

Paracoccidioidomicose com Acometimento Ganglionar e Mucoso - Relato de Caso

Caroline Medeiros Prohmann¹, Camila de Araújo Dantas¹, Lorena Barcelos e Silva¹, Rafael Figueiredo Gatti¹, Thalita Marçal Machado¹, João Roberto Antônio²

¹Médico(a) Residente em Dermatologia pela Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São Paulo, Brasil

²Sócio Efetivo da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Chefe do Ambulatório de Dermatologia e Professor Emérito da Faculdade Estadual de São José do Rio Preto (FAMERP).

RESUMO – A paracoccidioidomicose (também conhecida como doença de Lutz, doença de Lutz-Splendore-Almeida, blastomicose Brasileira ou blastomicose Sul Americana) foi inicialmente descrita por Lutz há quase um século. Trata-se de uma infecção fúngica sistêmica, que pode apresentar-se sob duas formas clínicas: aguda/subaguda ou crônica.

As lesões orais da paracoccidioidomicose são tipicamente caracterizadas por hiperplasia gengival eritematosa e finamente granular, com petéquias. Além disso, observam-se úlceras superficiais com micro granulações e ponteados hemorrágicos, que podem envolver lábios, mucosa jugal, palato, pilares amigdalíneos e língua. A superfície é semelhante à amora sendo por isso denominada de “estomatite moriforme”. Apesar de comuns, essas lesões são subdiagnosticadas e o reconhecimento tardio desta patologia pode levar à rápida progressão do quadro clínico, por vezes com desfecho fatal.

Relatamos o caso de um paciente jovem com adenopatias generalizadas, estomatite moriforme e sintomas constitucionais (febre, perda de peso). Destaca-se a importância do dermatologista na identificação precoce das lesões cutaneomucosas típicas da paracoccidioidomicose e no estabelecimento de um diagnóstico preciso.

PALAVRAS-CHAVE – Paracoccidioidomicose; Estomatite.

Paracoccidioidomycosis with Lymphonodal and Mucous Involvement - Case Report

ABSTRACT – Paracoccidioidomycosis (also known as Lutz disease, Lutz-Splendore-Almeida disease, Brazilian blastomycosis or South American blastomycosis) was first described by Lutz nearly a century ago. This is a systemic fungal infection that can appear in two clinical forms: acute / subacute or chronic.

Oral lesions of paracoccidioidomycosis are typically characterized by erythematous and finely granular gingival hyperplasia with petechiae. Additionally, shallow ulcers with microgranulations and pinpoint hemorrhages may involve the lips, jugal mucosa, palate, tonsillar pillars and tongue. Lesions have a mulberry-like surface called "moriform stomatitis". Although common, these lesions are under diagnosed and the late recognition of this disease may lead to rapid progression, and death.

We report the case of a young patient with generalized lymphadenopathy, moriform stomatitis and constitutional symptoms (fever, weight loss). We emphasize the importance of the dermatologist in the early identification of the cutaneous-mucous lesions typical of paracoccidioidomycosis and in the establishment of an accurate diagnosis.

KEYWORDS – Paracoccidioidomycosis; Stomatitis.

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose é causada pelo fungo termotolerante *Paracoccidioides brasiliensis*,¹⁻³ que apresenta uma distribuição geográfica limitada a América Central e do Sul. Quando não diagnosticada e tratada oportunamente, pode levar a formas disseminadas graves e letais, com

rápido e progressivo envolvimento de pulmões, tegumento cutâneo, gânglios, baço, fígado e órgãos linfoides do tubo digestivo.¹

A prevalência de infecção por *P. brasiliensis* em áreas endêmicas pode chegar a 50-75% da população adulta. Felizmente, apenas cerca de 2% desenvolve alguma

Correspondência: Caroline Medeiros Prohmann
Rua Dr. José Milton de Freitas, 211 -Edifício Village Redentor, apto 32
São José do Rio Preto- São Paulo, Brasil - CEP 15085-380
E-mail: carol_propro@yahoo.com.br

Recebido/Received
17 Março/March 2017
Aceite/Accepted
08 Maio/May 2017

Caso Clínico

manifestação clínica.³ A faixa etária mais afetada situa-se entre 30-50 anos de idade e mais de 90% dos casos são do sexo masculino.^{1,4} A infecção de humanos tem sido atribuído ao manejo do solo (habitat do fungo) em tarefas agrícolas, principalmente em culturas de café, algodão e tabaco. A porta de entrada do *P. brasiliensis* é a via aérea, com inalação para os pulmões.⁵

A forma aguda/subaguda da paracoccidiodomicose (tipo juvenil) é quase sempre observada em crianças, adolescentes e adultos com menos de 30 anos e representa menos de 10% dos casos. Caracteriza-se por evolução mais rápida, apresentando adenopatia, hepatoesplenomegalia⁶ e distúrbios da medula óssea (anemia aplásica). Sintomas constitucionais como febre e perda de peso ocorrem frequentemente. O envolvimento ganglionar é predominantemente das cadeias cervical, axilar e inguinal, podendo ocorrer fistulização.^{1,6} Adenomegalia abdominal pode causar dor abdominal difusa e compressão de estruturas como as vias biliares (icterícia) e intestinos (suboclusão, má absorção).⁴

O envolvimento oral da paracoccidiodomicose possui uma apresentação clínica típica caracterizada por úlceras com aspecto de amora, com pontos hemorrágicos. A gengiva também pode ser acometida, apresentando-se edemaciada e eritematosa, podendo propiciar a exposição das raízes dentárias, perda óssea periodontal e progressão para queda espontânea dos dentes.⁷

No presente artigo descrevemos o caso de um paciente jovem, diagnosticado com paracoccidiodomicose em sua forma aguda/subaguda. O mesmo mostrou-se com acometimento ganglionar e sintomas constitucionais, porém, o achado de lesão cutaneomucosa típica foi essencial para a suspeita diagnóstica e adequadas investigação e tratamento.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 22 anos, fototipo V, procedente de José Bonifácio (interior do estado de São Paulo – Brasil), comerciante. Notou aparecimento de adenomegalia dolorosa e única em axila esquerda um mês antes do internamento. Foi medicado com cefalexina 500 mg de 6/6 horas, via oral, por 10 dias, sem melhora. O quadro evoluiu com adenomegalia em axila direita, regiões occipital, cervical anterior e posterior e ainda novos nódulos na axila esquerda. Neste período, apresentou episódios febris não aferidos, associados a sudorese e calafrio, com perda de cerca de 7 kg de peso. Cerca de duas semanas antes do internamento surgiu lesão no lábio inferior e hemorragia gengival, com gengiva da arcada dentária inferior hiperemiada.

À anamnese, referiu ter trabalhado em lavoura de feijão durante a adolescência. Ao exame físico observava-se eritema gengival de fundo granuloso fino com ponteados hemorrágicos característicos de gengivite moriforme na arcada inferior (Fig. 1) e placa infiltrada no lábio inferior à direita, com pontos hipocrômicos e tendência a fissuras (Fig. 2). Foram ainda evidenciadas adenomegalias (0,5 a 1,5 cm de



Figura 1 - Gengivite moriforme em arco dental inferior.



Figura 2 - Placa infiltrada em lábio inferior com pontos hipocrômicos e fissuras.

diâmetro), móveis, de consistência fibroelástica e dolorosos à palpação em região occipital, cervical anterior e posterior, submandibular, axilar bilateral e inguinal bilateral. Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Fígado palpável a 1 cm do rebordo costal direito, baço não palpável.

Já durante o internamento, foram registrados picos febris diários (38°-38,5°C) e houve fistulização espontânea dos linfonodos em ambas axilas (Fig. 3). Ultrassonografia de abdomen evidenciou apenas gânglios linfáticos aumentados em número nas regiões inguinais. Radiografia de tórax sem alterações. Tomografia computadorizada de tórax demonstrou adenomegalias axilares bilaterais.



Figura 3 - Fistulização de adenopatia em axila esquerda.

As serologias realizadas descartaram hepatites B e C, rubéola, toxoplasmose, ou infecção por VIH, citomegalovírus e Epstein Barr. Exames laboratoriais demonstravam apenas discreta anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 11,2 g/dL e hematócrito 32,5%) e leucocitose (leucócitos 14,230/dL, com 76,4% de formas segmentadas e 12,2% de linfócitos).

A biópsia incisional de gengiva de arco dental inferior e da lesão labial (Fig. 4), além de biópsia excisional de uma adenopatia cervical (Fig. 5) mostraram aspectos anatomopatológicos concordantes com o diagnóstico de paracoccidioidomicose: granuloma misto e presença de células fúngicas leveduriformes no interior de células gigantes multinucleadas (Fig. 4) exibindo gemulação múltipla e distribuição típica em “roda de leme”, visíveis com a coloração de Grocott (Fig. 5). Presença de anticorpos séricos anti-*Paracoccidioides brasiliensis* em titulação 1/4 (método de imunodifusão dupla).

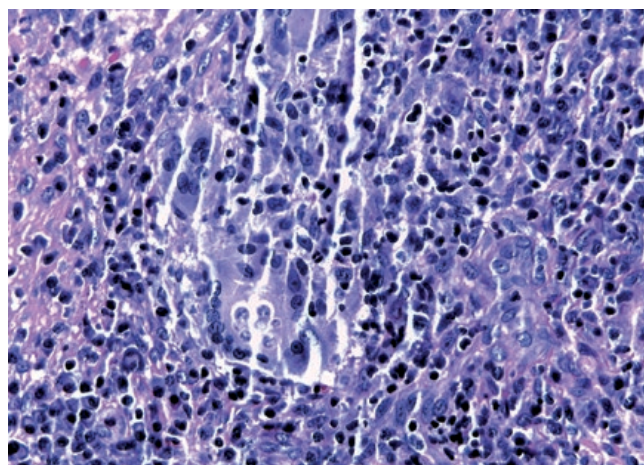


Figura 4 - Lábio inferior e gengiva: Granuloma misto. Presença de células fúngicas leveduriformes no interior de células gigantes multinucleadas (H&E, 400x).

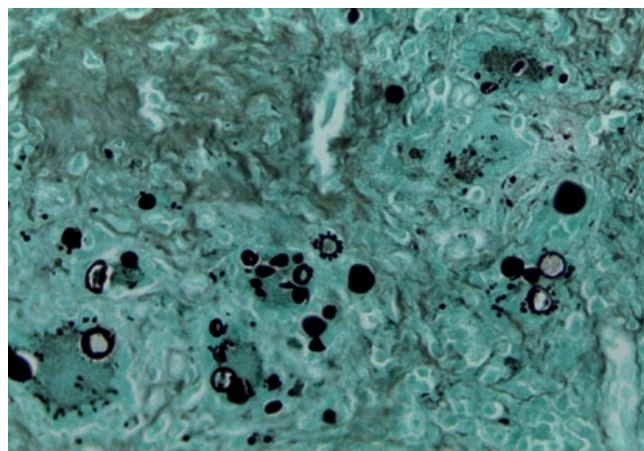


Figura 5 - Biópsia de gânglio cervical: células fúngicas exibindo gemulação múltipla (figura em Roda de Leme) (Grocott, 400x).

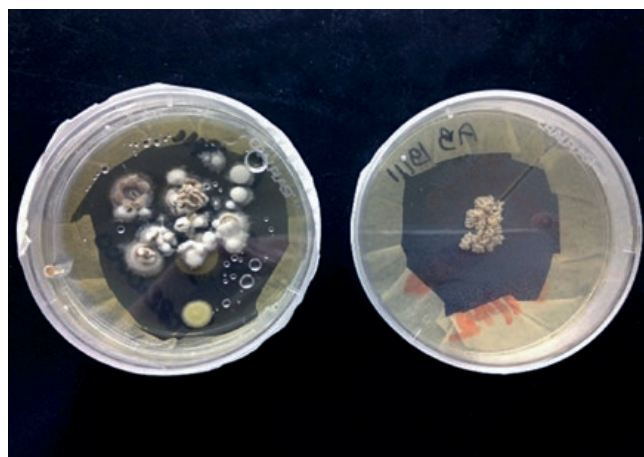


Figura 6 - Cultura em Ágar Sabouraud-forma filamentososa à esquerda e forma leveduriforme à direita.

Caso Clínico

No exame cultural de biópsia do gânglio cervical em Ágar Sabouraud cultivado a 25°C, o fungo adquiriu forma filamentosa e, a 36°C, forma leveduriforme (Fig. 6), demonstrando ser um fungo termo-dimórfico.

Perante o diagnóstico de paracoccidiodomicose, optou-se por tratamento oral com itraconazol 200 mg/dia. Houve regressão das lesões mucosas e das adenomegalias e o paciente retomou o peso corporal habitual ao final de um mês. Todavia, o itraconazol foi mantido por seis meses, devido ao risco de recidivas. O *follow-up* foi realizado mensalmente nos primeiros três meses de tratamento, seguido de consultas bimestrais até o 12º mês.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de paracoccidiodomicose faz-se pelo encontro de elementos fúngicos de *P. brasiliensis* em exame a fresco em secreção orofaríngea ou outro material biológico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e/ou em fragmento de biópsia de órgãos envolvidos ou ainda através de cultura.¹ Testes sorológicos específicos podem auxiliar no diagnóstico e na avaliação da resposta do hospedeiro ao tratamento.^{8,9}

O estudo anatomopatológico evidencia hiperplasia pseudoepiteliomatosa e infiltração supurativa granulomatosa,⁹ com leveduras dentro e fora de células gigantes multinucleadas. A estrutura fúngica típica, denominada “roda de leme”, corresponde a uma levedura arredondada e de membrana espessa, contendo um ou mais brotos com base estreita.¹⁰

O controle da infecção depende da resposta imune celular efetiva, geralmente padrão Th1, com formação de granulomas no local primário de infecção.^{1,5} A organização desses granulomas permite o controle da replicação do fungo, mas formas quiescentes podem permanecer em seu interior.

O *P. brasiliensis* é sensível à maioria dos fármacos antifúngicos. Consequentemente, podem ser utilizados no tratamento: anfotericina B, sulfamidas (sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim) e azóis (cetoconazol, fluconazol, itraconazol).¹ A escolha de tratamento para as formas leves e moderadas é o itraconazol 200 mg/dia, por 6-12 meses, sendo sulfametoxazol-trimetoprim (via oral) a alternativa mais utilizada. Já os pacientes com formas graves devem receber anfotericina B ou sulfametoxazol-trimetoprim via endovenosa (guidelines Brasileiros).

Os critérios de cura da paracoccidiodomicose são clínicos, radiológicos e imunológicos.¹ Como critério clínico considera-se o desaparecimento dos sinais e sintomas da doença, incluindo a resolução de lesões tegumentares, involução de adenopatias e recuperação do peso. Como critério radiológico observa-se a estabilização do padrão das imagens cicatriciais radiológicas pulmonares em duas radiografias registradas com intervalo de três meses. Já o critério imunológico de cura avalia a negativação dos títulos de imunodifusão dupla ou estabilização do título em valores menores ou iguais a 1:2, observadas em duas amostras de

soro coletadas com intervalo de seis meses.¹

Os pacientes apresentam risco potencial de reativação tardia,¹¹ motivo pelo qual se emprega o termo “cura aparente ou cura clínica”. Qualquer positividade ou aumento do título de reação de imunodifusão dupla pode acompanhar a recaída clínica.

O quadro clínico em questão iniciou-se com adenopatia generalizada, febre e perda ponderal, podendo considerar como diagnósticos diferenciais os linfomas e várias doenças infectocontagiosas (rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, Epstein Barr). Todavia, houve aparecimento de lesão cutaneomucosa característica, orientando o diagnóstico de paracoccidiodomicose.

Deve-se atentar sempre à história epidemiológica do paciente (procedência de zona rural, atividade profissional relacionada à agricultura, zona endêmica), que pode ser de grande auxílio no diagnóstico.⁹ O estado nutricional, histórico de etilismo, tabagismo e imunossupressão primária ou secundária devem sempre ser relatados, pois interferem na evolução clínica e na probabilidade de recidivas após o tratamento. É importante ressaltar, ainda, a necessidade do estadiamento completo do paciente pois trata-se de uma micose sistêmica, potencialmente fatal ou que pode cursar sequelas graves (enfisema/fibrose pulmonar, estenose de glote e traqueia, doença de Addison), principalmente na forma crônica.

Destaca-se, assim, o papel do dermatologista na identificação das lesões cutaneomucosas provocadas pelo fungo, favorecendo um diagnóstico mais precoce e evitando evoluções catastróficas da doença.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP e grupo de consultores. Consenso em Paracoccidiodomicose: relatório técnico. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39:297-310.
2. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidiodomycosis: an update. Clin Microbiol Rev. 1993; 6:89-117.
3. Puerta-Arias JD, Pino-Tamayo PA, Arango JC, González Á. Depletion of neutrophils promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis in mice infected with paracoccidiodomycosis. PLoS One. 2016; 11:e0163985.
4. Pereira RM, Bucarechi F, Barison EM, Hessel G, Tresoldi AT. Paracoccidiodomycosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2004; 46:127-313.
5. Costa TA, Gangi R, Thomé R, Thomé R, Barreto Felisbino M, et al. Severe Changes in Thymic Microenvironment in a Chronic Experimental Model of Paracoccidiodomycosis. PLoS One. 2016; 11: e0164745.
6. Marques SA, Lastória JC, Camargo RM, Marques ME. Paracoccidiodomycosis: acute-subacute clinical form, juvenile type. An Bras Dermatol. 2016; 91:384-6.
7. Silva CO, Almeida AS, Pereira AA, Sallum AW, Hagemann JA, Tatakis DN. Gingival involvement in oral paracoccidiodomycosis. J Periodontol. 2007; 78:1229-34.
8. Kamikawa CM, Mendes RP, Vicentini AP. Standardization and validation of Dot-ELISA assay for Paracoccidiodomycosis brasiliensis antibody detection. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2017; 23:11.
9. Wagner G, Moertl D, Eckhardt A, Sagel U, Wrba F, Dam K, et al. Chronic Paracoccidiodomycosis with adrenal involvement mimicking tuberculosis – a case report from Austria. Med Mycol Case Rep. 2016; 14:12-6.
10. Wanke B, et al. Chapter 6 – Paracoccidiodomycosis. J Bras Pneumol. 2009; 35 (12): 1245-1249.
11. Radisic MV, Linares L, Afeltra J, Pujato N, Vitale RG, Bravo M, et al. Acute pulmonary involvement by paracoccidiodomycosis disease immediately after kidney transplantation: case report and literature review. Transpl Infect Dis. 2017 (in press).