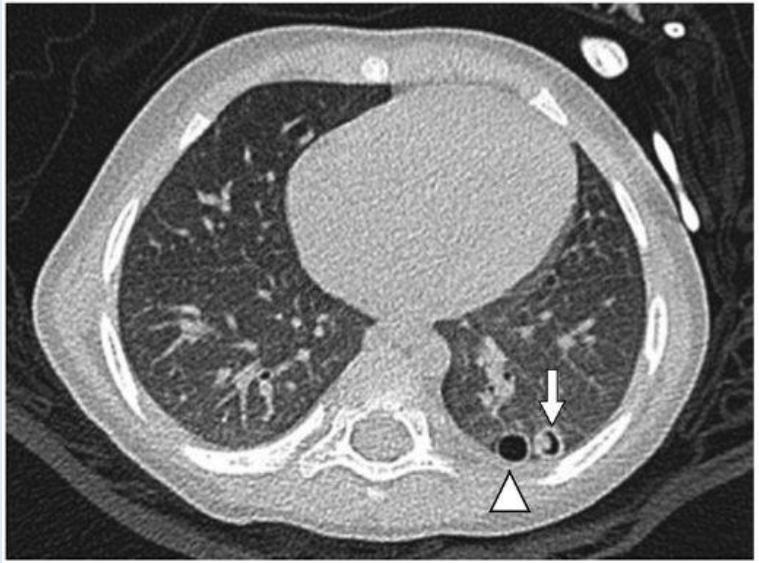
PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

Infecções Fúngicas Pulmonares

Luíla Oliveira Vasconcelos - R4 de Pneumologia Pediátrica
HIJPII



INTRODUÇÃO

Quem é mais vulnerável às infecções fúngicas?

- Infecções fúngicas do trato respiratório são importantes causas de morbimortalidade em imunocomprometidos como pacientes:
  - Pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)
  - Pós-transplante de órgãos sólidos
  - Em quimioterapia e/ou radioterapia para neoplasias
  - Com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
  - Com algumas imunodeficiências primárias

Outros grupos vulneráveis

- Em uso de medicamentos imunossupressores
- Pacientes com doenças autoimunes
- Em uso de corticoterapia prolongada
- Pacientes críticos em UTI
- Recém-nascidos prematuros

INTRODUÇÃO

Imunodeficiências primárias e adquiridas

- Primárias (mais raras): Pneumocystis jirovecii em deficiência de células T (SCID) e aspergilose na doença granulomatosa crônica (DGC)
- Adquiridas (muito mais frequentes): aplasia medular por quimioterapia ou condicionamento para TCTH é a principal causa de pneumonia fúngica (Aspergillus e outros filamentosos; menos Cryptococcus e fungos endêmicos)
- Cateter venoso central: candidíase pulmonar secundária a fungemia
- Corticoides: aspergilose; inibidores da calcineurina: pneumocistose
- Transplante de órgão sólido: imunossupressores e cateteres; no transplante de pulmão ou coração-pulmão e na fibrose cística, predominam Aspergillus, Scedosporium e PJ

OBS:

- HIV: causa antes comum de pneumonia por PJ, hoje menos frequente em países desenvolvidos
- Crianças em uso de agentes biológicos para doenças autoimunes também têm risco aumentado; mas ainda não há estudos de incidência

INTRODUÇÃO

Sintomas

- Inespecíficos; podem simular infecções virais ou bacterianas
- Podem ser leves ou graves
- Desde febre baixa, coriza, tosse e erupção cutânea até insuficiência respiratória, hemoptise e choque
- Evolução crônica, indolente ou fulminante

INTRODUÇÃO

O diagnóstico depende de 3 elementos

1. Hospedeiro

- Fatores do hospedeiro: paciente de risco

2. Clínica

- Sinais e sintomas compatíveis com a doença

3. Micologia

- Cultura e/ou microscopia, teste indireto positivo ou detecção de antígenos positivos

INTRODUÇÃO

O papel da imagem

- A intervenção e o diagnóstico precoces são fundamentais para o tratamento eficaz das infecções fúngicas
- Delimitar a extensão do acometimento pulmonar
- Avaliar a resposta ao tratamento
- Monitorar sequelas como bronquiectasia e cavitação
- TC de tórax é o padrão-ouro; a RM é promissora, com sequências rápidas e menos artefatos de movimento

- Aspecto varia com a resposta imune do hospedeiro
- **Achados frequentemente inespecíficos:** lavado broncoalveolar, imunoensaios e biópsia podem ser necessários

INTRODUÇÃO

Infecções fúngicas frequentes

- Aspergilose
- Aspergilose pulmonar invasiva
- Pneumocystis jirovecii
- Candidíase
- Histoplasmose
- Criptococose
- Paracoccidioidomicose
- Zigomicose (mucormicose)

01

Aspergilose

Fungos filamentosos: da forma alérgica à invasiva

O agente

- Fungos filamentosos dispersos no solo, em vegetais ou matéria em decomposição; **conídeos são a forma infectante**
- Porta de entrada: trato respiratório, por **aspiração de esporos**
- 900 espécies em 18 grupos; **12 grupos causam doença humana**
- A. fumigatus (85%), A. flavus (5-10%), A. niger (2-3%)
- Pulmonar: alérgica, saprofítica ou invasiva

- Espectro: invasiva (angioinvasiva e de vias aéreas), alérgica (ABPA), micetoma e invasiva crônica
- Angioinvasiva: ramos da artéria pulmonar
- Vias aéreas: brônquios e bronquíolos
- As duas formas podem coexistir

ASPERGILOSE

Fatores de risco na criança e no adolescente

- Doenças neoplásicas e neutropenia prolongada
- Síndrome de hiper-IgE
- Baixa contagem de CD4 (<200 células)
- Pneumonia; infecções de repetição em bronquiectasias
- Comprometimento de fagócitos (DGC ou HIV)
- TCTH ou transplante de órgãos sólidos
- Doses elevadas de corticoides

- Cenário típico: neutropenia em quimioterapia intensiva ou TCTH alogênico
- Hemoptise e pneumotórax são mais frequentes quando os granulócitos se normalizam
- **Clínica: febre, tosse, dor torácica**

Aspectos clínicos gerais

- A aspergilose pulmonar **pode ser a primeira manifestação da DGC e a principal causa de óbito**
- No RN: predominantemente cutânea, seguida de comprometimento pulmonar e, por último, forma disseminada

Bebês de risco

- Prematuros
- Baixo peso submetidos a antibioticoterapia precoce
- Uso de corticoides
- Hospitalização prolongada
- Uso de ECMO
- Trauma de pele por fitas adesivas

Avaliação clínica

- Forte suspeição = avaliação clínica + achados radiológicos + micologia e biologia molecular
- Envolve principalmente o **trato sinopulmonar, pelo reflexo de inalação**
- Febre, tosse, dispneia e dor pleurítica
- Pulmões: doença bilateral e difusa; HIV: envolvimento da árvore traqueobrônquica
- Invasão vascular: dor no peito (pleurite), infarto pulmonar ou hemoptise
- SNC: convulsões generalizadas ou focais

Diagnóstico clínico geral

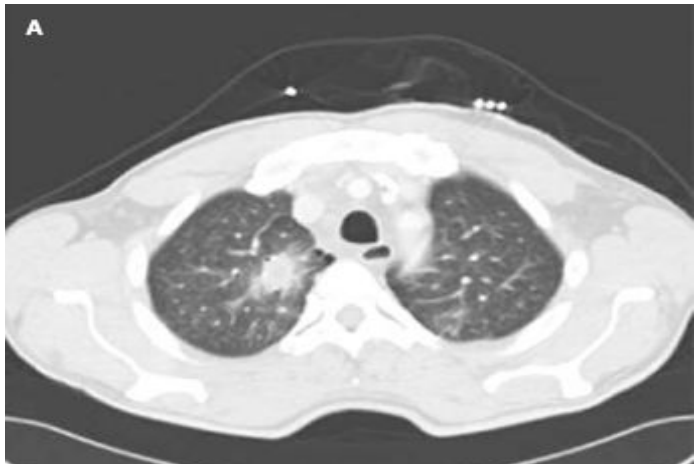
- **É difícil na prática clínica e em pesquisa**
- Hifas na histologia ou cultura de material normalmente estéril (ex.: líquido pleural) = doença fúngica invasiva comprovada
- O microrganismo geralmente não é recuperado do sangue, mas de pulmão, seios paranasais, líquor e biópsias de pele e fígado
- Diagnóstico definitivo: sinais e sintomas + histopatológico

- Radiografia: sensibilidade de 30 a 46% em casos comprovados, contra cerca de 90% da TC
- Rx: nódulos, consolidação, vidro fosco e cavitação

ASPERGILOSE INVASIVA

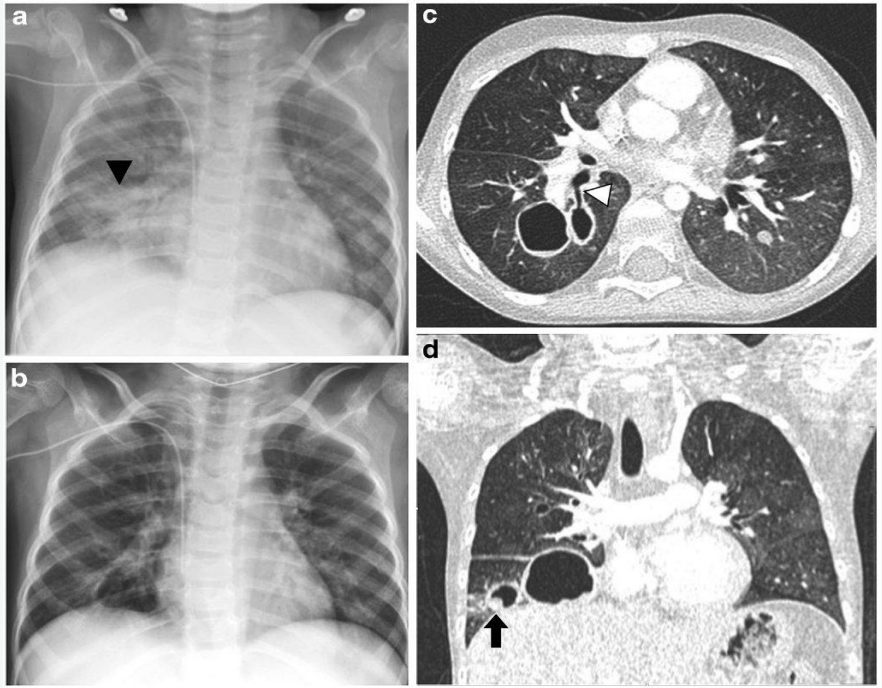
Diagnóstico provável: o sinal do halo

- Em neutropênicos, a febre persistente pode ser o único sinal
- A TC de tórax é mais sensível que o Rx
- Considerar em pacientes com 10 dias ou mais de neutropenia (<500) e febre persistente ou recorrente sem resposta à antibioticoterapia empírica
- Sinal do halo: macronódulo rodeado por opacidade em vidro fosco (hemorragia alveolar)



- Descrito por Kuhlman em 1985; **não patognomônico**
- Centro necrótico = nódulo; hemorragia ao redor = vidro fosco
- Achado precoce, útil para iniciar terapia antifúngica
- **Em crianças, nódulos inespecíficos são o achado mais frequente**

Evolução na TC: cavitação e sinal do crescente



Menina de 5 anos com LLA e TCTH. (a) Rx: consolidação no lobo inferior direito. (b) 20 dias após o início do antifúngico, na recuperação da neutropenia: cavitação. (c) TC axial: duas cavidades, uma com fístula brônquica. (d) TC coronal: sinal do crescente na cavidade menor.

Achados de imagem

- Consolidação inicial evolui para cavitação na recuperação da neutropenia
- Cavitação ocorre em mediana de 21 dias e em grandes áreas de consolidação (proteases dos neutrófilos)
- Sinal do crescente: retração do pulmão necrótico do parênquima viável

ASPERGILOSE INVASIVA

Cronologia dos achados de TC

Até 5 dias

- Sinal do halo: precoce, surge em até 5 dias do início da febre e dura cerca de 5 dias

7 a 10 dias

- Aumento do número e tamanho das lesões apesar de terapia eficaz, seguido de platô; não é progressão

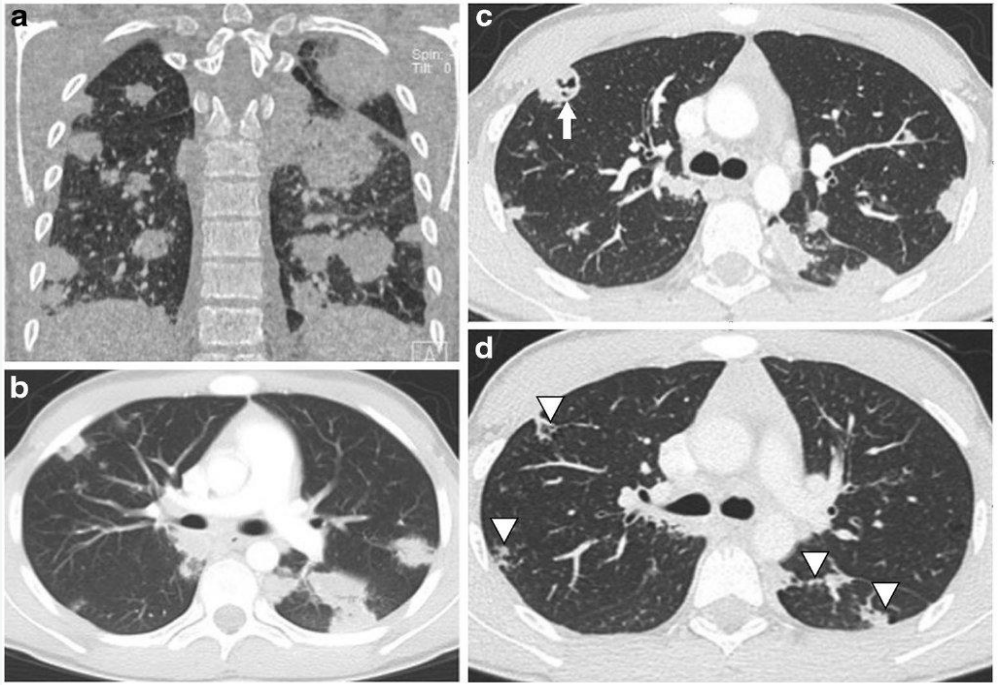
2 a 3 semanas

- Sinal do crescente em até 48% na recuperação da neutropenia

~21 dias

- Cavitação (mediana). Na remissão, 50% normalizam e 50% têm remanescentes cavitários

Nódulos na DGC: fase neutropênica e remissão

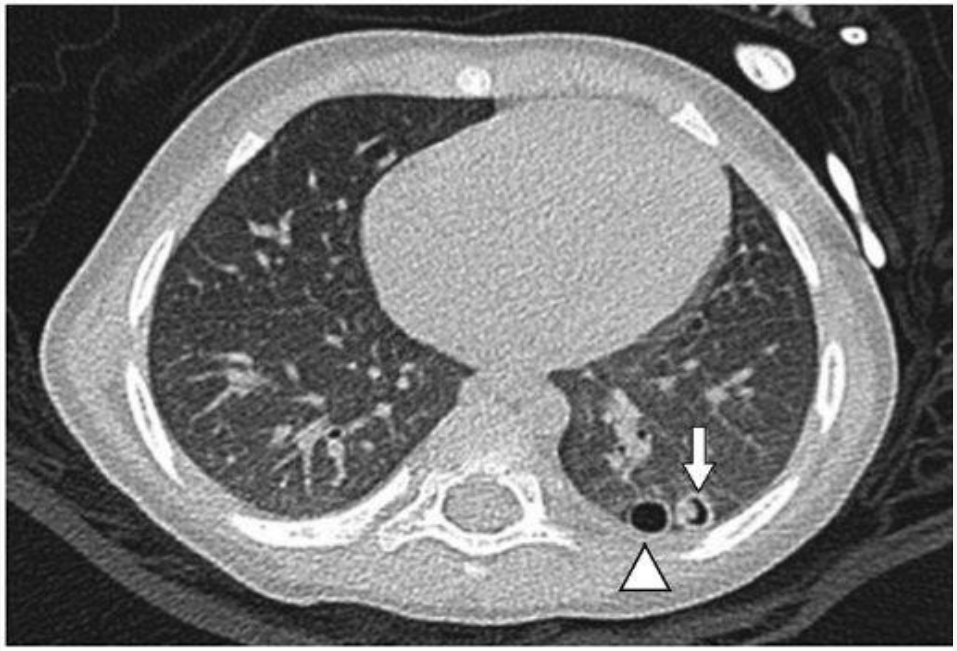


Menino de 14 anos com doença granulomatosa crônica e TCTH. (a-b) TC na neutropenia: nódulos em ambos os pulmões. (c) 20 dias depois: redução das lesões e pequena cavitação. (d) 6 meses depois: bandas parenquimatosas e nódulos subpleurais residuais.

Achados de imagem

- Nódulos bilaterais na fase neutropênica
- Redução em número e tamanho na recuperação, com pequena cavitação
- Na remissão clínica, restam bandas e nódulos subpleurais
- Tamanho ou número inicial das lesões não se relaciona ao desfecho

Armadilha: crescente e cavitação sem aspergilose

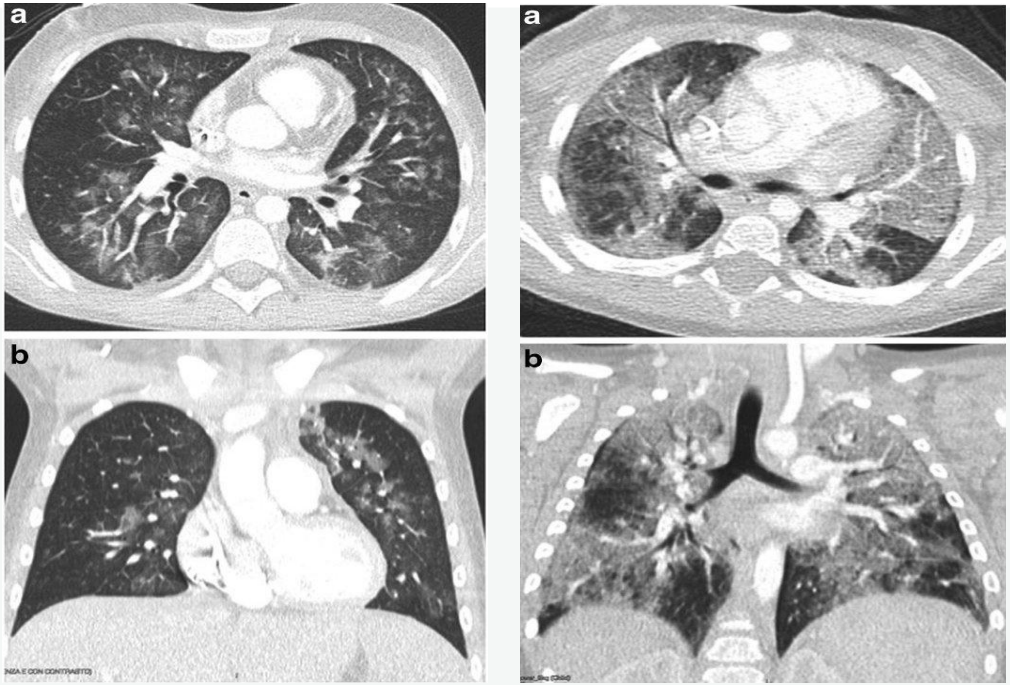


Menino de 8 anos com LLA, TCTH e sepse prévia por Pseudomonas aeruginosa. TC axial: sinal do crescente (seta) e pequena cavitação (ponta de seta) no lobo inferior esquerdo, simulando aspergilose invasiva.

Achados de imagem

- **Halo, crescente e cavitação não são patognomônicos**
- Também ocorrem em outros fungos filamentosos, micobactérias, Staphylococcus aureus, Nocardia, gram-negativos e herpesvírus
- **Cavitação durante a neutropenia sugere pneumonia bacteriana; em infecção fúngica, costuma indicar recuperação**

Forma invasiva de vias aéreas: TC

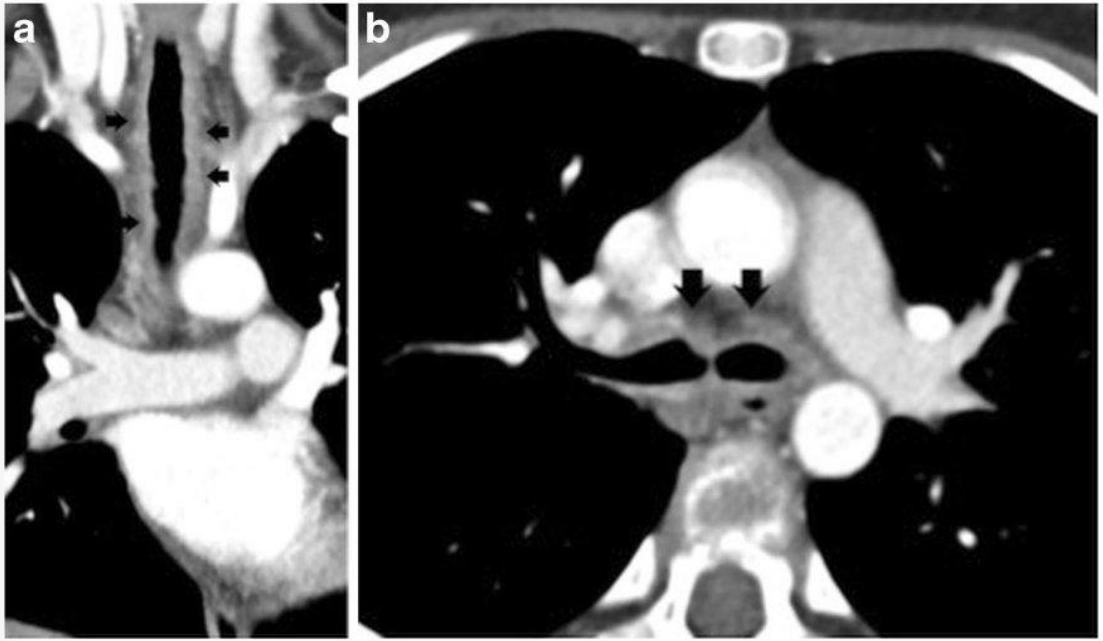


Menino de 13 anos com LLA em recaída pós-TCTH: áreas de vidro fosco em ambos os pulmões. Fig. 5. Menina de 1 ano com LLA e TCTH: consolidação lobar e em placas bilateral.

Achados de imagem

- Presença de Aspergillus na membrana basal da árvore brônquica, com bronquiolite exsudativa
- Rx: consolidação em placas nos lobos inferiores, nódulos mal definidos ou exame normal
- TC: consolidação peribronquiolar ou lobar, nódulos centrolobulares e vidro fosco

Envolvimento traqueal

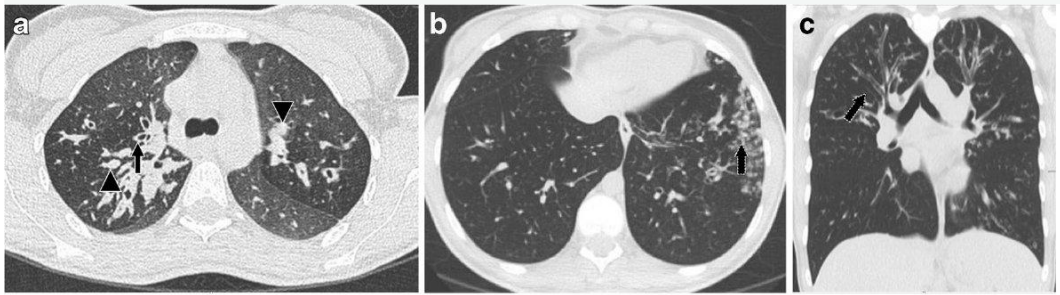


Menino de 12 anos com LLA, TCTH e aspergilose de vias aéreas com acometimento traqueal. TC coronal (a) e axial (b): irregularidade discreta da luz traqueal, com espessamento e realce dos tecidos moles adjacentes.

Achados de imagem

- Necrose pseudomembranosa da traqueia: muito rara
- Espessamento e realce da parede traqueal e de partes moles vizinhas

ABPA na fibrose cística



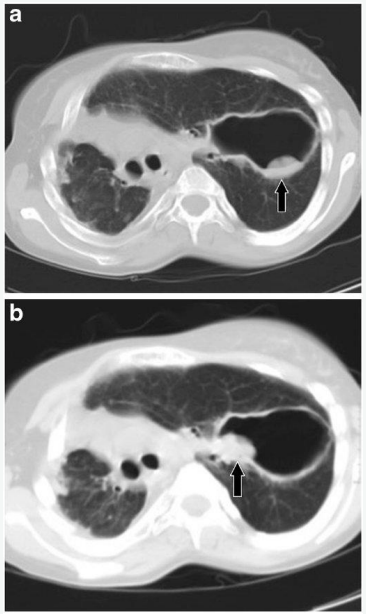
Menina de 14 anos com fibrose cística e ABPA. TC axial (a, b) e coronal (c): bronquiectasia proximal discreta (seta), impactação mucoide (ponta de seta), árvore em brotamento e aprisionamento aéreo nos lobos superiores.

Achados de imagem

- Hipersensibilidade ao fungo; mais comum na fibrose cística
- IgE elevada e eosinofilia
- Secreções e lesão inflamatória da parede brônquica: bronquiectasia e fibrose
- Rx: sombras alveolares fugazes, impactação mucoide, sombras paralelas e em anel, pseudoadenopatia hilar
- TC: espessamento brônquico, bronquiectasia proximal (clássica), árvore em brotamento, impactação mucoide, consolidação

ASPERGILOSE

Micetoma e aspergiloma

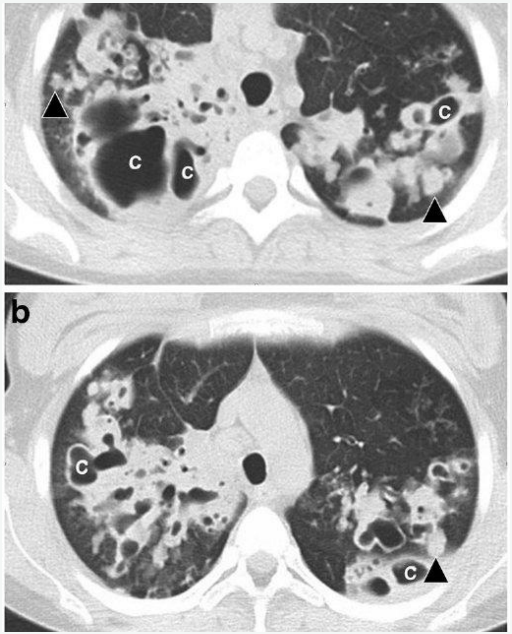


Menina de 16 anos com hipoplasia do pulmão direito e malformação congênita das vias aéreas à esquerda. TC: micetoma móvel (seta) dentro da cavidade no pulmão esquerdo.

Achados de imagem

- Massa de hifas entrelaçadas, muco, fibrina e detritos em cavidade pulmonar preexistente
- Além de Aspergillus: Streptomyces, Coccidioides e ficomicetos
- **Aspergilomas: principalmente em cavidades tuberculosas residuais**
- Rx típico: massa arredondada e móvel na cavidade, com crescente de ar

Aspergilose invasiva crônica de vias aéreas



Menina de 13 anos com aspergilose invasiva crônica de vias aéreas e infecção atípica não tuberculosa. TC axial: nódulos (pontas de seta), consolidação, bronquiectasia e múltiplas cavidades (C) em ambos os pulmões.

Achados de imagem

- Forma rara e indolente; ocorre com ABPA, micobacteriose atípica e algumas imunodeficiências
- **Febre, escarro, hemoptise e perda de peso**
- **Consolidação** (geralmente nos **lobos superiores**) **que cavita em meses, seguida de aspergiloma e espessamento pleural**
- **Considerar em micobacteriose atípica sem resposta ao tratamento**

Laboratório e histopatologia

- Diagnóstico micológico: isolamento de espécies ou antígenos positivos
- Cultura de lavado broncoalveolar: sensibilidade de 50% em lesões focais
- Biópsia pulmonar percutânea em nódulos periféricos, a partir da idade escolar; ou por videotoracoscopia
- Histopatologia: infarto hemorrágico por invasão vascular; hifas e reação granulomatosa caracterizam a pneumonia
- Extrapulmonar (mucocutânea, osteomielite, artrite séptica): biópsia, microscopia direta e cultura; ceratite: oftalmologista; SNC: punção lombar

- Angioinvasão: trombose, infarto hemorrágico e hemorragia intra-alveolar

ASPERGILOSE INVASIVA

Tratamento

- Voriconazol (escolha) ou itraconazol (formas leves)
- Anfotericina B: formas refratárias ao voriconazol
- Tratamento clínico e reversão da imunossupressão
- Ressecção cirúrgica das lesões infectadas, se for o caso
- Empiema por Aspergillus precisa de drenagem

Resposta ao tratamento e prognóstico na TC

- **Antifúngico iniciado pelo sinal do halo associa-se a melhor resposta e sobrevida**
- Tamanho ou número inicial das lesões não prediz o desfecho

- Doença refratária: sem redução de lesões ou sem cavitação após 2 a 3 semanas
- Recidiva ou reinfecção: reaparecimento do halo, novas lesões após 2 semanas ou espessamento da parede da cavidade

Prevenção da exposição

- Retirar plantas e flores dos quartos
- Evitar nozes, especiarias e fita adesiva
- Evitar produtos biomédicos não estéreis
- Limpeza rotineira de chuveiros, torneiras de água quente e sistemas de tratamento de ar
- Reparar fluxo de ar defeituoso
- **Quimioprofilaxia não é recomendada**

02

Pneumocystis jirovecii

Pneumonia por inalação em imunodeficientes

Taxonomia, transmissão, fatores de risco

- **Hoje reconhecido como fungo** (sequências de RNA ribossômico, parede celular e enzimas), mas atípico: não cresce em cultura, responde a alguns antiparasitários e tem colesterol, e não ergosterol, na parede
- Transmissão por via inalatória
- **Indivíduos com imunidade normal podem ter colonização assintomática e servir de reservatório**
- O fungo vive quase só nos alvéolos: as formas tróficas aderem ao epitélio, o que estimula a proliferação
- Risco: HIV, imunodeficiências primárias (SCID, hiper-IgE), linfoma, quimioterapia, transplantados, imunossupressores, esteroides prolongados

- Pode ser assintomática
- Dor torácica rara
- Mais grave na ausência de profilaxia
- **Declínio no HIV pediátrico: TARV, prevenção da transmissão vertical e quimioprofilaxia**
- **A incidência cresce com o aumento do uso de imunossupressores**

PNEUMOCYSTIS

Clínica

- **Sem HIV:** tradicionalmente insuficiência respiratória fulminante com febre e tosse seca, podendo ocorrer com aumento (ou, menos, redução) da dose do imunossupressor
- **Hoje, também formas leves a moderadas, mais indolentes**
- Quase todos têm hipoxemia em repouso ou ao esforço ou gradiente alvéolo-arterial aumentado
- Pneumonia é a mais comum; 60-90% dos infectados pelo HIV apresentam a infecção; não confere imunidade protetora

Com HIV

- Com HIV: início gradual; febre (80 a 100%), tosse (95%) e dispneia (95%) por dias a semanas; em média 3 semanas de sintomas
- Tosse não produtiva; fadiga, calafrios, dor torácica e perda de peso
- 5 a 10% assintomáticos; febre >38,1 °C em >80% e taquipneia em 60%
- Exame do tórax normal em 50%; candidíase oral comum
- Incomuns: hemoptise e derrame pleural

PNEUMOCYSTIS

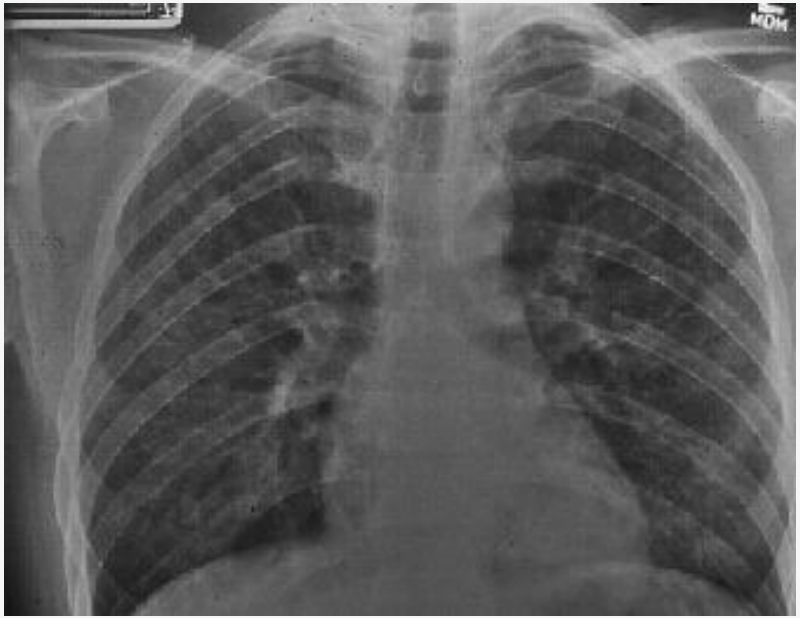
Evolução radiológica rápida

- **Desde infiltrado granular peri-hilar até extensas opacidades bilaterais em vidro fosco e padrão nodular, configurando árvores em brotamento**

- Rx: infiltrados intersticiais bilaterais coalescentes, perihilares
- Raros: exame normal, infiltrado unilateral, consolidação, nódulos e cavidades
- Pneumotórax e pneumomediastino podem surgir tardiamente
- TC: vidro fosco difuso ou em placas e espessamento de septos interlobulares; cistos raros; derrame e nódulos incomuns
- **Diferencial: pneumonias virais, micobacterioses e, no HIV, pneumonia intersticial linfoide**

PNEUMOCYSTIS

Rx de tórax: vidro fosco difuso no HIV



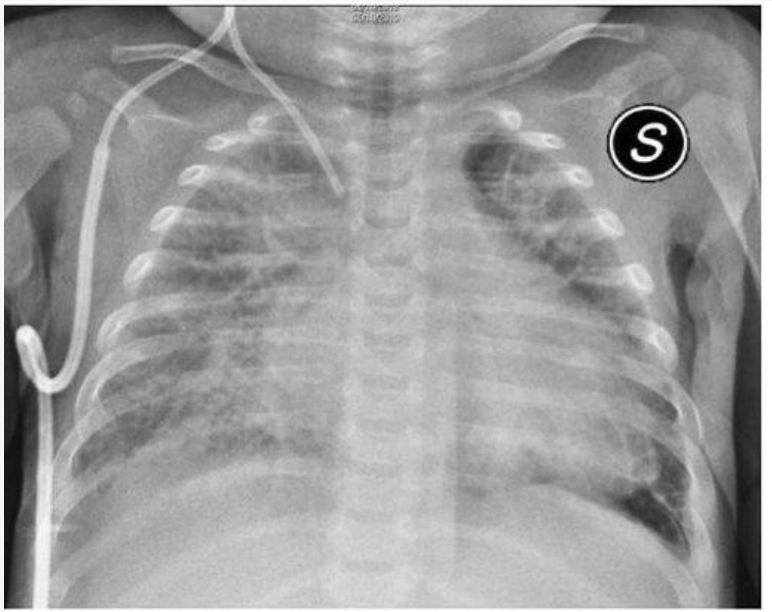
(HIV). Pneumonia por P. jirovecii em paciente com AIDS: opacificação difusa em vidro fosco, sem broncograma aéreo e sem obliteração dos vasos pulmonares. Fonte: UpToDate (cortesia de Paul Stark, MD).

Achados de imagem

- Vidro fosco difuso e bilateral
- Sem broncograma aéreo
- Vasos pulmonares preservados

PNEUMOCYSTIS

Rx de tórax: após TCTH



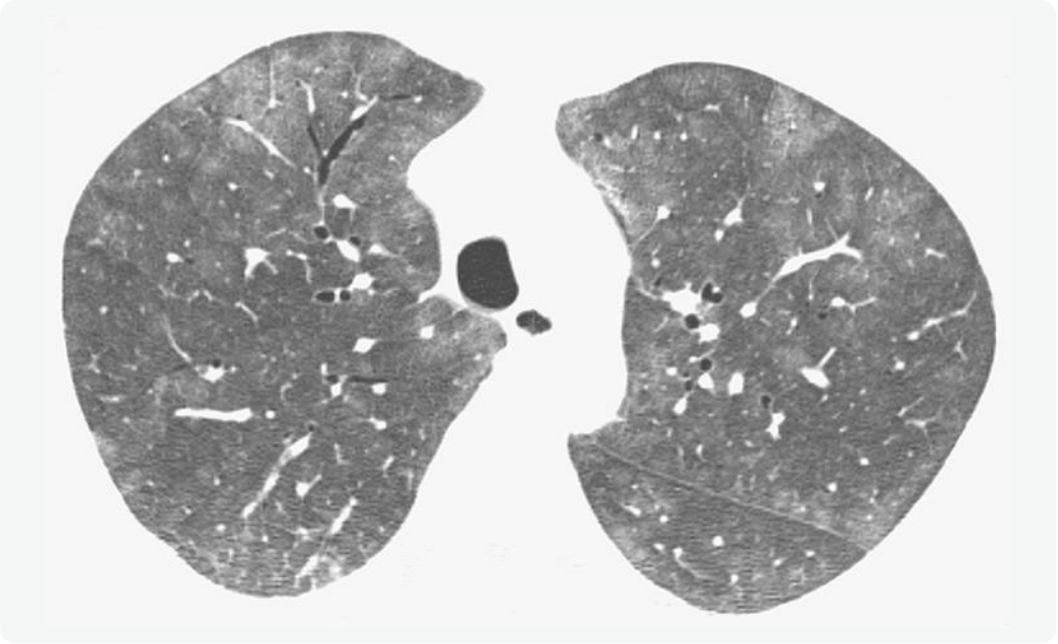
Pneumonia por Pneumocystis jirovecii em menino de 8 meses após TCTH. Radiografia: infiltrados intersticiais bilaterais e consolidação em placas à esquerda.

Achados de imagem

- Infiltrado intersticial bilateral e coalescente
- Consolidação em placas associada
- **TC é a modalidade de escolha**

IMAGEM

TC de alta resolução: vidro fosco extenso



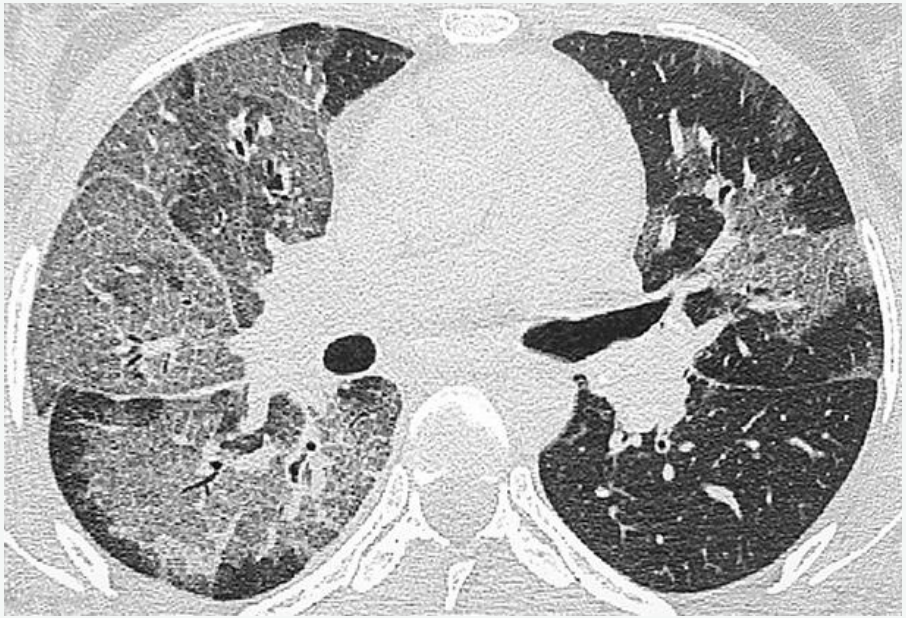
(sem HIV). Pneumonia por Pneumocystis em paciente com linfoma. TC de alta resolução (colimação de 1 mm) no nível do arco aórtico: extensas opacidades em vidro fosco bilaterais, achado comum e característico. Fonte: UpToDate (reproduzido de Müller et al., 2007).

Achados de imagem

- Extensas opacidades em vidro fosco bilaterais
- Achado comum e característico de PJP
- No HIV, TC de alta resolução tem sensibilidade de 100% e especificidade de 89% em 51 pacientes com radiografia normal ou inespecífica; TC negativa torna PJP muito improvável

PNEUMOCYSTIS

Vidro fosco assimétrico em padrão em mosaico



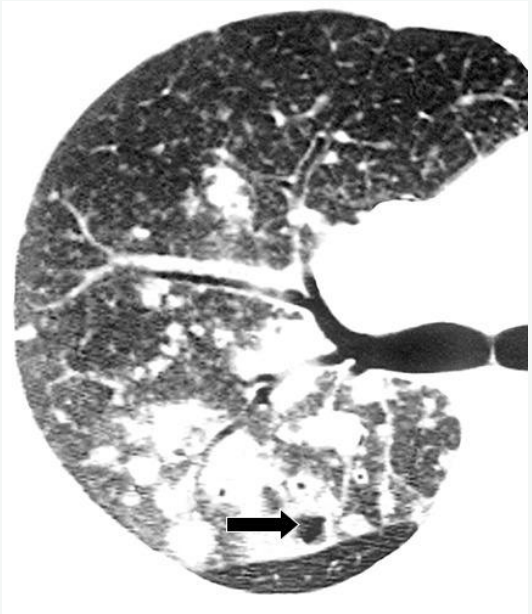
Pneumonia por Pneumocystis após transplante de células hematopoiéticas. TC de alta resolução (1 mm) no nível do brônquio intermédio: opacidades em vidro fosco bilaterais assimétricas, com demarcação nítida entre pulmão normal e anormal (padrão em mosaico ou geográfico). Fonte: UpToDate (Müller et al., 2007).

Achados de imagem

- Opacidades assimétricas
- Demarcação nítida entre pulmão normal e alterado
- Padrão em mosaico ou geográfico

PNEUMOCYSTIS

Apresentação atípica: nódulos, consolidação e cavidade

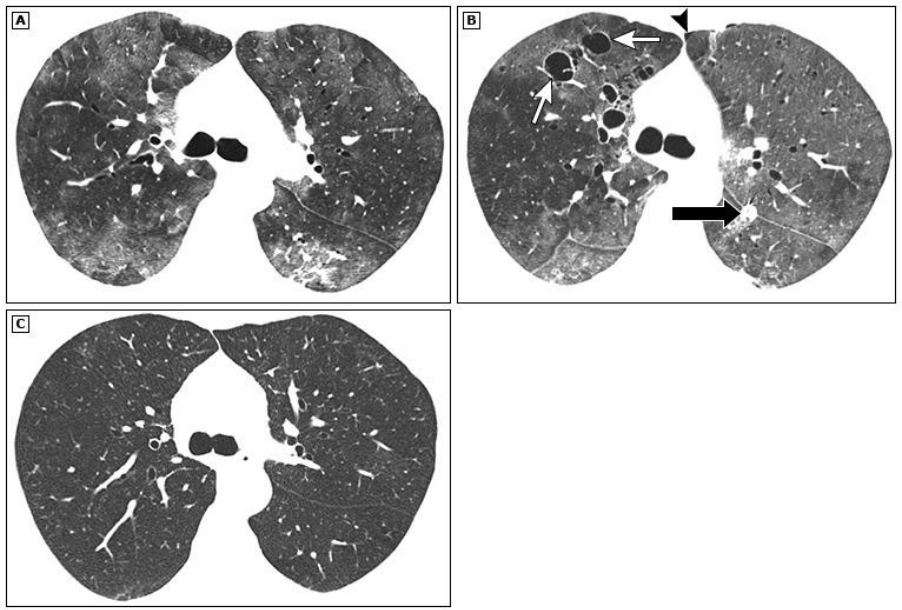


Lobo superior direito na TC de alta resolução: vidro fosco, múltiplos nódulos e focos de consolidação, além de pequena cavidade (seta). Homem de 28 anos, receptor de transplante de células hematopoiéticas. Fonte: UpToDate (Müller et al., 2007).

Achados de imagem

- Grandes nódulos e consolidações nodulares são apresentação incomum
- Cavitação é rara
- Pode simular outras infecções oportunistas

Pneumatoceles após a pneumonia



Mulher de 55 anos com PJP durante tratamento de linfoma não Hodgkin. (A) TC de alta resolução com extensas opacidades em vidro fosco bilaterais. (B) Um mês depois, várias pneumatoceles (setas) no lobo superior direito. Fonte: UpToDate (Müller et al., 2007).

Achados de imagem

- Vidro fosco extenso na fase aguda
- Pneumatoceles no lobo superior direito após 1 mês
- Risco de pneumotórax

Diagnóstico

- Pensar em PJP em pacientes de risco com pneumonia e achados radiográficos sugestivos, sobretudo com imunossupressão combinada (ex.: glicocorticoide com ciclofosfamida) e sem profilaxia
- PJ não é cultivável, mas permanece no LBA e no tecido pulmonar por dias ou semanas após a infecção
- Diagnóstico definitivo exige coloração, anticorpo fluorescente ou PCR em amostra respiratória, sobretudo sem HIV (menor carga de organismos)
- Colorações gerais para fungos têm baixa sensibilidade e um resultado negativo não exclui PJP
- Citologia: formas arredondadas em grumos (material proteico alveolar eosinofílico) associadas a cistos ou trofozoítos
- Tratamento empírico em doentes graves com forte suspeita: não impede o diagnóstico, pois cistos e DNA persistem por dias a semanas

Tratamento e prevenção

- Tratamento: SMX/TMP em dose alta por 14 a 21 dias (20 mg/kg/dia de trimetoprim); alternativa: pentamidina IV
- Corticoides na fase inicial em hipoxêmicos: recomendado para infectados pelo HIV

Profilaxia

- SMX/TMP 750/150 mg/m²/dia, 3x/semana:
  - 2 doses divididas em dias consecutivos, ou
  - dose única em dias consecutivos, ou
  - 2 doses divididas em dias alternados
- Adolescentes: 1 comprimido VO 3x/semana
- Dapsona e pentamidina também podem ser usadas

03

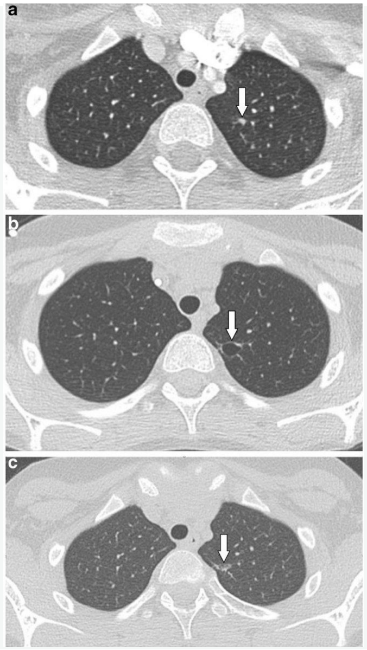
Candidíase

Patogênese e fatores de risco

- Candidíase sistêmica é comum na criança hospitalizada
- Pneumonia primária: aspiração de material da orofaringe, ou disseminação hematogênica de foco (pele, candidemia)
- Antimicrobianos de largo espectro por mais de 3 dias nas últimas 2 semanas (principalmente vancomicina)
- UTI, ventilação mecânica prolongada, cateteres centrais, nutrição parenteral
- Prematuros, malformações, fibrose cística, queimaduras, pós-operatório cardiotorácico, imunossuprimidos

- Acometimento pulmonar é raro e secundário à disseminação hematogênica (trato digestivo ou pele)
- Diagnóstico só com candidemia: Candida em secreção respiratória indica contaminação
- Exceção: recém-nascidos de muito baixo peso com aspiração recorrente

Nódulo que cavita: candidíase sistêmica

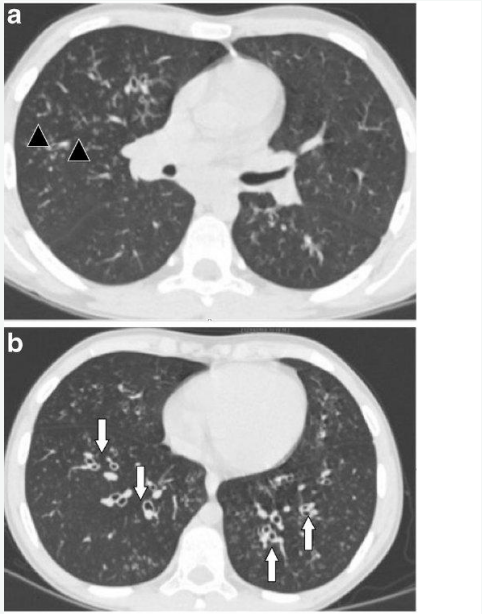


Menino de 13 anos com sarcoma de Ewing e candidíase sistêmica por colonização de cateter venoso central. TC: nódulo no segmento apical do lobo superior esquerdo (a), pequena cavidade 2 meses depois (b) e coalescência da cavidade após mais 2 meses (c).

Achados de imagem

- Nódulo pequeno que cavita e coalesce ao longo de meses
- **TC inespecífica:** nódulos bilaterais múltiplos, muitas vezes com consolidações

Candidíase pulmonar na síndrome de hiper-IgE



Menino de 10 anos com síndrome de hiper-IgE autossômica dominante e infecção pulmonar por Candida. TC axial: árvore em brotamento no lobo superior direito (a) e bronquiectasias nos lobos inferiores (b).

Achados de imagem

- Árvore em brotamento
- Bronquiectasias bilaterais nos lobos inferiores
- Achados inespecíficos

Diagnóstico e tratamento

- Exame direto: pseudo-hifas e blastoconídios em tecido viável de material estéril; cultura: colônia leveduriforme (pingo de vela); histopatologia; métodos moleculares rápidos
- Tratamento empírico em crianças neutropênicas febris
- Fluconazol, equinocandina, micafungina, caspofungina

Pesquisa prévia

- Análises clínicas
- Culturas de sangue periférico e cateter, urina e LBA
- PCR quantitativa
- Ultrassonografia renal e abdominal
- Exame oftalmológico
- TC de tórax
- No RN: punção liquórica

04

Histoplasmose

Agente, epidemiologia e risco

- Histoplasma capsulatum; infecção oportunista após inalação de esporos (excretas de pássaros e morcegos); pneumonite
- Micose endêmica mais prevalente nos EUA e a que mais requer hospitalização
- Na América Latina, é importante causa de doença grave em pessoas com HIV
- Os pulmões são a porta de entrada na grande maioria dos casos; exceção rara: órgão transplantado infectado
- Risco: grande inóculo; imunodeficiência adquirida ou primária com comprometimento de células T
- É a infecção fúngica mais comum em usuários de inibidores do TNF-alfa: agressiva, com disseminação na maioria

Reservatório e exposição

- Cresce melhor em solo contaminado por fezes de aves e morcegos
- Locais: galinheiros, prédios abandonados, poleiros, cavernas e bosques
- Atividades: escavação, construção, demolição, reforma, corte de lenha, exploração de cavernas e limpeza de locais com guano
- Surtos em viajantes já descritos

Espectro clínico conforme a exposição

Inóculo baixo

- Maioria assintomática; cerca de 1% desenvolve doença sintomática autolimitada

Inóculo alto

- Cerca de 50% sintomáticos; pode haver infecção pulmonar difusa grave

Enfisema

- Pode evoluir para histoplasmose pulmonar crônica com cavidades

Extremos de idade ou imunossupressão

- Doença disseminada progressiva

Formas clínicas

- Formas: pulmonar, pulmonar crônica (rara em crianças) e disseminada aguda ou hematogênica

Manifestações clínicas

- Inespecíficas e autolimitadas: cefaleia, tosse, febre, náuseas
- Disseminada: febre prolongada, mal-estar, tosse, chiado, hemoptise, dispneia, perda de peso, hepatoesplenomegalia

Histoplasmose pulmonar aguda focal

- Menos de 5% dos expostos a baixo inóculo desenvolvem doença sintomática
- Início semanas após a exposição, em geral leve; frequentemente confundida com pneumonia comunitária, lembrada só sem resposta a antibacterianos
- Febre, calafrios, cefaleia, mialgia, anorexia, tosse e dor torácica 2 a 4 semanas após a exposição
- Coriza e dor de garganta não são típicos
- Dor subesternal, piora na inspiração profunda; pleurítica se houver lesão pleural
- Sintomas resolvem em semanas; fadiga pode durar meses

Patologia

- Lesão inicia como broncopneumonia lobular ou acinar neutrofílica
- Granulomas com células gigantes a partir da 2ª semana
- Necrose caseosa central após meses

Histoplasmose pulmonar aguda difusa

- Após exposição extensa (solo muito contaminado, grande quantidade de fezes de aves ou morcegos)
- Infecção pulmonar aguda grave
- Infiltrados reticulonodulares difusos na Rx e na TC
- Pode evoluir para SDRA ou disseminação extrapulmonar
- Em imunossuprimidos, infiltrado difuso costuma fazer parte de doença disseminada
- Alguns pacientes permanecem dispneicos e fatigados por meses

Histoplasmose pulmonar crônica

- Em pacientes com doença pulmonar prévia (enfisema)
- Tosse produtiva, dispneia, dor torácica, fadiga, febre, perda de peso e sudorese
- Rx e TC: infiltrados apicais fibróticos com cavitação
- Semelhante à tuberculose de reativação; frequentemente confundidas, com tratamento inadequado
- Cavidades tendem a aumentar, atingir novas áreas e formar fístulas broncopleurais

Pontos de atenção

- Patologia: enfisema, proliferação da íntima em artérias pequenas e médias, necrose e fibrose
- Distinguir de TB exige cultura de escarro ou LBA
- Pode haver aspergiloma, micobacteriose atípica ou pneumonia bacteriana crônica em áreas lesadas
- Maioria fuma há muito tempo: suspeitar de câncer se nódulos não respondem ao antifúngico ou surgem durante o tratamento

HISTOPLASMOSE

Radiologia, laboratório

- Rx pode ser normal em 40-50% dos pacientes com doença disseminada
- Infiltrados, condensações lobares ou difusas, escavações e adenopatias hilares
- Laboratório: sorologia, testes de antígenos específicos e culturas específicas

- Micose endêmica mais comum em adultos com HIV
- **Doença disseminada é rara em crianças**
- **Padrão miliar com adenomegalia hilar e mediastinal mimetiza tuberculose miliar**

Escolha dos testes por síndrome

Aguda localizada

- Antígeno positivo em urina ou soro em ~40%; anticorpos positivos em >90% com imunodifusão e fixação do complemento; antígeno no BAL aumenta a sensibilidade

Aguda difusa

- Alta carga fúngica: antígeno e anticorpos têm maior sensibilidade; anticorpos podem ser positivos só semanas depois; BAL ou biópsia se grave

Crônica cavitária

- Sorologia positiva, com fixação do complemento alta; cultura de escarro ou broncoscopia (65 a 85% positivas); evitar biópsia pulmonar

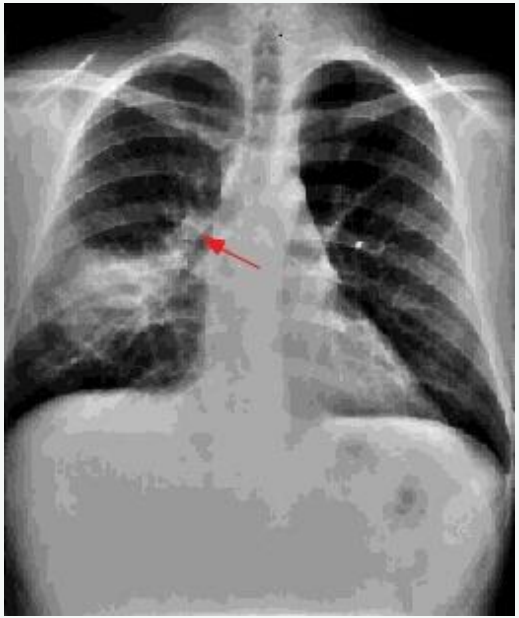
Aguda focal: achados de imagem

- Rx e TC: linfonodos hilares ou mediastinais aumentados com infiltrados focais; podem ser normais
- Infiltrados em placas ou nodulares; cavitação rara, exceto em doença pulmonar obstrutiva
- Nódulos, quando presentes, de 1 a 4 cm
- Derrame pleural em minoria; organismos raramente isolados no líquido
- Infiltrados costumam resolver em 2 a 4 meses; a adenopatia pode persistir por anos

Pontos de atenção

- Rx com aumento de linfonodos hilares e infiltrado lobar é o achado típico
- Efeito do antifúngico na velocidade de resolução radiológica não foi bem estudado

Radiografia de tórax: linfonodo hilar e infiltrado



Radiografia de tórax de paciente com histoplasmose pulmonar aguda: linfonodo hilar direito aumentado (seta vermelha) e infiltrado no lobo médio direito. Fonte: UpToDate (cortesia de Joseph Wheat, MD).

Achados de imagem

- Aumento de linfonodo hilar direito
- Infiltrado no lobo médio direito
- Achado clássico de histoplasmose aguda: infiltrado focal associado à adenopatia hilar ou mediastinal

Tratamento

Síndrome	Recomendação (adultos)
Aguda grave	Anfotericina B lipossomal
Aguda leve a moderada	Sintomas <4 semanas: nenhum. Sintomas ≥4 semanas: itraconazol por 6 a 12 semanas
Crônica cavitária	Itraconazol por pelo menos 12 meses

- Tratamento na pediatria: semelhante ao adulto **- destaque para anfotericina B**

05

Criptococose

CRIPTOCOCOSE

Agente, epidemiologia e risco

- Inalação de partículas; compromete pulmões e SNC; causa mais comum de meningite fúngica
- **Pulmões: O espectro pulmonar vai de pneumonia assintomática à insuficiência respiratória aguda**
    - **Nódulos, massas ou lesões miliares**
- Risco: HIV/AIDS com CD4 baixo, imunodeficiência primária de células T, uso crônico de corticoide sistêmico, transplante de órgãos sólidos
    - O estado imune é o principal determinante da evolução (resolução ou disseminação sintomática)

- Cryptococcus neoformans
- **Pulmão é a principal porta de entrada**
- Rx/TC: de normal a nódulos miliares, nódulos, infiltrados alveolares e linfonodomegalia

Clínica nos imunocomprometidos

- **Maioria dos casos é reativação de infecção latente**; primoinfecção ou reinfecção por nova cepa também é possível
- **Sintomas: febre, dor torácica, dispneia e tosse; cefaleia e hemoptise também relatadas**
- Mais sintomáticos e mais propensos à doença extrapulmonar (ex.: meníngea)
- Disseminação ao SNC é comum: 28 de 34 pacientes com pneumonia criptocócica; 65 a 94% das pessoas com HIV

- **HIV:** apresentação aguda e grave; gravidade inversamente proporcional ao CD4; maioria sintomática com CD4 <100/microL
- **Sem HIV:** pneumonia e SDRA mais frequentes em transplantados, geralmente com doença disseminada e alta mortalidade

Clínica nos imunocompetentes

- **A infecção costuma ser assintomática,** com achado incidental
- Sintomas: tosse, expectoração, hemoptise, dispneia, dor torácica, febre, mal-estar, sudorese noturna e perda de peso
- Pacientes assintomáticos com radiografia suspeita de neoplasia, submetidos a biópsia, às vezes revelam criptococose

Diagnóstico

- O diagnóstico de infecção ativa é mais bem estabelecido pela cultura
- RX anormal com antígeno criptocócico sérico (CrAg) positivo sugere doença pulmonar, mas escarro e lavado broncoalveolar devem ser obtidos sempre que possível
- Leveduras encapsuladas em escarro, BAL ou tecido sugerem a infecção; cultura de escarro costuma ser positiva em imunocomprometidos
- C. neoformans em vias aéreas de transplantados deve ser considerado patógeno verdadeiro
- Biópsia geralmente só se houver suspeita de neoplasia
    - Diagnóstico histopatológico: lesões gelatinosas e granulomatosas

Amostras

- **Derrame pleural:** geralmente **exsudativo**; leveduras podem ser vistas e a **cultura costuma ser positiva**
- Mesmo com CrAg positivo, a cultura positiva é preferida para confirmar a depuração com o tratamento

Achados radiológicos

Imunocompetentes:

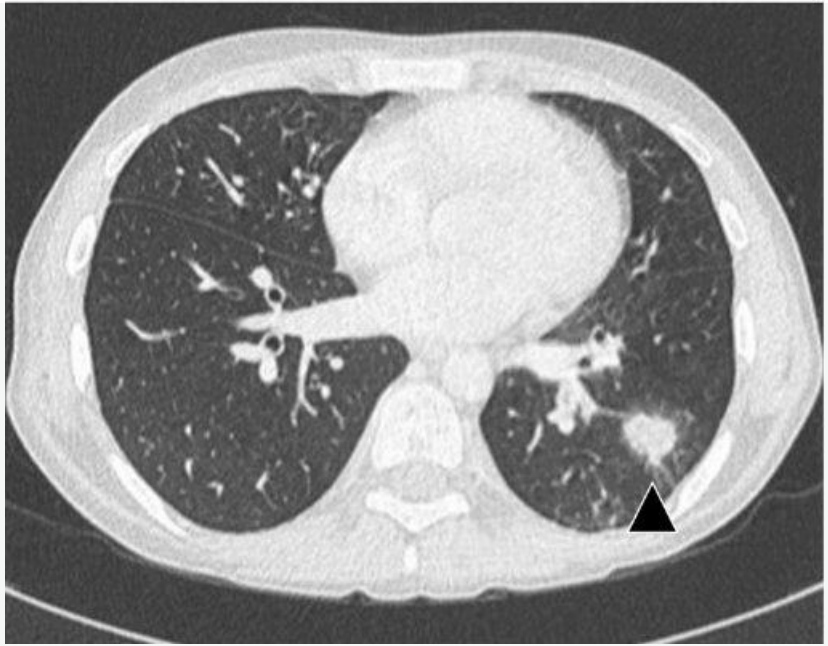
- **Mais comum é nódulo solitário ou poucos nódulos bem definidos, não calcificados, frequentemente subpleurais**
- Outros: infiltrados lobares, adenopatia hilar e mediastinal e derrame pleural
- Criptococomas no pulmão e/ou cérebro podem ter ≥3 cm de diâmetro

Imunocomprometidos

- Infiltrados alveolares, linfadenopatia, massas e pequenos derrames pleurais
- Infiltrados intersticiais podem simular a pneumonia por P. jirovecii
- Derrame pleural associado geralmente exsudativo; raramente precisa de drenagem

CRIPTOCOCOSE

TC de tórax: nódulo com sinal do halo

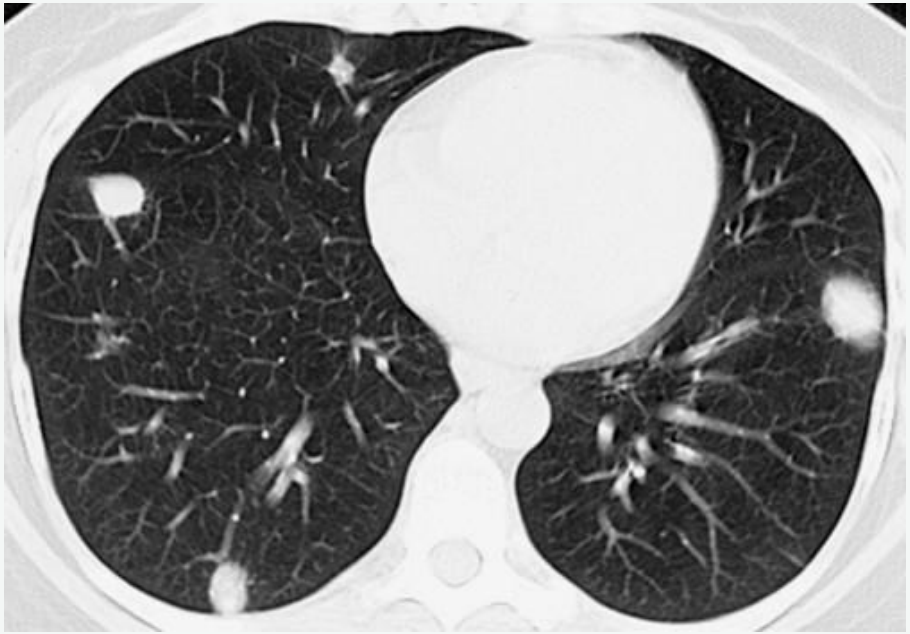


Pneumonia por Cryptococcus em menino de 14 anos. TC de tórax: nódulo (ponta de seta) com sinal do halo no lobo inferior esquerdo.

Achados de imagem

- Nódulo com halo no lobo inferior esquerdo
- Diferencial: tuberculose miliar, Pneumocystis jirovecii e infecções bacterianas

TC de tórax: nódulos nas bases pulmonares



TC axial de mulher de 46 anos (corte de 7 mm) mostra vários nódulos nas bases pulmonares, a maioria de margens lisas. Fonte: UpToDate (reproduzido de Lindell R et al., Radiology, 2005).

Achados de imagem

- Vários nódulos nas bases pulmonares
- A maioria com margens lisas
- **Padrão típico no imunocompetente: nódulos bem definidos, não calcificados e frequentemente subpleurais**

Tratamento e prognóstico

- Tratamento: anfotericina B lipossomal e fluconazol
  - Indução com anfotericina e manutenção com fluconazol
  - Fluconazol isolado pode ser utilizado em casos leve
  - Derrame pleural raramente requer drenagem
  - Excisão cirúrgica pode ser indicada se as massas comprimem estruturas adjacentes ou se não há resposta ao tratamento clínico
- Prognóstico: depende da gravidade e do envolvimento do SNC
  - Envolvimento do SNC = pior prognóstico

06

Paracoccidioidomicose

Infecção sistêmica por P. brasiliensis

- Pode acometer qualquer órgão ou tecido; mais comum em população rural (manejo de solo ou plantas contaminadas)
- Após a inalação, a infecção pulmonar costuma ser assintomática; pode ser detectada por intradermorreação positiva à paracoccidioidina
- **Apenas uma minoria (<5%) desenvolve doença clínica**
- Diagnóstico: exame direto e histopatológico; confirmação por elementos leveduriformes em preparações úmidas; crescimento lento (20-30 dias), isolamento difícil
- Radiologia: adenopatias paratraqueais e mediastínicas bilaterais, infiltrado reticulonodular bilateral ou localizado, derrame pleural unilateral
- Tratamento: sulfonamidas, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, anfotericina B

Duas formas clínicas

Aguda/subaguda (juvenil)

- **Menos de 10% dos casos**
- Crianças, adolescentes e adultos <30 anos
- **Meninos e meninas igualmente**
- **Pulmão é muito incomum**
- Curso mais grave
- **Linfadenopatia generalizada manifestação mais frequente**
- **Sinais constitucionais: febre e perda de peso**

Crônica

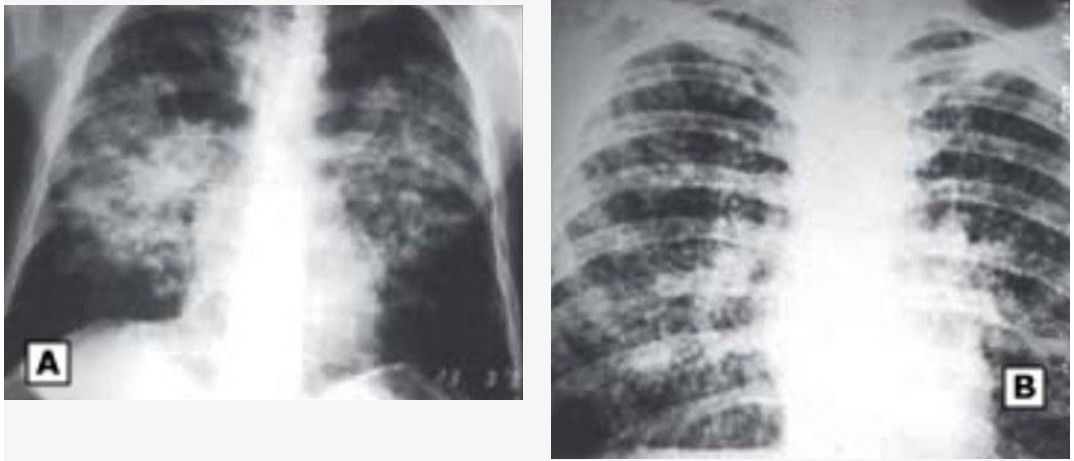
- 80 a 90% dos casos
- Homens de 30 a 60 anos, agricultores
- Meses ou anos após a infecção primária
- **Pulmão e mucosas mais afetados**
- Evolução lenta
- **Sintomas mais frequentes: tosse seca e dispneia; pode haver expectoração**
- Comum haver extenso acometimento com pouco ou nenhum sintoma respiratório
- Maior risco de fibrose pulmonar progressiva quando os achados radiológicos iniciais são mais extensos
-

Diagnóstico e tratamento

- **Diagnóstico: exame direto**
  - Levedura visualizada em escarro, líquido de abscesso, aspirado de linfonodo, raspado de pele e/ou biópsias
  - Preparações a fresco com KOH e calcofluor; KOH confirma o diagnóstico em mais de 90% dos casos
  - Exame direto positivo no hospedeiro adequado é altamente sugestivo, mesmo com cultura negativa
- Cultura: rescimento lento (20-30 dias), isolamento difícil
- Sorologia: pesquisa de anticorpos na avaliação inicial e para monitorar a resposta (queda de títulos)

- **Tratamento: sulfonamidas, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, anfotericina B**

Radiografia de tórax: padrões infiltrativos

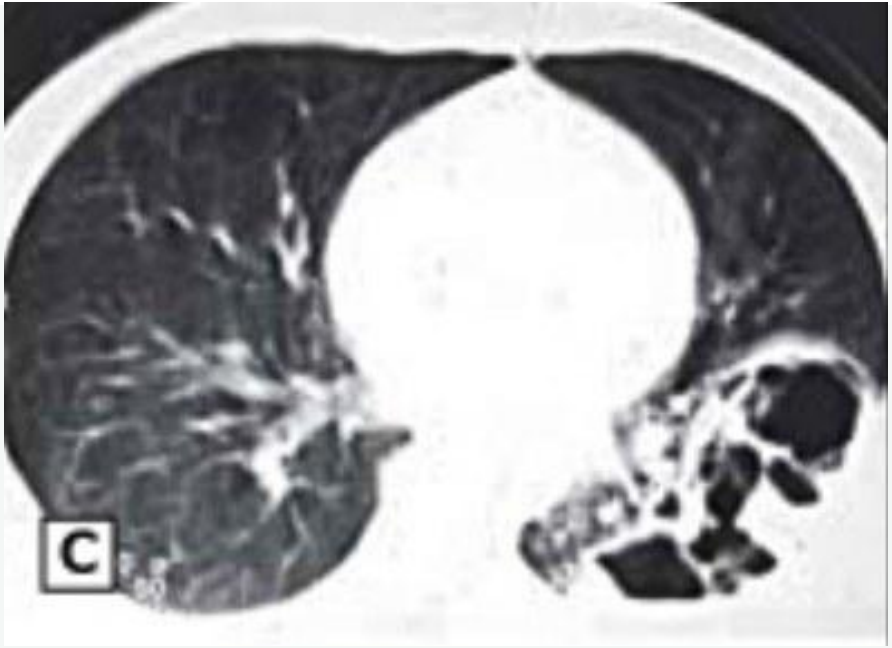


(A) Radiografia de tórax com padrão em "asa de borboleta". (B) Radiografia com padrão nodular e micronodular difuso. Fonte: UpToDate (reproduzido de Shikanai-Yasuda et al., Rev Soc Bras Med Trop, 2006).

Achados de imagem

- **Infiltrados intersticiais e alveolares mistos**
  - Geralmente peri-hilares, bilaterais e simétricos, com predomínio nos campos pulmonares inferiores
- **Padrão em asa de borboleta (A)**
- **Padrão nodular e micronodular difuso (B)**
- Radiografia basal é útil para acompanhar a resposta ao tratamento

TC de tórax: múltiplas cavidades



TC de tórax mostrando múltiplas cavidades. Fonte: UpToDate (reproduzido de Shikanai-Yasuda et al., Rev Soc Bras Med Trop, 2006).

Achados de imagem

- Achados mais frequentes na TC: **atenuação em vidro fosco, consolidações, nódulos, massas, cavidades e espessamento septal ou interlobular**
- Sinal do halo invertido pode estar presente
- **TC é necessária para caracterizar as lesões, pois a maioria tem acometimento crônico, lesões múltiplas e fibrose**

07

Zigomicose

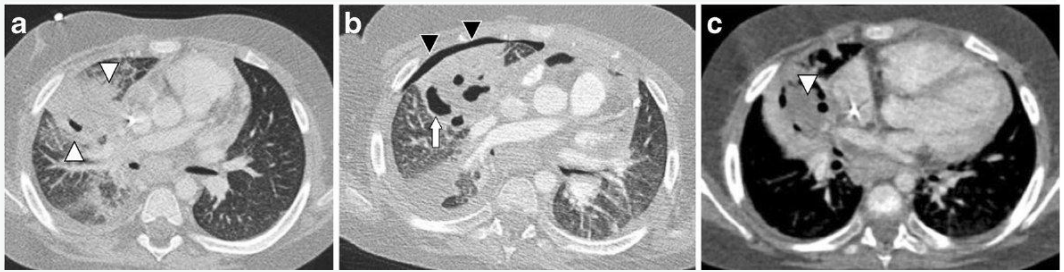
Zigomicose (mucormicose)

- Doença emergente de elevada letalidade; rara e oportunista
- Invade e oblitera vasos, causando isquemia tecidual
- **Pulmões: dano brônquico, trombose e infarto, necrose extensa, invasão de pericárdio, miocárdio, veia cava superior e diafragma; hemoptise maciça**
- Forma rino-órbito-cerebral é a mais grave
- Fontes: vegetação em decomposição, sementes, frutas, pão, solo, excretas animais

- **Aumento nos últimos 15 anos em crianças com neoplasias hematológicas**
- Contaminação por inalação de esporos
- **Seios da face, pulmões e cérebro são os mais afetados**

ZIGOMICOSE

Consolidação com halo que cavita e liquefaz



Menina de 4 anos com LLA e mucormicose (seios da face e pulmões). (a) Consolidação com halo em vidro fosco e cavitação inicial no lobo superior direito e derrame pleural. (b) 40 dias depois: cavidades maiores e pneumotórax. (c) Mais 3 semanas: liquefação parcial.

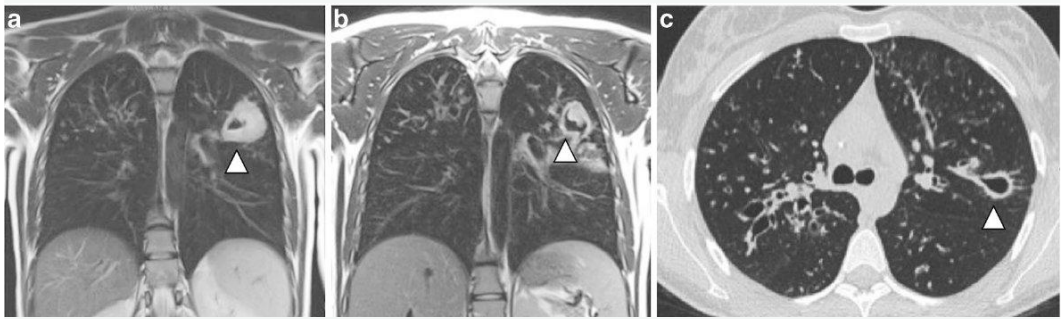
Achados de imagem

- Rx: infiltrado ou massas nodulares, preferencialmente em lobos superiores; consolidação e escavação
- TC: sinal do halo; consolidação com vidro fosco que evolui para liquefação e cavitação
- Diagnóstico: histopatológico
- Tratamento: controle da doença de base, anfotericina B, drenagem sinusal e orbitária, excisão de tecido necrótico e oxigenoterapia hiperbárica se necessário

07

Outras micoses

Scedosporium em fibrose cística

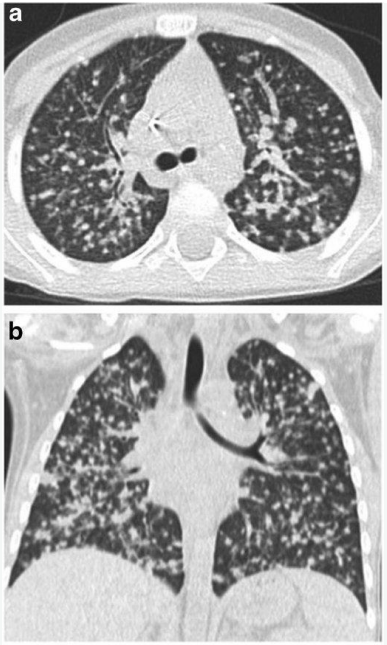


Menina de 15 anos com fibrose cística, infecção micobacteriana atípica e Scedosporium. RM coronal T2: consolidação oval com cavitação central (a); 1 mês depois, redução com sinal do crescente (b); TC 3 meses depois: remanescente cavitário (c).

Achados de imagem

- Imunocomprometidos ou pulmões previamente lesados (fibrose cística, bronquiectasias, cavidades)
- Bolas fúngicas em cavidades e abscessos com cavitação central; pneumonia necrosante
- Lesões semelhantes à aspergilose
- A RM acompanhou a evolução sem radiação

Geotrichum capitatum



Menino de 13 anos com leucemia mieloide aguda e sepse por Geotrichum capitatum. TC axial (a) e coronal (b): infiltração miliar em ambos os pulmões.

Achados de imagem

- Infecção incomum; mortalidade de 50 a 90%
- Acometimento pulmonar durante sepse
- Imagem inespecífica: infiltração difusa, padrão reticulonodular e miliar

FECHAMENTO

Conclusão

- A imagem, sobretudo a TC, tem papel central na detecção das infecções fúngicas pulmonares e na avaliação da resposta ao tratamento
- **Em muitos casos os achados são inespecíficos e podem ser necessários lavado broncoalveolar, imunoensaios e biópsia**
- Intervenção e diagnóstico precoces são fundamentais

Referências bibliográficas

- Toma P, Bertaina A, Castagnola E, Colafati GS, D'Andrea ML, Finocchi A, Lucidi V, Mastronuzzi A, Granata C. Fungal infections of the lung in children. Pediatr Radiol. 2016 Dec;46(13):1856-1865. doi: 10.1007/s00247-016-3696-6. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27663906.
- Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of Pneumocystis pulmonary infection in patients with HIV. UpToDate, Waltham, MA
- THOMAS, Charles F., Jr.; LIMPER, Andrew H. Treatment and prevention of Pneumocystis pneumonia in patients without HIV. UpToDate, Waltham, MA
- KAUFFMAN, Carol A.; MICELI, Marisa H. Diagnosis and treatment of pulmonary histoplasmosis. UpToDate, Waltham, MA
- Pathogenis and clinical features of pulmonary histoplasmosis. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate
- Crypyococus neoformans: pulmonary and other infections outside the central nervous system. UpToDate, Waltham, MA
- NUCCI, Marcio; COLOMBO, Arnaldo Lopes. Clinical manifestations and diagnosis of acute/subacute paracoccidioidomycosis. UpToDate, Waltham, MA
- NUCCI, Marcio; COLOMBO, Arnaldo Lopes. Clinical manifestations and diagnosis of chronic paracoccidioidomycosis. UpToDate, Waltham