

PARACOCCIDIOIDOMICOSE: RELATO DE CASO EM MULHER JOVEM SEM FATORES DE RISCO

PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS: CASE REPORT ON YOUNG WOMEN WITHOUT RISK FACTORS

MATHEUS SOARES LEITE^{1*}, ANA BEATRIZ GOMES SILVA¹, BEATRIZ CARVALHO PESTANA¹, CÂSSIO DE OLIVEIRA RIBEIRO², DANIELE ARAÚJO CAIRES¹, ELIENAY CÂSSIO OLIVEIRA¹, FERNANDA AKEMI ANDRADE HIRAHATA¹, GABRIEL DE SOUZA GODINHO³, GABRIEL DORNELAS VIUDES GARCIA⁴, GABRIEL SCHULTZ PUNGIRUM¹, GUSTAVO PANTUZA GONÇALVES PENIDO⁵, JESSICA SOUZA⁶, JONATHAN SILVA LOPES³, JORDANA MOREIRA LEITÃO LINS¹, JORGE ROMEL CUNHA FILHO³, LEANDRO MARCIO VIEIRA E ANDRADE⁷, LUIZ FLÁVIO FERREIRA FILHO¹, MATHEUS LOUREIRO DE SOUZA GOMES⁵, PEDRO PAULO BRANDÃO LIMA¹, RAFAEL MORAES DE CASTRO PADOVANI¹

1. Acadêmico (a) do curso de graduação do curso de Medicina do IMES – UNIVACO, Ipatinga, MG; 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis – FMP, Petrópolis, RJ; 3. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade de Itaúna – UIT, Itaúna, MG; 4. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade do Estado de Minas Gerais – Passos, MG; 5. Acadêmico (a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas – FAMINAS, Belo Horizonte, MG; 6. Médica graduada pelo IMES – UNIVACO. Médica plantonista no Hospital Jaques Gonçalves Pereira de Belo Oriente, MG. Médica plantonista no Pronto Socorro Municipal de Itabira, MG.; 7. Médico graduado pela EMESCAM – ES. Médico do Programa Mais Médicos – Governo Federal. Médico plantonista do SAMU de Ipatinga, MG.

* Rua Chapecó, 173/301, Caravelas, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-282. matheus-leite2007@hotmail.com

Recebido em 04/11/2019. Aceito para publicação em 03/12/2019

RESUMO

A paracoccidiodomicose é uma micose sistêmica causada na maioria dos casos pelo *Paracoccidioides brasiliensis* com uma alta prevalência na América do Sul, principalmente no Brasil. Estudos demonstram incidência crescente desta infecção em diferentes estados, bem como uma significativa taxa de letalidade que chega a representar 50% do total das mortes por doenças fúngicas no país. OBJETIVOS: Realizar um estudo de caso sobre uma paciente com diagnóstico de Paracoccidiodomicose, analisar as terapêuticas instituídas e seus respectivos resultados. METODOLOGIA: Trata-se de uma pesquisa descritiva de relato de caso. Será realizada a coleta dos dados da paciente e os mesmos serão correlacionados com a literatura existente, a fim de se obter uma análise comparativa com os demais casos já descritos.

PALAVRAS-CHAVE: Paracoccidiodomicose, Micose Sistêmicas, saúde pública.

ABSTRACT

Paracoccidiodomycosis is a systemic mycosis caused in most cases by *Paracoccidioides brasiliensis* with a high prevalence in South America, especially in Brazil. Studies show an increasing incidence of this infection in different states, as well as a significant mortality rate that represents 50% of the total deaths from fungal diseases in the country. OBJECTIVES: To conduct a case study of a patient diagnosed with Paracoccidiodomycosis, to analyze the instituted therapies and their respective results. METHODOLOGY: This is a descriptive case report research.

The patient data will be collected and correlated with the existing literature, in order to obtain a comparative analysis with the other cases already described.

KEYWORDS: Paracoccidiodomycosis, Systemic Mycoses, public health.

1. INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada na maioria dos casos pelo *Paracoccidioides brasiliensis*^{1,2}. Essa doença apresenta uma alta prevalência na América do Sul, principalmente no Brasil^{1,2,3,4}. Tem sido cada vez mais frequentes estudos que demonstram crescente incidência desta infecção em diferentes estados, bem como uma significativa taxa de letalidade, que chega a representar até 50% do total das mortes por doenças fúngicas no país^{1,4,5,6,7}.

A doença é transmitida através da inalação de conídios que encontram-se suspensos no ar, provenientes de solo contaminado, pelas vias respiratórias em humanos e alguns animais como, por exemplo, os tatus. São acometidos com maior frequência homens entre 30 e 50 anos, trabalhadores rurais, tabagistas, imunocomprometidos, negros e mulatos^{1,3}.

O quadro clínico da PCM é muito variável, podendo se manifestar como uma doença autolimitada até um quadro doença sistêmica e disseminada. O fator

determinante para a caracterização dessa variante do quadro clínico é a condição imunológica do paciente, que se eficaz causa a regressão da infecção. Os pacientes podem, entretanto, ser reinfetados. Tal processo pode ser desencadeado de duas formas distintas, a forma endógena e a forma exógena. A maneira endógena ocorre quando as cicatrizes formadas são não estéreis, ou seja, elas possuem fungos remanescentes e a maneira exógena ocorre uma vez que na maioria das vezes os pacientes continuam em contato com o solo, visto que muitos pacientes atuam na lavoura⁸.

A maioria dos pacientes apresenta mal-estar, anorexia, emagrecimento importante e febre. Na forma aguda ocorre uma rápida progressão dos sintomas (2 meses), porém esta forma é menos frequente. A forma mais comum é a crônica que usualmente se manifesta em adultos com comprometimento pulmonar. Outros tecidos que podem ser acometidos pela infecção disseminada são pele e mucosas, ossos, glândulas adrenais, fígado, baço e Sistema Nervoso Central. A PCM pode ser subclínica ou progressiva com formas pulmonares (aguda ou crônica) ou formas disseminadas (aguda, subaguda ou crônica) da doença^{8,9,10}.

2. CASO CLÍNICO

Paciente sexo feminino, 22 anos, residente do interior de Minas Gerais. Compareceu ao atendimento relatando que há 6 meses apresentou nódulos na face, associado a prurido, com saída de secreção purulenta espontânea e orifício de drenagem. Lesões eritematosas (posteriores) em face, sem prurido ou secreção. Manifestou ainda gengivorragia, associada a edema e hiperemia do palato. Emagrecimento importante de 9kg em 5 meses, sem realizar nenhuma alteração no padrão alimentar. Negou transfusões sanguíneas, alergia medicamentosa, comorbidades, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e diz que o cartão de vacinas encontra-se atualizado.

Ao exame físico: pressão arterial 130x70 mmHg, frequência cardíaca 123 batimentos por minuto, frequência respiratória 18 incursões respiratórias por minuto, saturação de oxigênio 99%, temperatura 36,7° C, peso 49kg. Rinoscopia: hiperemia de corneto. Oroscoopia: palato mole petequial à raspagem, edemaciado e com aspecto vegetante. Base da língua edemaciada e com aspecto vegetante. Faringe hiperemiada, edemaciada e com ausência de placas. Lesões em face: 3 lesões de aproximadamente 3 cm de diâmetro, apresentando como característica serem ulceradas, com aparência de úlceras limpas, não infectadas secundariamente, com crosta central e com ausência de orifício de drenagem. Linfonomegalia generalizada (cadeia cervical, retroauricular, submandibular, inguinal e axilar) (Figura 1). Tais eram nódulos aderidos a planos profundos, de consistência fibroelástica, de aspecto multinodular bem delimitado, sem sinais flogísticos e dolorosos à palpação. Ausculta do aparelho cardiovascular e respiratório sem alterações ao exame.



Figura 1. Lesões em face da paciente (esq) e linfonomegalia (dir).
Fonte: Prontuário médico da paciente.

Foi realizada a exérese de uma das lesões da face e o material encaminhado para análise anatomopatológica. As hipóteses diagnósticas incluíam paracoccidiodomicose e linfoma não hodkin. Ainda foram solicitados exames laboratoriais que incluíam hemograma, provas hepáticas, provas inflamatórias e sorologias para algumas doenças infecciosas, incluindo doenças sexualmente transmissíveis e radiografia de tórax.

Após 30 dias paciente retorna com resultado dos exames. Anti-HIV1 e 2, VDRL, HbsAG, Anti-HcV não reagentes. IGG de citomegalovírus e Epstein Barr reagentes, com títulos de 500 U/mL e 23,94 respectivamente. Biópsia: micose superficial e profunda compatível com paracoccidiodomicose. Foi prescrito Itaconazol 100mg, 2 comprimidos após o almoço por 6 meses e orientado acompanhamento médico mensal. Paciente segue estável, com boa resposta ao tratamento e remissão do quadro em continuação do tratamento.

3. DISCUSSÃO

A PCM é uma doença fúngica sistêmica causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis* (espécies S1, PS2, PS3) e *Paracoccidioides lutzii*, com alta prevalência na América do Sul, principalmente no Brasil, responsável por 80% dos casos. É uma infecção granulomatosa que pode progredir com comprometimento tegumentar e visceral^{1,2,3}. O agente etiológico é um fungo dimórfico e a transmissão acontece através da inalação de conídios suspensos no ar pelo trato respiratório em humanos e animais. A transmissão pela pele e vísceras é improvável e não há relatos de transmissão entre humanos³.

A maior incidência da PCM é observada nos estados de São Paulo e Minas Gerais com a taxa de 4 novos casos para 100 mil habitantes. Contudo, recentemente estabeleceu-se uma área de hiperendemia em Rondônia, com 10 novos casos por 100.000 habitantes, e em alguns municípios no sudeste do estado a taxa pode chegar a 40 novos casos por 100 mil habitantes^{1,3,4}. Também são registrados estudos com um número elevado de novos casos no Maranhão, Ceará e Paraná^{5,6,7}.

O maior fator de risco associado para a infecção é ocupacional; agricultores ou outros trabalhadores rurais que manipulem frequentemente o solo têm uma maior

probabilidade de ter contato com fungo, mesmo que este contato tenha ocorrido somente nas primeiras décadas de vida. Considerando-se que a maioria dos trabalhadores desta área são do sexo masculino, pode-se considerar que os homens são mais afetados pela infecção comparados às mulheres. Também é sabido que as mulheres têm o estrógeno como fator protetor para a patogenicidade deste fungo. A micose ocorre mais comumente entre os 30 e 50 anos, em homens negros ou mulatos, tabagistas ou imunocomprometidos^{2,3}. No caso relatado a paciente era do sexo feminino e residente de área urbana, e não apresentava qualquer outro fator de risco importante para o desenvolvimento da doença.

A taxa de letalidade é cerca de 6-7% e esta doença sistêmica pode ser responsável por mais da metade dos óbitos por micoses no Brasil. Em pacientes que tiveram acesso ao diagnóstico e finalizaram o tratamento sem a necessidade de hospitalização, não houve evolução para óbito, frisando a importância do conhecimento clínico da infecção para o diagnóstico e proposição de terapêutica adequada³.

No desenvolvimento da infecção, os esporos do *Paracoccidioides sp.* infectam o trato respiratório e chegam aos bronquíolos terminais e alvéolos, causando áreas de pneumonia. A partir daí o fungo se propaga pela via linfática e provoca uma reação granulomatosa. As áreas com pneumonia são denominadas polo parenquimatoso e os linfonodos regionais afetados constituem o polo linfático que juntos constituem o complexo primário da PCM. O que determina a progressão da infecção é a resposta imunológica do hospedeiro ao agente etiológico. Pacientes com a resposta imunológica eficaz bloqueiam a infecção primária e suas metástases, formam-se cicatrizes e a reação inflamatória retrocede. Contudo, o fungo pode tornar-se latente e posteriormente causar uma reinfecção endógena e fazendo com que o paciente venha apresentar manifestações clínicas após muitos anos. É notável que a maioria dos pacientes permanecem em contato com o solo contaminado, logo é possível que estes sejam constantemente reinfetados de maneira exógena e desenvolvam a doença posteriormente⁸.

O controle da infecção está usualmente relacionado a resposta imunológica do tipo 1 e produção de citocinas relacionados à ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+ que originam os granulomas. Já em pacientes com a resposta imunológica ineficaz, após infectarem a via linfática os fungos seguem pela via hematogênica para múltiplos órgãos e sistemas e a doença já se estabelece após o primeiro contato. Assim há uma depressão na resposta do tipo 1 e predomina a reação do tipo 2, com ativação dos linfócitos B e altos títulos de anticorpos específicos que se correlacionam com a gravidade da doença^{8,10}. Assim, justifica-se a pesquisa de causas de patologias ou condições clínicas que predisponham ao desenvolvimento da doença, como AIDS, neoplasias ou uso crônicos de corticoides. A paciente supracitada também não apresentou nenhum

destes fatores para corroborar com a desenvolvimento da clínica da PCM.

A evolução da PCM pode ser relacionada a cura ou óbito dos pacientes. As cicatrizes formadas nos tecidos afetados podem causar sequelas irreversíveis como enfisema e fibrose pulmonar⁸.

A PCM é uma micose sistêmica com alta probabilidade de infectar qualquer órgão ou sistema, logo seu quadro clínico é polimorfo. Assim é frequentemente confundida com outras patologias, principalmente em indivíduos que não fazem parte do grupo de risco. Geralmente os pacientes apresentam mal-estar e anorexia seguida de emagrecimento. A febre é ocasional e pode ser interpretada como sinal de gravidade¹⁰.

Os outros sintomas associados são diretamente relacionados aos órgãos comprometidos pela infecção, embora haja comprometimento pulmonar em 90% dos casos. Logo, quando há manifestação da forma pulmonar, apesar da doença progredir lentamente ao longo dos anos, os sintomas comuns são tosse, dor torácica, dispneia e lesões pulmonares (nodulares, infiltrativas, fibróticas e cavitárias)¹⁰. Neste caso não houve sintomas correlacionados ao sistema respiratório.

Na ausência do tratamento, a infecção pode se disseminar para outros tecidos, como pele e mucosas, ossos, glândulas adrenais, fígado, baço e Sistema Nervoso Central. A paracoccidioidomicose pode ser subclínica ou progressiva com formas pulmonares (aguda ou crônica) ou formas disseminadas (aguda, subaguda ou crônica) da doença^{9,10}.

A forma aguda/subaguda ou forma juvenil (Figura 2) ocorre com evolução rápida e manifestação dos sintomas de 4 a 12 semanas após o contato com o fungo. Essa acontece em menor frequência, correspondendo a cerca de 5% dos casos, é mais comum em crianças e adolescentes e é igualmente distribuída entre os sexos. O quadro clínico comumente inclui adeno e víceromegalias (hepatomegalia e/ou esplenomegalia), e com menos frequência há comprometimento da medula óssea, do sistema ósseo - articular e lesões cutâneas^{8,10}.



Figura 2. Crianças com a forma aguda da PCM. 1) Hepatoesplenomegalia. 2) Abscessos decorrentes do comprometimento ósseo - articular. 3) Lesões características de comprometimento linfático. **Fonte:** (YASUDA et al., 2006)¹⁰.

Mais de 90% dos pacientes apresentam a forma

crônica ou tipo adulto (Figura 3), frequentemente associada a manifestação da forma pulmonar. Pode ser denominada unifocal se a infecção estiver restrita a somente um órgão e multifocal se disseminada; os sítios de disseminação mais comuns incluem pulmões, pele e mucosas. É mandatória a avaliação imunológica destes pacientes, como forma de guiar a terapêutica e acompanhamento do prognóstico^{9,10}.



Figura 3. Aspectos clínicos da forma crônica da paracoccidioidomicose. **A)** Lesões cutâneas em face resultantes de disseminação hematogênica. Lesões papulosas e ulcero - crostosas. **B)** Acometimento peri oral e mentoniano. **C)** Linfonodos cervicais e submandibulares fistulizados. **D)** Lesão vegetante com bordas irregulares em região peri anal. **Fonte:** (YASUDA et al., 2006)¹⁰.

A hipótese diagnóstica deve ser levantada durante o exame clínico, podendo ser confirmada através de radiografia de tórax, citologia e biópsia. No exame histopatológico observa-se células de levedura ovais a arredondadas com paredes duplas e brotamentos únicos ou múltiplos (blastoconídios), o que são características deste fungo. Os blastoconídios são ligados a um célula-mãe por um istmo estreito, e seis ou mais de vários tamanhos podem ser produzidos a partir de uma única célula assim denominadas de morfologia em “roda de leme”. Estas características são mais bem reveladas pelos corantes de metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS), mas também podem ser vistos em tecidos corados pela coloração Hematoxilina/Eosina ou com KOH⁹.

O diagnóstico também pode ser confirmado por cultura dos microrganismos, com a desvantagem de o fungo crescer lentamente, e testes sorológicos. Os testes sorológicos mais utilizados são imunodifusão dupla (ID), contraímunoeletroforese (CIE), imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunoblot (IB)¹¹.

O tratamento de escolha para a maioria das formas da doença é realizado com Itraconazol por um período de 6 meses para garantir a efetividade. Nas situações em que a infecção se demonstra grave ou refratária adota-se a terapia com a anfotericina B, que pode ser associada ao Itraconazol ou Sulfonamida. É de suma importância realizar uma pesquisa para avaliar comorbidades e assim prever o prognóstico desta condição clínica¹⁰. Como foram descartadas prováveis

causas de imunodeficiência e a paciente apresentava um bom quadro clínico geral, optou-se por realizar o tratamento somente com o imidazólico.

Na ocorrência de emagrecimento expressivo, comprometimento do estado geral, insuficiência respiratória, alterações neurológicas ou sugestão de comprometimento adrenal, deve-se indicar a internação. Este paciente deve receber ainda suporte nutricional e odontológico para as condições gerais associadas a doença. O tratamento é encerrado quando se atingem os critérios de alta. No primeiro trimestre são recomendadas consultas mensais a fim de avaliar a eficácia e tolerabilidade, bem como verificar se houve adesão ao tratamento. Em caso de resposta clínica satisfatória, a consulta poderá ser trimestral, com exames periódicos, que incluem hemograma e demais exames laboratoriais^{8,10}.

Os critérios de cura da PCM são clínicos, radiológicos e imunológicos. Os sinais e sintomas da doença devem estar ausentes, bem como a linfadenopatia. Espera-se que as lesões de pele estejam cicatrizadas e que ocorra a recuperação do peso perdido durante o quadro clínico. Quanto a radiologia espera-se estabilização das lesões pulmonares, em 2 imagens com intervalo de 3 meses, quando estas estiverem presentes no quadro inicial. A redução dos títulos também é critério de cura, e deve ser menor ou igual a 1:2, em duas coletas com intervalo de 6 meses, após o encerramento do tratamento. Após a alta, estes pacientes devem ser acompanhados anualmente, e a terapia antifúngica deve ser reinstituída se houver qualquer aumento dos títulos na sorologia¹⁰.

4. CONCLUSÃO

A PCM é uma micose sistêmica altamente prevalente na América Latina. O Brasil é responsável por 80% dos casos no mundo, e embora a incidência seja crescente a doença ainda não é de notificação obrigatória. O quadro clínico deve ser conhecido e não ser descartado na ausência de fatores de risco. Ainda é importante ressaltar que na ocorrência do diagnóstico, devem ser pesquisadas causas comuns de imunodeficiências e que o tratamento deve ser acompanhado de perto, com consultas mensais se for realizado de maneira ambulatorial.

REFERÊNCIAS

- [1] Martinez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *Journal of Fungi* 2017; 3(1):1.
- [2] Jubé MRR, Feres CC, Lima GHC, Watanabe LE, Faria SR, Paula EC, et al. Paracoccidioidomycose – acometimento encefálico e medular: relato de caso. *Acta Fisiátrica* 2016; 16(1):46-50.
- [3] Martinez R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2015; 57:11-20.
- [4] Vieira GD, Alves TC, Lima SMD, Camargo LMA, Sousa CM. Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. *Revista da*

- Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2014; 47(1):63-68.
- [5] Matos WB, Santos GMC, Silva VEB, Gonçalves EGR, Silva AR. Paracoccidioidomycosis in the state of Maranhão, Brazil: geographical and clinical aspects. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba 2012; 43(3):385-389.
 - [6] Façanha MC, Souza AQ, Café VS, Wanke B. Paracoccidioidomycosis - description of two cases autochthonous in Ceará Braz J Infect Dis 2011; 14(1):86-88.
 - [7] Loth EA, Castro SV, Silva JR, Gandra RF. Occurrence of 102 cases of paracoccidioidomycosis in 18 months in the Itaipu Lake region, Western Paraná. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba 2011; 44(5):636-637.
 - [8] Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Venturini J, Sylvestre TF, Paniago AMM, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *The open microbiology journal* 2017; 11:224.
 - [9] Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología médica*. Elsevier Brasil 2015. 3334-3341.
 - [10] Yasuda MAS, Mendes SP, Colombo AL, Kono A, Paniago AMM, Nathan A, et al. Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso em paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(3):297-310.
 - [11] Rosario JS, Toledo PF, Nicolau RA, Deco CP, Canettieri ACV. Diagnóstico e tratamento de paracoccidioidomicose: relato de caso clínico. *Revista Univap* 2017; 22(40)641.