus* e de *Candida albicans*.

ANATOMIA PATOLÓGICA

A necropsia mostrou quadro de histoplasmoze disseminada para numerosos órgãos: pulmões, rim transplantado, supra-renais, intestinos, fígado, baço e meninges. As lesões se apresentavam como áreas de necrose, em meio a qual eram vistas formas fúngicas isoladas e histiócitos fagocitando formas fúngicas arredondadas, de 1 a 4 μ m que, na coloração de Grocott foram identificadas como *Histoplasma capsulatum*. Nos pulmões, dispersos pelo parênquima e nos intestinos, nódulos fibróticos com infiltrado mononuclear, células epitelióides e histiócitos fagocitando *H. capsulatum*, sugerindo processo granulomatoso crônico. Em uma glândula supra-renal foi visto também, um vaso destruído com invasão de sua luz pelos fungos. No fígado, além das lesões necróticas e de alguns granulomas epitelióides associados aos fungos, foi diagnosticada cirrose micronodular em intensa atividade e encontrados dois nódulos, um diagnosticado como adenoma hepático e o outro como hépato-carcinoma. O rim transplantado apresentava expansão da matriz mesangial, compatível com glomerulopatia de transplante (Necropsiante — Dr. Roberto El Ibrahim).

DISCUSSÃO

As complicações em transplantados renais são relativamente comuns, desde que a imunodepressão medicamentosa, utilizada para evitar a rejeição, facilita infecções oportunistas múltiplas, recentemente revistas por PETTINATI¹². Neste trabalho são descritas 32 observações acompanhadas de exames histopatológicos. As causas de óbito foram as mais diversas, incluindo infecções piogênicas bacterianas, tuberculose, candidíase, aspergilose, criptococose, zigomicose, pneumocitose, doença de inclusão citomegálica, estromiloidose, infecções herpéticas e um caso de sarcoma de Kaposi. Nesta casuística, não consta nenhum caso de histoplasmoze.

Histoplasma capsulatum não é considerado fungo oportunista, por excelência, como o *Cryptococcus neoformans*, a *Candida albicans* e o *Aspergillus fumigatus*, exemplos considerados clássicos na literatura.

Revedo trabalhos sobre histoplasmoze em transplantados renais, na maioria dos casos parece tratar-se de reinfeção endógena a partir de focos de histoplasmoze crônica pulmonar. Apenas em um caso, citado por HOOD & col.⁹ houve transmissão direta do *H. capsulatum* através do rim doado. Tratava-se de mulher com púrpura trombocitopênica e esplenomegalia, vítima, também, de hemorragia cerebral. Um de seus rins foi retirado para homotransplante, realizado em paciente com glomerulonefrite crônica e uremia. Cinco dias após o transplante, sinais de rejeição surgiram, com púrpura trombocitopênica. Esporos de *H. capsulatum* foram observados em esfregaços de sangue e histoplasmoze disseminada detectada em ambos os pacientes, à autópsia. A grave plaquetopenia em ambos os casos sugere ter sido a histoplasmoze a causa direta da púrpura trombocitopênica. No caso mencionado, antes do transplante não havia evidências laboratoriais de histoplasmoze em atividade.

Em transplantados renais, imunodeprimidos, as manifestações clínicas da histoplasmoze podem ser muito atípicas, com ulcerações da mucosa oral e pele, lesões de púrpura, abscessos ou áreas de dermatite esfoliativa, com impetigo. Casos de eritema nodoso e eritema multiforme, bem como manifestações de paniculite ou erupções semelhantes à erisipela também foram descritos (DAMAN & col.⁶).

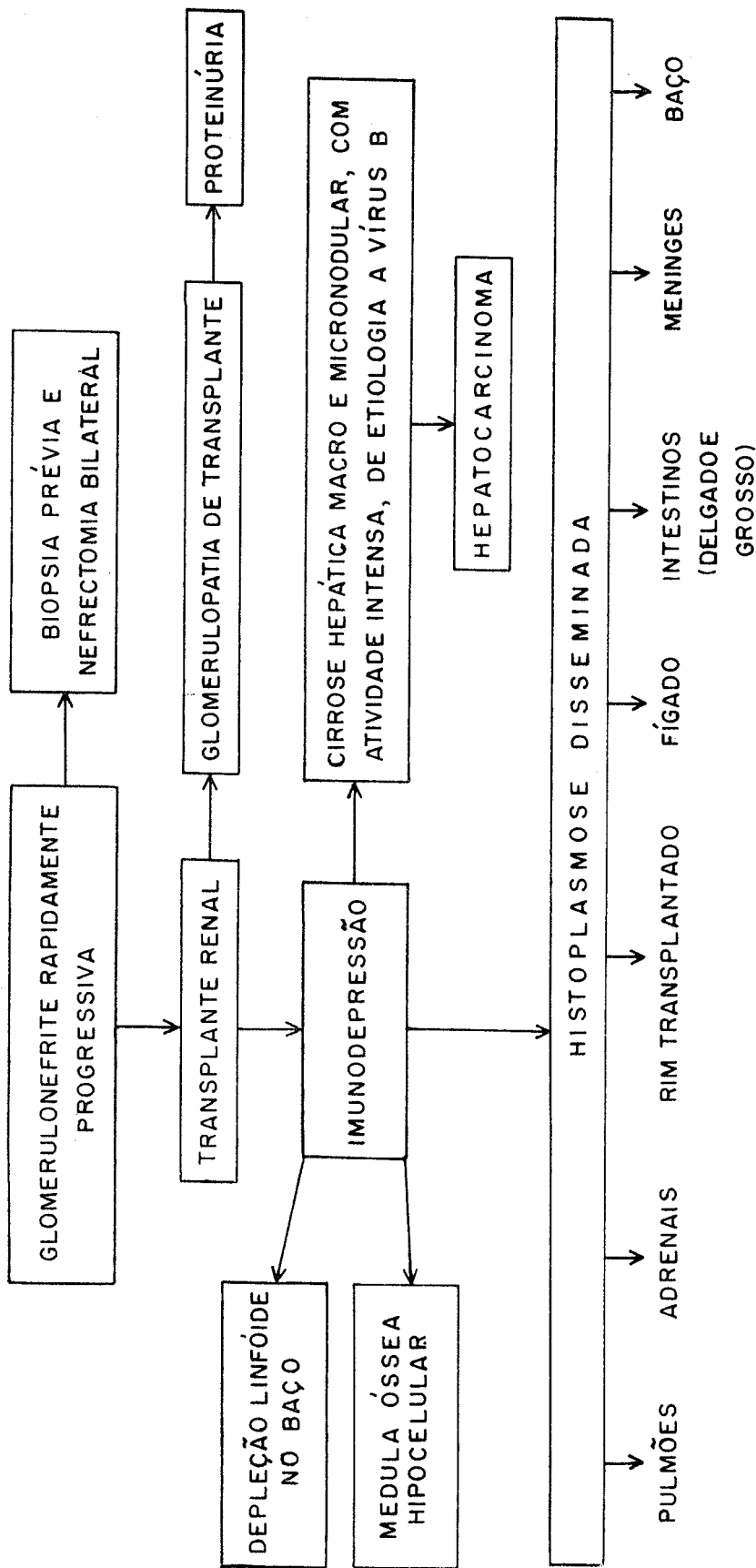


Fig. 1 — Evolução esquemática do caso apresentado

O diagnóstico da histoplasmose em transplantados renais pode ser feito com relativa facilidade, através provas imunológicas ou, então, pesquisando e cultivando o fungo em material de medula óssea ou do escarro. No caso que apresentamos, a biopsia pulmonar já revelara formas suspeitas de *H. capsulatum*, o diagnóstico sendo confirmado pelas provas sorológicas (imunodifusão, contraímunoeletroforese e fixação do complemento).

O esquema que apresentamos mostra como se deve ter processada toda a evolução verdadeiramente "tormentosa" deste caso, com histoplasmose, cirrose hepática e um hêpato-carcinoma. Sabe-se que muitos pesquisadores vêm associando o carcinoma hêpato-celular com a hepatite viral, principalmente quando a infecção começa no início da vida (BLUMBERG²).

Mesmo em se tratando de um "hospedeiro comprometido", as provas sorológicas não são prejudicadas, conforme demonstra o caso apresentado, bem como as observações de LAND & col.¹¹.

A literatura registra vários casos de histoplasmose em pacientes imunodeprimidos. A estatística apresentada por KAUFFMAN & col.¹⁰ mostra que, em 58 pacientes, a moléstia "associada" mais comum foi a doença de Hodgkin (29%), seguindo-se a leucemia linfocítica crônica (19%) e a leucemia linfocítica aguda (17%). Sessenta e três por cento dos pacientes haviam recebido drogas citotóxicas e 57%, corticosteróides. A resposta à anfotericina B foi excelente naqueles pacientes com diagnóstico precoce de infecção.

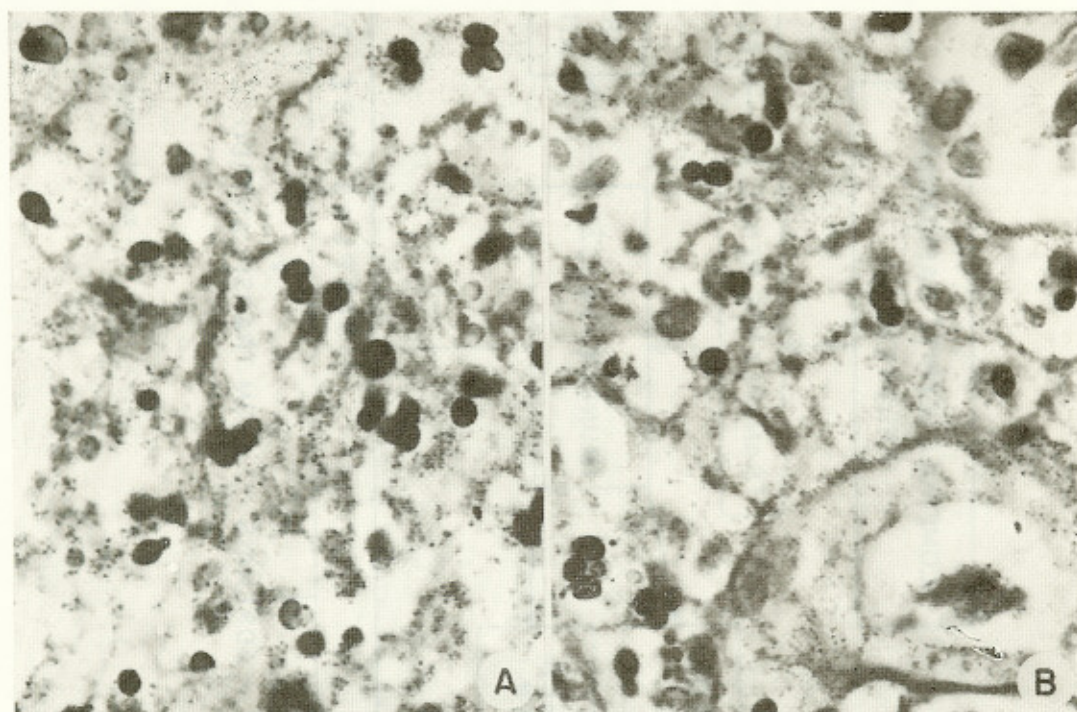


Fig. 2 — A-B — Histoplasmose do fígado. Parasitos corados pelo GOMORI, notando-se células globosas a ovais, leveduriformes, 630 X

Na casuística de KAUFFMAN & col.¹⁰ constam 4 casos de histoplasmose em transplantados renais (7%).

Na histoplasmose disseminada, em pacientes imunodeprimidos, os órgãos mais frequentemente atingidos são: pulmões, medula óssea,

Condições preexistentes em 58 pacientes com histoplasmose (Dados de KAUFFMAN & col., 1978)

	N.º Pacientes (%)	
1. Doença de HODGKIN	17	29
2. Leucemia linfocítica crônica	11	19
3. Leucemia linfocítica aguda	10	17
4. Outras formas de leucemia	6	10
5. Linfomas não HODGKIN	3	5
6. Lupus eritematoso sistêmico	5	9
7. Transplante renal	4	7
8. Outras causas (Sarcoidose, Asma esteróide-dependente)	2	3

baço, fígado, gânglios, adrenais, orofaringe, aparelho digestivo e sistema nervoso.

Segundo COTT & col.⁴, as lesões cutâneas e mucosas são muito freqüentes, com úlceras ou lesões pápulo-necróticas.

DAVIES & col.⁷ registraram cinco casos de transplantados renais com histoplasmose disseminada. Três desses pacientes sobreviveram, apesar da terapia prolongada com anfotericina B, droga sabidamente nefrotóxica. Segundo esses Autores, nesta forma de histoplasmose a doença pode mimetisar a doença de inclusão citomegálica, que é muito freqüente em transplantados renais.

Pacientes febris, com imunodepressão medicamentosa, principalmente por corticosteróides, devem ser examinados no sentido de se afastar a possibilidade de histoplasmose; o recurso ideal para tais casos, seria segundo DISMUKES & col.⁸ a demonstração e cultivo do fungo a partir de material da medula óssea. O agente causal pode também ser demonstrado através de reações de imunofluorescência, no sangue periférico (BRYAN & DiSALVO³).

O caso apresentado, conforme já referido anteriormente, teve após o transplante renal uma evolução muito desfavorável, no sentido de múltiplas infecções, a saber: meningite por *Listeria monocytogenes*, icterícia por vírus B da hepatite, duas crises de rejeição e quadro febril, com dores articulares, cirrose micro-nodular, hêpato-carcinoma e histoplasmose generalizada. Esta última infecção, em hospedeiros comprometidos, segundo SEN & LOURIA¹³ aparece geralmente com três modelos principais: 1)

quadro febril com hêpato-esplenomegalia; 2) infiltrados pulmonares difusos, com ou sem hêpato-esplenomegalia e, finalmente, lesões cutâneas de aspectos dermatológicos diversos, com eritema, pápulas, úlceras, abscessos, púrpura e erupções semelhantes à erisipela, eritema nodoso e dermatite esfoliativa. Tudo faz crer que nesses casos de histoplasmose, os macrófagos sejam comprometidos pelo efeito direto das drogas, ocorrendo, então, a reação endógena de um foco alhures situado. Experimentalmente, em camundongos, a ciclofosfamida aumenta de muito a infecção fúngica (COZAD & LINDSEY⁵).

SUMMARY

Disseminated histoplasmosis in a renal transplant case

The Authors report a case of disseminated histoplasmosis in a patient during the course of non related kidney transplant. Besides the fungal infection detected by serology and histopathology, autopsy showed macro and micro-nodular hepatic cirrhosis, probably of viral etiology (B virus), hepatocarcinoma, lymphoid depletion of the spleen and transplant glomerulonephritis.

After concerning literature review the Authors conclude that probably due to immunosuppressive therapy, the pulmonary lesions by endogenous reinfection were the first to appear under the form of a chronic pulmonary histoplasmosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BINFORD, C. H. — Histoplasmosis. Tissue reaction and morphologic variations of the fungus. *Am. J. Clin. Path.* 25: 25-36, 1955.
2. BLUMBERG, B. S. — Hepatite B e prevenção do carcinoma hepatocelular. *Presse Méd.* 1: 13-15, 1983. (Edição Brasileira).
3. BRYAN, C. S. & DiSALVO, A. F. — Overwhelming opportunistic histoplasmosis. *Sabouraudia* 17: 209-212, 1979.
4. COTT, G. R.; SMITH, T. W.; HINTHORN, D. R. & LIU, C. — Primary cutaneous histoplasmosis in immunosuppressed patient. *J.A.M.A.* 242: 456-457, 1979.
5. COZAD, C. G. & LINDSEY, T. J. — Effect of cyclophosphamide on *Histoplasma capsulatum* infections in mice. *Infect. Immun.* 9: 261-265, 1974.

6. DAMAN, L. A.; HASHIMOTO, K.; KAPLAN, R. J. & TRENT, W. G. — Disseminated histoplasmosis in an immunosuppressed patient. *South Med. J.* 70: 355-356, 1977.
7. DAVIES, S. F.; SAROSI, G. A.; PETERSON, P. K.; KHAN, M.; HOWARD, R. J.; SIMMONS, R. L. & NARIAN, J. S. — Disseminated histoplasmosis in renal transplant recipients. *Amer. J. Surg.* 137: 686-691, 1979.
8. DISMUKES, W. E.; ROYAL, S. A. & TYNES, B. S. — Disseminated histoplasmosis in corticosteroid treated patients. Report of five cases. *J.A.M.A.* 240: 1495-1498, 1978.
9. HOOD, A. B.; INGLIS, F. G.; LOWENSTEIN, L.; DOSSETOR, J. B. & MACHEAN, L. D. — Histoplasmosis and thrombocytopenic purpura: transmission by renal homotransplantation. *Canad. Med. Ass. J.* 93: 587-592, 1965.
10. KAUFFMAN, C. A.; ISRAEL, K. S.; SMITH, J. W.; WHITE, A. C.; SCHWAR, J. & BROOKS, G. F. — Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Amer. J. Med.* 64: 923-932, 1978.
11. LAND, G. A.; FOXWORTH, J. H. & SMITH, K. E. — Immunodiagnosis of histoplasmosis in a compromised host. *J. Clin. Microbiol.* 8: 558-565, 1978.
12. PETTINATI, A. H. — *Complicações infecciosas em transplantados renais*. São Paulo, 1982. [Dissertação de mestrado, em Patologia, Faculdade de Medicina da U.S.P.].
13. SEN, P. & LOURIA, D. B. — Fungal infections in the compromised host. *Disease-a-Month* 27: 3-61, 1981.
14. VANBREUSEGHEM, R. — Le soi-disant opportunisme des champignons. *Acta Somatol. Belgica* 77: 149-154, 1980.

Recebido para publicação em 20/3/1984.