

Paracoccidioidomicose em uma mulher

Paracoccidioidomycoses in a woman

Resumo

Introdução A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica endêmica na América Latina, pertencente ao gênero *Paracoccidioides*. Considerada uma doença ocupacional e mais comum em homens entre a segunda e terceira década de vida.

Objetivos Relatar um caso de paracoccidioidomicose em uma mulher, em uma idade mais avançada e com uma manifestação cutânea incomum e qual o diagnóstico de novas espécies pelo uso da biologia molecular.

Materiais / Sujeitos e Métodos Uma doença endêmica em uma mulher de 60 anos, ex-etilista e tabagista, com quadro inicial de uma lesão em face inespecífica que evoluiu para sintomas sistêmicos.

Resultados No anatomopatológico mostrando uma dermatite granulomatosa com presença de leveduras e exogemulações múltiplas. Sorologia para Paracoccidioidomicose 1/128 e comprometimento pulmonar.

Conclusões As comunidades mais afetadas precisam ser educadas para um diagnóstico precoce, é preciso ter uma estruturação de uma rede eficaz. O tabagismo e alcoolismo são importantes fatores de risco para desenvolver a forma crônica da doença.

Abstract *Paracoccidioidomycosis is a systemic mycosis endemic in Latin America, belonging to the genus Paracoccidioides. Considered an occupational disease and more common in men between the second and third decade of life. Objective: To report a case of paracoccidioidomycosis in a woman, at a later age and with an unusual cutaneous manifestation. An endemic disease in a 60-year-old woman, ex-smoker and smoker, with an initial onset of a nonspecific lesion that evolved to systemic symptoms. Anatomopathological showing a granulomatous dermatitis with presence of yeasts and multiple exogemulations. Serology for Paracoccidioidomycosis 1/128 and pulmonary involvement. The communities most affected need to be educated for an early diagnosis, it is necessary to have an effective network structuring. Smoking and alcoholism are important risk factors for developing the chronic form of the disease.*

Responsabilidades

Autoras

Giulia Sgarbi Montes
Médica Dermatologista
Brasil

Rute Facchini Lellis
Médica Patologista
Brasil

Viviane Reis de Azevedo
Bióloga
Brasil

Ana Paula Urzedo
Médica Dermatologista
Brasil

Orientadora

Ana Paula Urzedo

Palavras-chave

Micose sistêmica. Fungos dimórficos.
Biologia molecular.

Keywords

Systemic mycosis. Dimorphic fungi.
Molecular biology.

INTRODUÇÃO

Paracoccidioomicose é micose sistêmica endêmica da América Latina, causada por fungos dimórficos, pertencentes ao gênero *Paracoccidioides*, e com uma maior prevalência em pacientes procedentes da zona rural e mais frequente em homens. É a oitava causa de mortalidade por doenças infecciosas predominantemente crônica.

Não é uma doença de notificação compulsória. É adquirida por inalação, e após inalar o pulmão faz disseminação hematogênica e se prolifera na pele. Quando o parasita entra em contato com o hospedeiro (homem) é determinada a “paracoccidioomicose infecção” que pode se regredir espontaneamente, evoluir para a doença ou permanecer em latência. O que vai determinar isso é a virulência do fungo e o tamanho do inóculo e o do status imunitário, nutricional, alcoolismo, tabagismo, coinfeções, drogas do hospedeiro (1).

O diagnóstico é feito baseado no exame micológico direto, histopatológico, sorologia e cultura. O tratamento dura de 12 a 18 meses, pode ser feito com azólicos, sulfamídicos ou anfotericina B. E existem os critérios de cura: cura clínica, radiológica, micológica e sorológica (2).

O objetivo desse trabalho é relatar um caso atípico, com lesão cutânea inespecífica, em uma idade e sexo incomum e o diagnóstico de novas espécies através da biologia molecular.

RELATO DO CASO

I.S.J., 60 anos, sexo feminino, procedente do interior do Paraná. Aos 10 anos de idade mudou-se para São Paulo.

Relata que a família trabalhava na área rural e, quando criança, brincava nas plantações. Atualmente trabalha como auxiliar de serviços gerais, e reside em Osasco (SP). Tabagista 94 maço/ano, ex-etilista por 4 anos, referindo uso de 1 litro de aguardente de cana por dia. Atualmente bebe cerveja aos finais de semana (SIC). É

hipertensa, em uso de losartana. Desde o início de 2017 começou a apresentar um quadro de tosse seca associado ao surgimento de uma lesão cutânea, localizada na região frontal à direita, que começou na linha de implantação dos cabelos e progrediu até o supercílio direito, com o surgimento de uma crosta aderida que recobria a lesão. A tosse persistia e foi tratada por duas vezes como uma pneumonia. Por causa do aumento progressivo da lesão cutânea a paciente procurou o serviço de Dermatologia do SUS de sua cidade em agosto de 2018.

Na primeira consulta foi solicitada uma biópsia, exames laboratoriais, exame de escarro e PPD. Após um mês, a paciente apresentava tosse produtiva, dispneia, febre esporádica não aferida, com calafrios e notava-se a presença de um nódulo aderido e doloroso de surgimento há poucos dias em região auricular anterior direita.

O exame anatomopatológico revelou cortes de pele que apresentavam reação linfocitária rica em neutrófilos e células gigantes multinucleadas que comprometiam a bainha do folículo piloso. Além de infiltrado linfoplasmocitário perivascular, com raros eosinófilos de permeio. Pesquisa de BAAR negativa pelo método de Fite Faraco. Pesquisa de fungos negativa pelo método de Grocott. Não detectado exsudato neutrofílico difuso ou neoplasia na amostra. Como conclusão uma dermatite Perivascular Superficial e profunda com foliculite crônica rota associada.

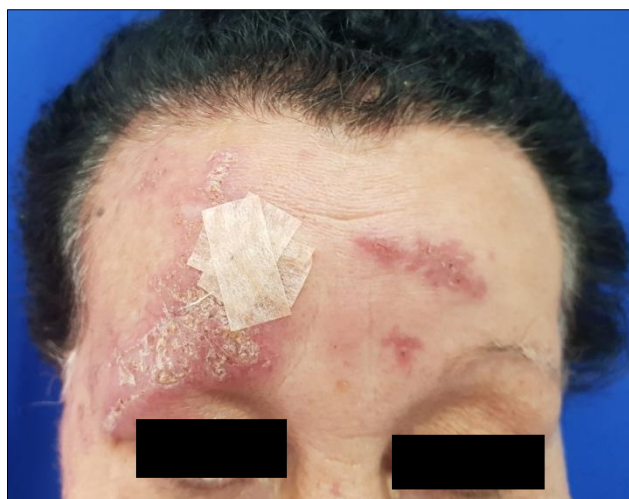


Foto 1 - Placa eritemato crostosa de contornos irregulares e limites definidos de aproximadamente 3,5cm e duas placas menores eritemato descamativas a maior medindo 1,5 cm e menor 0,5 cm em região frontal.

A Tomografia (TC) de tórax mostrou múltiplos nódulos não calcificados medindo até 10mm, de contornos lobulados, esparsos, difusos, bilateralmente, espessamento de septos intra e interlobulares nos lobos superiores, área cardíaca aumentada. Já a TC de face, mostrava conteúdo com densidade de partes moles ocupando o seio maxilar esquerdo, que poderia corresponder a cisto de retenção/pólipo. As sorologias para HIV e sífilis foram negativas, PPD não reator.

A paciente evoluiu com importante piora do quadro respiratório, começou a apresentar dor na lesão cutânea e teve uma perda ponderal de 20kg em 2 meses.



Foto 2 - placa eritemato crostosa com presença de ulceração em região de supercílio direito e duas placas de menor tamanho eritemato-crostosa em região frontal.

Foi solicitado um segundo anatomopatológico que revelou cortes de pele que apresentavam hiperqueratose, paraceratose e acantose irregular. Na derme superficial e profunda havia reação histiocitária que formavam granulomas epitelióides com células gigantes multinucleadas que encerram leveduras com exogemulações múltiplas, evidenciadas na coloração de Grocott. Pesquisa de mucina negativa pelo método de Alcian Blue.

Conclusão do anatomopatológico: dermatite granulomatosa com quadro histológico podendo corresponder com paracoccidioidomicose.

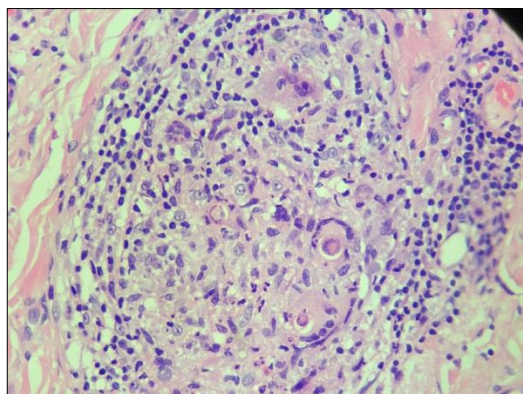


Foto 3 - lâmina da biópsia

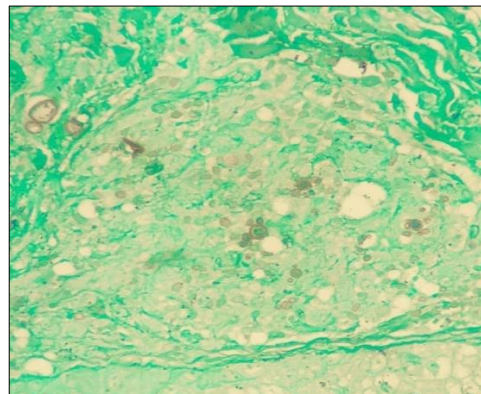


Foto 4 - lâmina da biópsia

Diante deste resultado, a paciente foi encaminhada para o hospital de referência em uso de Itraconazol 200 mg/dia e internada.

Os exames durante o período de internação mostraram: sorologia para Paracoccidioidomicose de 1/128, na TC de tórax além dos dados do último exame, apresentava opacidades com aspecto de vidro fosco e opacidade mal definidas peribroncovasculares. Múltiplas formações bolhosas sub-pleurais sugestivas de enfisema parasseptal e centrolobular. Atelectasia nos lobos pulmonares inferiores. Aumento volumétrico com aspecto nodular a direita, contornos lobulares e densidade heterogênea das glândulas adrenais bilateralmente.

TC Abdome: espessamento difuso e inespecífico das adrenais e o restante dentro dos limites da anormalidade.

Houve algumas tentativas de fazer uma broncoscopia para uma melhor investigação, porém a paciente não conseguia ficar sem o cateter de O₂. Durante a internação a dose de itraconazol foi aumentada e associada a anfotericina B. Paciente teve alta com cilindro de oxigênio. As tosse cessaram e a lesão começou a regredir após 1 mês e meio do tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paracoccidiodomicose é micose sistêmica endêmica da América Latina, causada por fungos dimórficos, pertencentes ao gênero *Paracoccidioides*, e com uma maior prevalência em pacientes procedentes da zona rural. A infecção adquirida por via inalatória, e a evolução para doença pode ser aguda ou crônica, e se expressa mais comumente por comprometimento pulmonar e lesões cutaneomucosas. (1,3) Foi descrita pela primeira vez em 1930 (Almeida, 1930) e por 75 anos foi considerada uma espécie única. (4) Em 1971 foi consagrada uma micose profunda (5).

O *Paracoccidioides* tem uma ampla distribuição geográfica que se estende da América do Norte (México), América Central e do Sul (4).

O uso de biologia molecular levou a identificação de uma extensa variabilidade genética, e foi descrito novas espécies crípticas dentro do gênero *Paracoccidioides*. Além da *Paracoccidioides brasiliensis* foi descoberto a *Paracoccidioides americana*, *Paracoccidioides restrepiensis*, *Paracoccidioides brasiliensis sensu stricto*, *Paracoccidioides venezuelensis* (4).

Foi mostrado que estilo de vida do *Paracoccidioides* é sapróbico e parasitário e é um patógeno que faz degradação do material vegetal. Também foi observado também que tatus infectados com *P. brasiliensis* foram mais encontrados em solos pobres em H + Al, arenosos e com concentrações médias a baixas de material orgânico (6).

Há registro de um surto de casos agudos, na região Sudeste do Brasil, dois anos após grandes alterações climáticas decorrente do fenômeno El Niño ocorrido em 1982/1983. Esse fato se deve a influências da umidade do solo decorrente da estação chuvosa e temperatura entre 18-28°C, favorecendo a esporulação e dispersão aéreas (2).

A doença ocorre em 90% dos casos no sexo masculino, por conta das atividades ligadas ao meio rural. Há hipóteses que os fatores hormonais protegem a mulher da evolução da doença. Existem alguns dados de que o estrógeno seria um fator protetor. Entretanto, é preciso considerar também que o homem se expõe mais

profissionalmente. (1). No caso relatado está dentro dos 10% de acometimento do sexo feminino.

É observado que a grande maioria dos adoecidos exerceu atividade agrícola nas duas primeiras décadas de vida, que é o caso da paciente relatada, que teve contato com a área rural na primeira década de vida, provavelmente sido adquirido a infecção nessa época (2). Visto, que a maioria desses pacientes, já saíram da área endêmica, quando procuram a ajuda médica. Contudo, não é possível afirmar que atividade de lazer em parques, terrenos baldios, a prática de jardinagem em áreas urbanas de regiões endêmicas seja isenta do possível risco de infecção (1).

O fungo infecta o hospedeiro via trato respiratório. Primeiramente ele permanece latente em lesões pulmonares residuais ou mediastinais, gânglios linfáticos, sem causar micose (7). Pode ser destruído ao atingir o parênquima pulmonar ou multiplicar-se e produzir o foco primário, ou se transformar de micélio a levedura, se multiplicar e assim, produzir um foco primário de infecção (1). A doença se manifesta gradualmente, tendo um intervalo de tempo variável de até 60 anos (7), que é o caso da paciente do relato.

Entretanto, se o sistema imune for capaz de ter uma resposta adaptativa efetiva, o processo é bloqueado e ocorre uma destruição completa do fungo com esterilização tanto do complexo primário quanto dos focos metastáticos eventuais. Outra possibilidade, que é mais frequente, é desenvolver um equilíbrio na interação agente-hospedeiro com uma estabilização da infecção e a permanência de fungos viáveis, em latência, com uma possibilidade de reativação futura, quando houver uma ruptura do equilíbrio da relação agente-hospedeiro.(3)

Na paracoccidioidomicose existem diversos aspectos clínicos, com prognósticos variados. Em muitos dos pacientes a doença pulmonar primária é de subclínica a leve. Quando há disseminação progressiva da doença, o envolvimento mucocutâneo é muitas vezes observado. As lesões são frequentemente dolorosas, ulceradas ou verrucosas, encontradas na face e mucosas nasal e oral. (8) A forma aguda-subaguda acomete mais crianças e jovens. Essas características do envolvimento pulmonar e mucocutâneo são encontradas na paciente em questão. Os linfonodos são firmes

inicialmente, se coalescem, mas com o passar do tempo, quando não há tratamento, evoluem para abscesso e fístula. Sem tendência para cicatrização espontânea. As lesões de mucosa são incomuns nessa fase, representando apenas 5% dos casos (4).

A forma crônica é a forma clínica clássica e a mais comum, específica do paciente adulto, masculino, lavrador ou ex-lavrador. Como regra, ela decorre de uma reativação do foco quiescente pulmonar ou metastático, ou até de reinfecção exógena. A história clínica é mais arrastada que as da fase aguda e subaguda, as recaídas são mais frequentes (1). Já no caso discutido a forma crônica ocorreu em uma mulher e que não trabalhava na lavoura, que apenas teve contato por poucos anos na infância.

A forma crônica pode ser classificada em leve, moderada e grave. Os casos graves são definidos pela junção de 3 ou mais dos seguintes critérios: 1) perda ponderal maior que 10% do peso habitual; 2) intenso comprometimento pulmonar; 3) acometimento de outros órgãos, como glândulas adrenais, sistema nervoso central e osso; 4) presença de linfonodos acometidos em múltiplas cadeias, superficiais ou profundas, do tipo tumoral ou do tipo supurativo; 5) títulos de anticorpos elevado (2). A paciente mencionada apresentava quatro critérios: perda ponderal maior que 10%, comprometimento pulmonar, acometimento de glândulas adrenais (na tomografia mostrava espessamento) e aumento de anticorpos.

Nos casos graves apresenta-se pacientes com instabilidade clínica, devido a insuficiência respiratória, mostrado no caso mencionado, disfunção adrenal, síndrome neurológica ou abdome agudo. Já os casos leves, são aqueles com perda ponderal abaixo de 5% do peso habitual e com envolvimento de um único órgão ou comprometimento restrito de órgãos ou tecidos sem disfunção (2).

Foi mostrado que as alterações pulmonares como tosse, expectoração e dispneia podem persistir por anos, em mais de 40% dos casos. Felizmente a paciente relatada não apresentou persistência das alterações pulmonares. Por outro lado, as queixas extrapulmonares, como as lesões de mucosas ou cutâneas, e linfonodos hipertrofiados desaparecem na maioria dos pacientes (9). Após um mês e meio de tratamento da I.S.M. a lesão cutânea encontrada na face desapareceu e na consulta de reavaliação após um ano de tratamento, a paciente menciona que esporadicamente tem uma

sensação de “choque” no local da lesão e que o linfonodo auricular anterior direito (do mesmo lado da lesão) foi sumir completamente após 10 meses de tratamento.

Comorbidades como tabagismo e alcoolismo estão frequentemente associados à micose (1). Um estudo de caso controle feito no estado do Espírito Santo no Brasil mostrou a associação do tabagismo é um importante fator de risco para desenvolver a forma crônica da doença, quanto que o alcoolismo atue como um cofator de risco associado ao tabagismo(10), mostrando mais um fator que propiciou o desenvolvimento da doença na paciente em questão, que era tabagista e alcoólatra.

Em paciente que morre da doença, foi frequentemente relatado, a destruição extensiva do córtex e medula da suprarrenal (11). Mas não conseguimos observar isso em nosso relato de caso.

Aqueles com história de longa data oferecem oportunidade para que as lesões sucessivas se instalem e se modifiquem ao longo do tempo (12), que foi o caso da paciente do relato de caso.

A paracoccidioidomicose, pela frequência, deformidade, letalidade e suscetibilidade a drogas relativamente de baixo custo, é uma patologia que merece os esforços da atenção primária. As comunidades afetadas precisam ser educadas para um diagnóstico precoce, as equipes precisam ser treinadas e é preciso ter uma estruturação de uma rede de saúde eficaz (13).

CONCLUSÕES

Relatamos este caso por se tratar de uma paciente do sexo feminino, de uma faixa etária mais elevada e apresentando um quadro clínico e laboratorial muito exuberante. As comorbidades que normalmente se associam estavam presentes na paciente em questão, tabagismo e etilismo.

Infelizmente o diagnóstico não foi precoce, a paciente já havia recebido tratamento para pneumonia.

Métodos de sequenciamento de biologia molecular devem sempre estar sendo estudados para obter uma melhor resolução da diversidade e distribuição de espécies de Paracoccidioides, para poder melhor preparar a atenção primária de cada região endêmica.

REFERÊNCIAS

1. Zaitz C, Campbell I, Marques AS, Ruiz LRB, Framil VMS. *Compêndio de Micologia Médica. Segunda edição.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
2. Shikanai-Yasuda MP, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. II Consenso Brasileiro de Paracoccidioidomicose-2017.
3. BELDA, W.; CHIACCHIO, N.; CRIADO, P. *Tratado de Dermatologia: 2 ed.* São Paulo: Atheneu, 2014.
4. Turissinia DA, Gomez OM, Teixeirad MM, Mcewenv JG, MetuteaDR. Species boundaries in the human pathogen Paracoccidioides. *Fungal Genetics and Biology* Vol 106, Pages 9-25. September 2017. journal homepage: www.elsevier.com/locate/yfgbi
5. Lacaz CS. Passado, presente e futuro da Paracoccidioidomicose. *Rev Pat Tropical.* Jan-abr, 1983. 12(1):37-52.
6. Arantes TD, Bagagli E, Niño-vega G, Sanblas G, TheodoroRC. Paracoccidioidesbrasiliensis and Paracoccidioideslutzii, a secret love affair. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* September, 2015; 57(Suppl. 19):25-30.
7. Junior MR, et al. Imaging paracoccidioidomycosis: A pictorial review from head to toe. *EuropeanJournalofRadiology*, Vol 103. June 2018. Pag 147-162.
8. BOLOGNIA, J.; JORIZZO, J.; SCHAFFER, J. *Dermatologia: 3 ed.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
9. Tabon AM, et al. Residual Pulmonary Abnormalities in Adult Patients with Chronic Paracoccidioidomycosis: Prolonged Follow-Up after Itraconazole Therapy. *ClinicalinfectiousDiseases*, Vol 37, issue 7, 1 October 2003. Pag 898-904.

10. Santos WA, Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003 jan-fev;19(1):245-53.
11. Marsiglia I, Pinto J. Adrenal Cortical Insufficiency Associated with Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis). Reporto of Four Patients.
12. Marques AS, Cortez DB, Lastoria JC, Camargo RMP, Marques MEA. Paracoccidioidomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. *Na. Bras. Dermatol*. Vol.82 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2007.
13. Tristao CO, Barbosa MCB, Bastos RR, Carvalho MTF, Pereira CA. Paracoccidioidomicose: aspectos sociais. *Na Bras Dermatol*. Rio de Janeiro, 69(5):395-397, set/ou.1994.