

HISTOPLASMA CAPSULATUM SIMULANDO ESPONDILODISCITE TUBERCULOSE EM DOENTE COM ARTRITE REUMATÓIDE

Simora Souza de Morais,* Mayara de Oliveira Mafra,* Elisângela Manara Canterle,**
Livia Lima de Lima,** Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro***

Resumo

A infecção osteoarticular causada por *Histoplasma capsulatum* é rara na Artrite Reumatóide (AR), dificultando o seu diagnóstico. Em indivíduos imunocompetentes a infecção é autolimitada ou localizada, enquanto que em pacientes imunossuprimidos pode ser disseminada, representando reativação de focos latentes ou aquisição exógena. A fungemia ocorre em 20% destes casos, onde 15% compromete o osso ou a articulação, sendo as vértebras os locais mais comuns. Descreve-se o caso clínico de uma mulher com AR e espondilodiscite por *Histoplasma capsulatum*, com diagnóstico inicial de tuberculose vertebral. As complicações pelo tratamento com anfotericina B, tais como vômitos incoercíveis e hipocalcemia grave, levaram a várias interrupções da medicação, com isso ocorrendo a disseminação do patógeno para fígado e pulmões.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Histoplasmose; Tuberculose; Espondilodiscite.

Abstract

Osteoarticular infection caused by *Histoplasma capsulatum* is rare in Rheumatoid Arthritis (RA) making its diagnosis difficult. In the immunocompetent individuals this infection is autolimited or localized, while in immunodepressed patients the infection may be disseminated, and represents the reactivation of latent focuses or exogenous acquisition. Fungemia occurs in 20% of the cases; bones and joints are involved in 15%, being the spine the most common site of infection. We describe a cli-

nical case of a woman with RA and spondylodiscitis caused by *Histoplasma capsulatum* with an initial diagnosis of vertebral tuberculosis. The complications of the treatment with amphotericin B, such as, vomiting and severe hypokalemia, led to several interruptions in the medication causing the spread of the pathogen into the liver and lungs.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Histoplasmosis; Tuberculosis; Spondylodiscitis.

Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença auto-imune de etiologia não esclarecida, caracterizada por inflamação sinovial e erosão óssea e, em alguns casos, manifestações extra-articulares. Sabe-se que o tratamento da AR, com drogas modificadoras do curso da doença como metotrexato, ciclosporina, leflunomide, corticosteróide, e mais recentemente, os agentes modificadores da resposta biológica, em especial os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) tem sido implicado no desenvolvimento de infecções oportunistas.^{1,2}

A histoplasmose é uma micose sistêmica cujo agente etiológico é o fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. Em indivíduos imunocompetentes, este fungo, usualmente causa infecção autolimitada ou localizada, porém, nas últimas décadas o *H. capsulatum* tem surgido como um patógeno oportunista em pacientes com distúrbio da imunidade celular (transplantados, corticoterapia prolongada e síndrome da imunodeficiência adquirida-SIDA).^{3,4} Nesses pacientes que desenvolvem a fungemia (20%), em 15% o órgão alvo da infecção é o osso ou a articulação. Nos adultos com osteomielite por disseminação hematogênica, seja por bactéria ou fungo, os corpos e os espaços vertebrais são as focalizações mais comuns.⁵

No Brasil, a infecção é descrita em casos espo-

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

**Serviço de Clínica Médica do HUGV-UFAM.

***Departamento de Clínica Médica II, Reumatologia da UFAM-HUGV

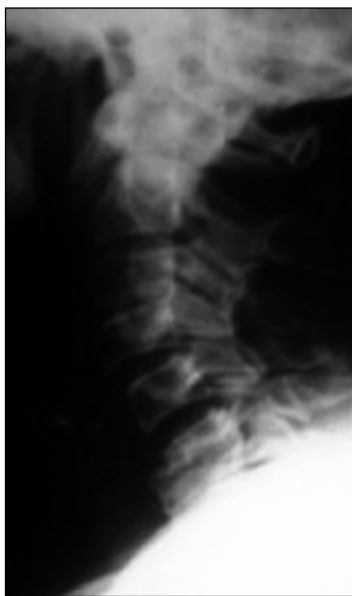


Figura 1. Rx de coluna cervical com destruição e desabamento anterior do corpo vertebral de C5 e C6



Figura 2. Rx de coluna lombar: desabamento anterior de L2-L3

rádicos, com relatos de surtos em alguns estados do Sul e Sudeste. Em outros países da América do Sul como Argentina, Venezuela, Colômbia e Peru há regiões endêmicas. No mundo, a histoplasmose tem sido descrita em mais de 50 países, com maior prevalência em zonas tropicais e temperadas.⁶

O objetivo deste relato é destacar um caso raro de espondilodiscite por *Histoplasma* em paciente com AR, com alterações radiológicas da coluna vertebral similares ao acometimento por *Mycobacterium tuberculosis*.

Relato do Caso

V.P.R., 60 anos, sexo feminino, portadora de AR há 10 anos pelos critérios da *American College of Rheumatology*, sem acompanhamento regular em virtude de falta de adesão, em uso crônico de corticóide em altas doses (Prednisona 60 mg/dia), com prótese em joelho esquerdo desde Fevereiro de 2006.

Em Fevereiro 2007 foi internada apresentando dor súbita de forte intensidade em região cervical, parestesia de membros superiores e tetraparesia, seguida de dor em coluna torácica, que exacerbava ao movimento e melhorava com uso de opióides. Ao exame físico apresentava artrite em punhos, joelhos e tornozelos, sem deformidades; tetraparesia flácida, arreflexia e força muscular grau II em

membros superiores e inferiores (MMSS e MMII); sensibilidade superficial e profunda preservadas.

Os exames laboratoriais demonstraram anemia normocítica normocrômica (hemoglobina 10,2 g/dL; hematócrito 33,8%; VCM 91), leucocitose (13.220 leucócitos/mm³, 880 linfócitos/mm³, 11.600 neutrófilos/mm³), velocidade de hemossedimentação (VHS) 86mm/h, Fator Reumatóide 1:64; fator antinúcleo (FAN) negativo; anti-CCP 888 U/mL, desidrogenase láctica 568, aspartato aminotransferase (AST) 11,1 U/L, alanina transaminase (ALT) 14U/L, gama-glutamino transferase (GGT) 62,8, fosfatase alcalina (FA) 821; hemoculturas e sorologias (hepatite B, C, HIV, toxoplasmose, rubéola, herpes simples, citomegalovírus, VDRL) negativas. PPD não reactiv. Líquido cefalorraquidiano (LCR): 3 células, predomínio de linfócitos, glicose 45,5 mg/dL, proteína total 138 mg/dL e baciloscopia negativa. Rx de tórax normal; coluna cervical (Figura 1): destruição e desabamento anterior de corpo vertebral de C5 e C6; coluna lombar (Figura 2): desabamento anterior de L2-L3. Ultra-sonografia (USG) de abdômen total normal. Tomografia computadorizada (TC) de crânio normal. Após exclusão de infecção em sistema nervoso central, com hipótese de mielite transversa por trauma, orientado pela neurologia, realizou pulsoterapia com metilprednisolona 1g/3 dias, com melhora da força muscular (grau IV em MMSS e MMII). Man-

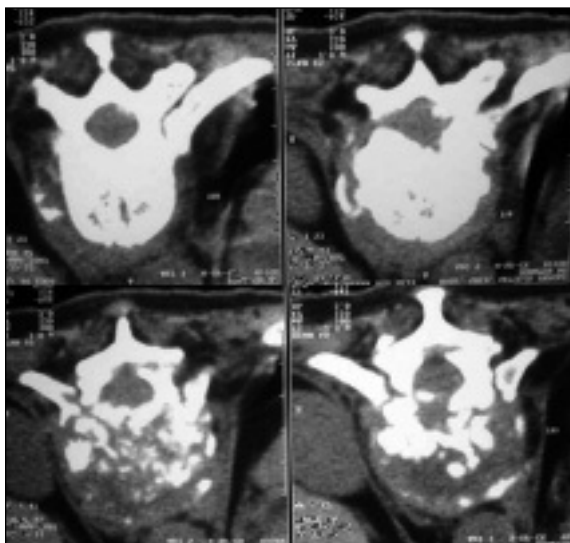


Figura 3. Tomografia de coluna lombar: destruição do corpo e pedículo vertebral com massa paravertebral invadindo canal medular

tido prednisona/60mg/dia e metotrexato/10mg/ /semana (1 mês) persistindo poliartrite principalmente em joelho esquerdo; punção e cultura do líquido sinovial (PMN e *Staphylococcus aureus*), iniciado oxacilina 8g/dia/21 dias, sem melhora. Realizada revisão da prótese com biópsia sinovial (sinovite crônica).

Em Março de 2007, diagnóstico inicial foi Tuberculose (Tb) de coluna vertebral baseado nos exames de imagem (TC de coluna cervical, torácica e lombar com destruição dos corpos vertebrais de C5, C6, T11 e L4, redução dos espaços discais e massa paravertebral em coluna lombar) (Figura 3); Ressonância Magnética (RM) de coluna lombar (Figura 4): destruição dos platôs e do disco com redução da altura dos corpos vertebrais e massa paravertebral sem captação de contraste em coluna lombar invadindo canal medular com compressão L2/L3. Iniciado Esquema I (rifampicina + isoniazida + pirazinamida). Após 6 dias evoluiu com vômitos incoercíveis, dor em hipocôndrio direito, icterícia e colúria; sendo suspenso tuberculostático devido a hipótese de hepatite medicamentosa (AST 136, ALT 182, bilirrubina direta (BD) 4,8 e bilirrubina indireta (BI) 1,2, GGT 104 e FA 1429). Realizado USG e TC de abdômen: hepatomegalia homogênea discreta.

Em Abril de 2007, com a normalização das enzimas hepáticas, foi reintroduzido o esquema I, fármaco a fármaco; porém a paciente manteve intole-

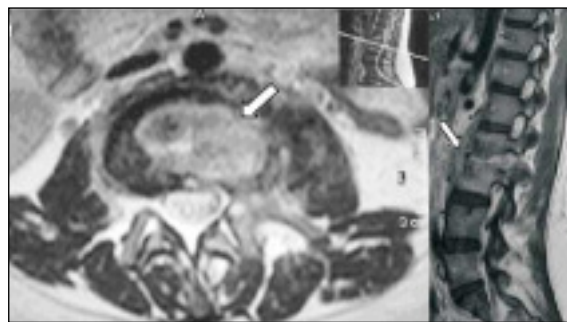


Figura 4. Ressonância Magnética: destruição do corpo vertebral com massa paravertebral invadindo canal medular sem captação de contraste e destruição do disco intervertebral L2-L3

rância medicamentosa, sem melhora clínica. Realizado biópsia óssea em coluna lombar, cujo exame histopatológico identificou *H. capsulatum*, e em seguida, a terapia foi substituída por anfotericina B na dose de 0,7mg/Kg/dia. Devido a intolerância, foi suspensa por 2 vezes e reduzida a dose da medicação. Paciente permaneceu internada por 4 meses não conseguindo alcançar dose terapêutica (2g) evoluindo com piora do estado geral (febre, dispnéia intensa, icterícia), hemograma com pancitopenia (HCT-16,2% Hb-5,2g/dL leucócitos 500, plaquetas 23.000), elevação das enzimas hepáticas (AST- 382 ALT- 296, FA-639, GGT-987) foi realizado TC de abdômen que mostrou hepatomegalia homogênea volumosa e TC de tórax que revelou infiltrado em vidro despolido e derrame pleural bilateral. A paciente evoluiu para septicemia por provável disseminação da infecção fungica, levando ao óbito.

Discussão

O aumento no risco de infecções oportunistas nos pacientes com doença reumatológicas, principalmente na AR, pode estar relacionado com a deficiência da resposta imune pela própria doença e/ou tratamento.^{3,4} Nós descrevemos uma paciente de AR de longa data em tratamento apenas com corticóide, que nunca fez uso de drogas modificadoras do curso da doença.

O *H. capsulatum* tem sido encontrado em dejetos de aves e morcegos, cavernas, árvores ocas, construções antigas e sótãos, sendo estes fontes importantes de infecção e, além disso, a própria movimentação do solo proporciona o transporte de esporos pelo ar. O contágio ocorre por inalação de

esporos, desenvolvendo como formas clínicas mais usuais uma primo infecção assintomática ou uma infecção pulmonar aguda. A infecção pulmonar não confere imunidade protetora, estando o paciente susceptível a nova infecção.^{3,7,8}

A histoplasmose disseminada comumente ocorre de forma hematogênica a partir de um foco pulmonar primário, principalmente em extremos de idades e imunodeprimidos, com mortalidade de 95%.^{2,5} A capacidade dos fungos causar doenças invasivas é muito bem documentado. Os pacientes com doença do tecido conjuntivo e histoplasmose apresentam achados clínicos mais graves, com febre, fadiga, dor, derrame pleural e pericárdico, epistaxis, artrite, artralgia, eritema nodoso, hepatoesplenomegalia, adenopatias, anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevação de enzimas hepáticas e bilirrubinas.⁹ Muitos autores acreditam que lesão extra pulmonar primária é incomum.^{3,4}

O envolvimento articular da histoplasmose pode contribuir para dificultar o diagnóstico diferencial na AR. Nos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda, a artrite ou artralgia é poliarticular e simétrica, podendo ocorrer em 5 a 10% como manifestação predominante, com boa resposta à terapia antiinflamatória. Entretanto, não se sabe se as manifestações reumatológicas são reação à distância ou uma infecção localizada na articulação.^{10,11}

Segundo revisão sistemática por Figueiredo *et al.* na osteomielite vertebral por fungos, os agentes etiológicos mais frequentes na América do Norte são *Candida spp* (41,2%) e *Aspergillus spp* (32,1%), sendo o *H. capsulatum* encontrado em apenas 1,6% dos casos.⁵ A Espondilodiscite Infeciosa (EI) representa 2 a 4% das osteomielites, cursa com clínica inespecífica (dor muitas vezes de características mecânicas, frequentemente sem febre associada), evoluindo de forma insidiosa ao longo de semanas ou meses, podendo demorar do início dos sintomas até o diagnóstico.¹²⁻¹⁴

A histoplasmose simula a tuberculose nos aspectos clínicos, radiológicos e histopatológicos, sendo necessária realização de exames específicos, como cultura para diagnóstico do agente etiológico. A TC e RM revelam lesões líticas em região anterior de duas ou mais vértebras contíguas, em coluna torácica e lombar em ambos os casos. Na espondilodiscite tuberculosa a imagem radiológica sugestiva é o abscesso paravertebral. Pela semelhança da imagem o diagnóstico torna-se difícil, retardando o tratamento e propiciando a disseminação do fungo, aumentando a morbimortalidade.^{5,14,15}

Devido à baixa incidência de infecção por *H. capsulatum*, no caso presente, ocorreu dificuldade de diagnóstico, sendo necessária a realização de biópsia óssea.

Este relato é importante para alertar os especialistas quando a necessidade de pensar em infecção fúngica que é rara principalmente por *H. capsulatum*.

Correspondência para

Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro
Avenida Apurimã, 04 Bairro Praça 14
Manaus-AM, 69020-170 – Brasil
E-mail: sandraeuzebio@vivax.com.br

Referências

1. Doran M, Crowson CS, Pond G et al. Frequency of infection in patients with Rheumatoid Arthritis compared with control. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-2293
2. Hamilton C. Infection complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16: 395-398
3. Wheat JL, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:1-19
4. Wheat JL. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses* 2006;49:274-282
5. Figueiredo GC, Figueiredo ECQ, Neto JT. Aspectos clínicos e terapêuticos da osteomielite vertebral por fungos – Análise secundária de dados. *Rev Bras de Reum* 2007;47:34-41
6. Rossini TF, Goulart LS. Histoplasmose clássica: revisão. *Rev Bras Anal Clin* 2006;38:275-279
7. Bradsher RW. Histoplasmosis and Blastomycosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:102-111
8. Bouree P, Lançon A. Histoplasmose: le champignon de l'homme des cavernes. *Ver Prat* 2000;14:1455-145
9. Ceccato F, Gongora V, Zunino A, Roverano S, Paira S. Unusual manifestation of histoplasmosis in connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 2007;26:1717-1719
10. Filali SM, Faik A, Allali F et al. Histoplasma Capsulatum tenosinovitis in a patient with rheumatoid arthritis-scleroderma overlap syndrome. *Joint Bone Spine* 2006; 73:479-481
11. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat J et al. Rheumatologic manifestation of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum* 1983;26:1065-1070
12. Jiménez-Mejías ME, Colmenero ID, Sánchez-Lora FJ et al. Postoperative Spondylodiskitis: etiology, clinical findings, prognosis, and comparison with nonoperative pyogenic spondylodiskitis. *Clin Infect Dis* 1999;29:339-345
13. Wirtz DC, Genius I, Wildberger JE, Adam G, Zilkens KW, Niethard FU. Diagnostic and therapeutic management of lumbar and thoracic spondylodiskitis - an evaluation of 59 cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:245-251
14. Chen YC, Hsu SW. Tuberculous arthritis mimics arthritis of the Sjogren's syndrome: findings from sonography, computed tomography and magnetic resonance images. *Eur J Radiol* 2001;40:232-235
15. Moore SL, Raffi M. Imaging of musculoskeletal and spinal tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 2001;39: 329-342