

Microsporidiose disseminada na AIDS: relato de caso *

ALINE ELISA GOULART¹, AGNALDO JOSÉ LOPES², JOSÉ MANOEL JANSEN³,
DAURITA D. PAIVA⁴, MÁRCIO NEVES BÓIA⁵, JOSÉ MAURO PERALTA⁶

A microsporidiose é uma infecção protozoária que vem emergindo rapidamente, sendo relatada predominantemente em imunossuprimidos graves, como na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Desde o primeiro caso de infecção por microsporídio em humanos, relatado em 1956, mais de 400 casos foram publicados. A descrição inicial de infecção pelo microsporídio em paciente com AIDS ocorreu em 1985. Cinco gêneros têm sido identificados como agentes de microsporidiose em pessoas imunossuprimidas (*Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Septata*, *Pleistophora* e *Nosema*). A infecção do trato respiratório devido ao microsporídio está associada quase exclusivamente à doença disseminada produzida pelos membros dos gêneros *Encephalitozoon* e *Septata*. O metronidazol e o albendazol foram recentemente relatados como responsáveis pela melhora clínica dos pacientes. Os autores relatam caso de uma mulher com AIDS e sintomas respiratórios associados à presença de dois patógenos pulmonares: *Mycobacterium tuberculosis* e *Encephalitozoon cuniculi*, o qual foi identificado pela reação de cadeia de polimerase (PCR) usando sonda diagnóstica direcionada a pequena subunidade ribossomal RNA.

(*J Pneumol* 1999;25(1):53-56)

Pulmonary microsporidiosis in AIDS: report of a case

Microsporidiosis is a rapidly emerging protozoon infection that has been reported predominantly in severely immunosuppressed persons with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Since the first case of human microsporidian infection was reported in 1956, over 400 cases have been documented. The initial description of microsporidian infection in AIDS patients occurred in 1985. Five genera have been identified as the agents of microsporidiosis in immunocompromised persons (Enterocytozoon, Encephalitozoon, Septata, Pleistophora and Nosema). Respiratory tract infection due to microsporidia is associated almost exclusively with disseminated disease produced by members of the genera Encephalitozoon and Septata. Metronidazole and albendazole were recently reported to be responsible for clinical improvement of patients. The authors reported a case of a woman with AIDS and respiratory symptoms related to two pulmonary pathogens: Mycobacterium tuberculosis and Encephalitozoon cuniculi, identified by polymerase chain reaction (PCR) using diagnostic primers targeting the small subunit ribosomal RNA.

* Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ.

1. Pós-Graduanda de Mestrado em Pneumologia da Universidade Federal Fluminense e Médica do Serviço de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
2. Pós-Graduando de Mestrado em Pneumologia da Universidade Federal Fluminense.
3. Professor Titular e Chefe do Serviço de Pneumologia.
4. Professora Adjunta do Serviço de Anatomia Patológica.
5. Professor Adjunto do Serviço de Infectologia.
6. Professor Titular de Microbiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência – Hospital Universitário Pedro Ernesto, Av. 28 de Setembro, 77, 2º andar – Serviço de Pneumologia – Vila Isabel – 20551-030 – Rio de Janeiro, RJ. Tels. (021) 587-6348/587-6320/587-6357.

Recebido para publicação em 27/7/98. Reapresentado em 20/10/98. Aprovado, após revisão, em 27/11/98.

Descritores – Microsporidiose. Infecção do trato respiratório. Síndrome da imunodeficiência adquirida.

Key words – Microsporidiosis. Respiratory tract infection. Acquired immunodeficiency syndrome.

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida
PCR – Reação de cadeia de polimerase

RELATO DO CASO

Mulher, 22 anos, com diagnóstico de AIDS (estágio IV – CDC) desde 1994, quando apresentou pneumonia por *Mycobacterium tuberculosis*, esofagite por *Candida sp* e diarreia



Figura 1 - Radiografia de tórax realizada em 22/8/96 evidencia imagem cavitária localizada na base do pulmão direito

de evolução crônica por *Criptosporidium sp.* Na ocasião foi iniciado tratamento para tuberculose com isoniazida, pirazinamida e rifampicina, sendo esta última substituída, devido à intolerância, por etambutol e estreptomicina, esquema que foi mantido por 9 meses. Logo após o início da terapêutica a paciente evoluiu com significativa melhora clínica e negativação dos exames de escarro para tuberculose (exames diretos e culturas), porém persistiu com diarreia intermitente e episódios esporádicos de sinusites que responderam à terapêutica bacteriana específica.

Em maio de 1995 apresentou infecção pulmonar por *Pneumocystis carinii* e, em abril de 1996, retinite compatível com infecção pelo citomegalovírus, ambas respondendo satisfatoriamente às terapêuticas medicamentosas específicas. Em julho de 1996 foi reinternada caquética, com tosse produtiva, febre elevada e intensa diarreia. A contagem específica de linfócitos era de 10 cels/mm³ de CD4+ e de 120 cels/mm³ de CD8+. Ao exame pulmonar detectavam-se estertores crepitantes nos dois terços inferiores do pulmão direito. O RX de tórax mostrava cavitação em lobo inferior direito (figura 1) e a tomografia computadorizada uma cavidade de 4cm de diâmetro, com paredes espessas, associada a áreas adjacentes de bronquiectasias e infiltrado de padrão alveolar (figura 2). Foram realizadas broncoscopia com lavado brônquico e broncoalveolar e biópsias brônquicas e transbrônquicas. Os materiais para citologia foram centrifugados após fixados em álcool a 50%, sendo uma parte observada em esfregaços e outra em cortes histológicos após tratamento com parafina. Os fragmentos das biópsias foram fixadas com formol. Todos os materiais foram corados pela hematoxilina-eosina, Giemsa, Fite, prata metenamina de Grocott e Brown-Brenn. Nos materiais citológicos e embebidos em parafina foram encontrados estruturas compatíveis com *Microsporidia* (esporos gram-positivos, álcool-acidorresistentes, de forma oval, com uma faixa densa e medindo cerca de 2µ), localizadas nos citoplasmas de células epiteliais reativas, nos

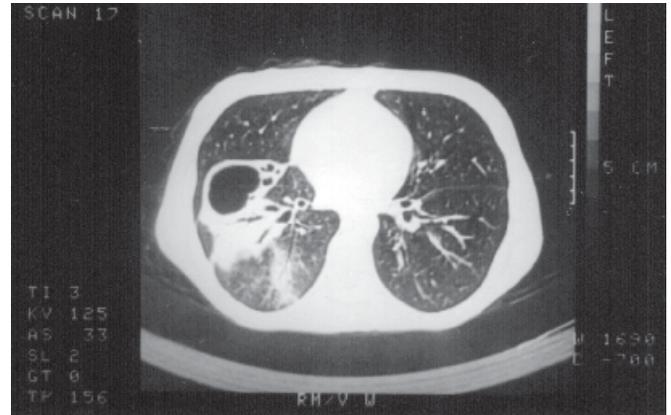


Figura 2 - Tomografia computadorizada do tórax realizada em 22/8/96 demonstra cavidade de paredes espessas localizada no lobo inferior direito. Observa-se ainda infiltrado alveolar e bronquiectasias adjacentes.

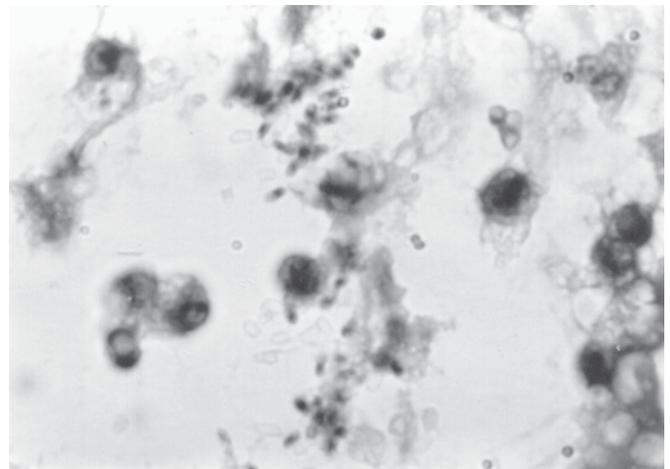


Figura 3 - Microsporidiose pulmonar. Esporos gram-positivos em alvéolos (Brown-Brenn, x1.000).

citoplasmas de macrófagos e livres nas secreções (figura 3). Foram encontrados também bacilos álcool-acidorresistentes que à cultura foram caracterizados como *Mycobacterium tuberculosis*. O lavado broncoalveolar foi submetido a amplificação do PCR: a produção do PCR de 549 pares de base foi observada em todas as amostras testadas quando a sonda diagnóstica *E. cuniculi* foi usada. Nenhuma amplificação foi observada quando sondas específicas para as outras três espécies de *Microsporidia* foram usadas para PCR. Estes resultados confirmam *E. cuniculi* como o *Microsporidia* envolvido na infecção. No estudo do sedimento urinário e nas secreções nasais foram detectadas grandes quantidades de esporos de *Microsporidia* identificados pela microscopia eletrônica e pela coloração da Gram-chromotrope de Weber.

Em biópsias de duodeno, jejuno e íleo, obtidas por endoscopia digestiva alta, e em amostras de fezes foram encontrados oocistos de *Criptosporidium sp.*

Após três semanas de tratamento da tuberculose com etambutol, estreptomicina, isoniazida, rifampicina e clofazimina e do tratamento da microsporidiose sistêmica com albendazol (400mg duas vezes ao dia/30 dias) a paciente teve alta para acompanhamento ambulatorial, sem febre e com acentuada melhora do estado geral.

Em janeiro de 1997 voltou a ser internada em estado geral terminal, com distúrbios de comportamento, febre elevada e intensa diarreia. Evoluiu para o êxito letal, sendo constatado no exame pós-morte tuberculose pulmonar e citomegalovirose disseminada, sem identificação de estruturas compatíveis com *Microsporidia* em quaisquer dos materiais examinados.

COMENTÁRIOS

Os microsporídios são protozoários intracelulares obrigatórios que se multiplicam no citoplasma das células de vários mamíferos tão bem quanto de outros vertebrados e invertebrados. Cinco espécies de microsporídios foram identificadas em pacientes imunocomprometidos; três destas, *E. hel-len*, *E. cuniculi* e *E. intestinalis*, têm sido relatadas por infectar o trato respiratório. Recentemente, uma nova espécie de microsporídio identificada, o *Trachipleistophora hominis*, tem sido descrita como agente de miosite e doença disseminada na AIDS⁽¹⁾.

Quando o gênero microsporídio infecta os mamíferos, na maioria das vezes o sítio inicial de infecção são as células do epitélio intestinal. O parasita também pode infectar as células endoteliais vasculares, as células epiteliais, as células dos túbulos renais e os macrófagos⁽²⁾. Tanto a fonte de infecção em humanos, quanto seu modo de transmissão, não são completamente conhecidos.

O *Encephalitozoon cuniculi* foi o primeiro microsporídio a ser descoberto como parasita de mamíferos, sendo primeiro descrito em 1922, infectando coelhos. Ele possui vários hospedeiros, infectando pássaros, carnívoros, roedores e mamíferos, incluindo os primatas.

O presente relato, assim como outros descritos previamente, confirmam que o *E. cuniculi* tende à disseminação e há uma predileção para os rins e árvore traqueobrônquica⁽³⁾. Entretanto, o isolamento dos esporos infectantes em secreções respiratórias e no epitélio da árvore traqueobrônquica sugerem que a infecção primária possa ocorrer por inalação dos esporos, como tem sido demonstrado experimentalmente⁽⁴⁾.

A infecção em humanos pelo *Encephalitozoon* era raramente relatada antes da pandemia da AIDS. O espectro das doenças associadas com a infecção pelo *Encephalitozoon sp* está sendo acentuadamente reconhecido: bronquiolite, sinusite, nefrite, cistite, prostatite, hepatite e peritonite⁽⁵⁾. Nos pacientes com AIDS, a infecção pulmonar por *E. cuniculi* tem sido causa de bronquiolite e pneumonia, assim como pode ocorrer a colonização assintomática do trato respiratório,

sendo que tanto a infecção assintomática como a sintomática são um componente comum da microsporidiose disseminada⁽⁶⁾. Entretanto, o entendimento do espectro de alterações patológicas dos pulmões de pessoas com microsporidiose tem sido limitado, seja pela recente identificação deste agente como patógeno pulmonar, seja pelo número reduzido de casos examinados por biópsia ou autópsia. Os microsporídios não são facilmente descobertos nas colorações teciduais de rotina e amostras de líquido corpóreo; entretanto, o encontro de esporos gram-positivos, álcool-acidorresistentes, de cerca de 2µ sugere este diagnóstico. Métodos diagnósticos adequados, incluindo técnicas de coloração especial, assim como sua lembrança no diagnóstico diferencial de infecção oportunista são cruciais para a detecção deste parasita tão pequeno. Semelhante a outras infecções oportunistas, a microsporidiose disseminada é causa importante de morbimortalidade nos pacientes com AIDS. O papel patogênico do *E. cuniculi* permanece incerto, assim como a associação deste com o *Mycobacterium tuberculosis*.

Em muitos hospitais do mundo todo, a infecção pelos microsporídios freqüentemente não é suspeitada ou não é diagnosticada. Seu diagnóstico é difícil por várias razões: os organismos são muitos pequenos e não são vistos facilmente em amostras de biópsias, citologias e fezes, usando colorações de rotina; o exame ultra-estrutural não é prático para ser usado de rotina; testes sorológicos não são atualmente úteis como indicadores de doença ativa; os métodos especializados para o diagnóstico como cultura de tecido, colorações de anticorpos e técnicas de patologia molecular só são atualmente disponíveis em poucos laboratórios especializados⁽⁷⁾.

Embora não haja estudos comparativos no tratamento da microsporidiose, algumas drogas parecem ser benéficas. A eficácia do albendazol no tratamento dos pacientes com AIDS e microsporidiose mostra resultados conflitantes. Alguns pacientes apresentam resolução sintomática e desaparecimento dos esporos em amostras corporais, enquanto outros apresentam recaída clínica, parasitológica ou continuam a excretar esporos na urina e fezes^(8,9).

Há poucos relatos na literatura mostrando a erradicação do parasita, sob a ação do albendazol, verificada à autópsia. Sobottka *et al.*⁽¹⁰⁾, em 1995, documentaram a primeira avaliação *postmortem* de um paciente com infecção por *E. intestinalis* tratado com albendazol (800mg/dia por 15 dias). Em 1996, Joste *et al.*⁽¹¹⁾ descreveram um caso semelhante cuja infecção disseminada pelo *E. intestinalis* foi tratada e erradicada com o uso de albendazol (800mg/dia por 15 dias), confirmada pela autópsia realizada seis meses após o tratamento.

No presente caso, a redução acentuada dos esporos na urina após terapêutica com albendazol mostra a eficácia desta droga no tratamento da microsporidiose. Adicionalmente, a ausência do *E. cuniculi* nos órgãos-alvo, quando da ne-

crópsia, veio reforçar o valor do albendazol no tratamento deste parasita.

A microsporidiose é uma nova infecção pulmonar na AIDS que começa a ser encontrada em raros casos, mas que vem sendo motivo de muita investigação. O grau de patogenicidade pulmonar precisa ainda ser investigado, mas uma coisa parece certa: sempre que for encontrado deve ser tratado, pois a medicação é de fácil obtenção, apresenta baixo potencial de efeitos colaterais e é efetiva.

AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Fernando C. Sodré, Érika Veríssimo Vilela, Patrícia Brasil e Kennedy Kirk, pela contribui o na investiga o diagnóstica deste caso e revisão do texto.

REFERÊNCIAS

1. Schwartz DA. Emerging and reemerging infections – progress and challenges in the subspecialty of infectious disease pathology. Arch Pathol Lab Med 1997;121:776-784.
2. Weber R, Kuster H, Keller R, Büchi T, Spycher MA, Briner J, Russi E, L thy R. Pulmonary and intestinal microsporidiosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1992; 146:1603-1605.
3. De Groote MA, Visvesvara GS, Wilson NJ, Pieniazek NJ, Slemenda SB, Da Silva AJ, Leitch GJ, Bryan RT, Reves R. Polymerase chain reaction and culture confirmation of disseminated *Encephalitozoon cuniculli* in a patient with AIDS: successful therapy with albendazole. J Infect Dis 1995;171:1375-1378.
4. Weber R, Kuster H, Visvesvara GS, Bryan RT, Schwartz DA, L thy R. Disseminated microsporidiosis due to *Encephalitozoon hellem*: pulmonary colonization, microhematuria, and mild conjunctivitis in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1993;17:415-419.
5. Schwartz DA, Bryan RT, Hewan-Lowe KO, Visvesvara GS, Weber R, Call A, Angritt CP. Disseminated microsporidiosis (*Encephalitozoon hellem*) and acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med 1992;116:660-668.
6. Schwartz DA, Visvesvara GS, Leitch GJ, Tashjian L, Pollack M, Holden J, Bryan RT. Pathology of symptomatic microsporidial (*Encephalitozoon hellem*) bronchiolitis in the acquired immunodeficiency syndrome. Hum Pathol 1993;24:937-943.
7. Schwartz DA, Sobottka I, Leitch GJ, Cali A, Visvesvara GS. Pathology of microsporidiosis. Arch Pathol Lab Med 1996;120:173-188.
8. Blanshard C, Ellis DS, Tovey DG, Dowell S, Gazzard BG. Treatment of intestinal microsporidiosis with albendazole in patients with AIDS. AIDS 1992;6:311-313.
9. Dore GJ, Marriot DJ, Hing MC, Harkness JL, Field AS. Disseminated microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in nine patients infected with the human immunodeficiency virus: response to therapy with albendazole. Clin Infect Dis 1995;21:79-76.
10. Sobottka I, Albrecht H, Schäfer H, Schottelius J, Visvesvara GS, Laufs R, Schwartz DA. Disseminated *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* infection in a patient with AIDS: novel diagnostic approaches and autopsy confirmed parasitological cure following treatment with albendazole. J Clin Microbiol 1995;33:2948-2952.
11. Joste NE, Rich JD, Busam KJ, Schwartz DA. Autopsy verification of *Encephalitozoon intestinalis* (microsporidiose) eradication following albendazole therapy. Arch Pathol Lab Med 1996;120:199-203.