

CROMOBLASTOMICOSE PRODUZIDA POR *FONSECAEA PEDROSOI* NO ESTADO DO MARANHÃO. I - ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E EVOLUTIVOS

Ana Carla C. Mello e Silva, Artur Serra Neto, Cloves Eduardo S. Galvão, Sirley G. Marques, Ana Cristina R. Saldanha, Conceição de Maria Pedroso e Silva, Olga Fischman, Raimunda Ribeiro da Silva, Maria do Rosário da S. R. Costa e Jackson Maurício Lopes Costa

Com o objetivo de verificar o comportamento clínico-epidemiológico da cromoblastomicose no Estado do Maranhão, foi feito um estudo retrospectivo e prospectivo de 13 casos, no serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital dos Servidores do Estado do Maranhão no período de nov/88 a julho/91. Para a investigação, foi utilizada uma ficha protocolo com todos os dados necessários para uma análise posterior. Nos casos analisados observou-se maior prevalência na faixa etária entre 50 e 60 anos (46,1%) e do sexo masculino (84,6%). Doze pacientes eram procedentes do Estado do Maranhão, dentre os quais 10 da microrregião da baixada ocidental maranhense. Quanto à profissão, 12 (92,3%) eram lavradores. Na sua maioria apresentavam as lesões nos membros inferiores de forma verrucosa-confluentes, cor acastanhada, com prurido. O tempo de evolução variou de 0 a 15 anos em 12 casos (92,3%). Quanto aos aspectos laboratoriais, o exame histológico feito em 12 pacientes, diagnosticando cromoblastomicose em 100% deles e a cultura isolou *Fonsecaea pedrosoi* em 9 casos (70%). O tratamento realizado em todos os pacientes, com algumas variações foi feito com 5 - fluorocitosina apresentando bons resultados evolutivamente. Constatou-se neste trabalho uma provável zona endêmica de cromoblastomicose na microrregião da baixada ocidental maranhense, até agora desconhecida.

Palavras-chaves: Cromoblastomicose. *Fonsecaea pedrosoi*. Estado do Maranhão.

A cromoblastomicose constitui uma micose subcutânea de aspecto polimorfo, acometendo a pele, tecido celular subcutâneo e, menos frequentemente a mucosa. Os trabalhadores rurais do sexo masculino, são as grandes vítimas desta moléstia, a qual interfere de maneira considerável em sua atividade ocupacional e capacidade de produção^{7 9}.

A doença foi estudada por diversos autores, daí receber várias denominações, tais como: dermatite verrucosa cromomycótica, pé musgoso, formigueiro, susina, blastomicose negra, doença de Pedroso, doença de Carrion e muitos outros. Os fungos comprovados como agentes etiológicos

desta micose incluem: *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Rhinochrysiella aquaspersa*, *Phialophora verrucosa*, *Cladosporium carrioni* e *Exophiala jeanselmei*, apresentando predileção por regiões de clima tropical subtropical e úmido, sendo encontrados na natureza, isolados do solo, do ar e dos vegetais^{7 15 16}.

A cromoblastomicose distribui-se geograficamente pelas zonas rurais dos países tropicais e subtropicais, provavelmente pela maior exposição destas populações ao agente infectante, principalmente através de ferimentos penetrantes nos membros inferiores. A distribuição mundial ocorre sob a forma de casos esporádicos em várias regiões, como: América Central, Antilhas, Sul dos Estados Unidos, Ilhas do Sul do Pacífico, América do Sul, Moçambique, Austrália e África do Sul^{7 13 15 23}.

O Brasil ocupa um lugar de destaque em relação à frequência de casos de cromoblastomicose, ocorrendo de forma endêmica em várias regiões,

Trabalho realizado no Departamento de Patologia, Universidade Federal do Maranhão, Hospital dos Servidores do Estado do Maranhão, São Luís, MA e Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Prof. Jackson Maurício Lopes Costa, Depto. de Patologia/UFMA. Pç. Madre Deus 02 (Anexo Hospital Geral), 65025-560 São Luís, MA.
Recebido para publicação em 20/08/91.

ressaltando os estados da região Amazônica, Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais como áreas de maior concentração de casos^{7 10 14 16}.

Dos agentes micóticos responsáveis pela cromoblastomicose no Brasil, *Fonsecaea pedrosoi* destaca-se na literatura como o grande causador da doença em nosso país^{7 9 11}. No Maranhão, apesar de não haver registros de casos na literatura, observa-se um número crescente de ocorrências, necessitando de inquérito mais aprofundado sobre a doença no Estado.

Portanto, partindo dessa realidade, pretende-se neste trabalho demonstrar o comportamento clínico, epidemiológico e evolutivo de 13 casos de cromoblastomicose, observados no serviço de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital dos Servidores do Estado do Maranhão, no período de novembro de 1988 a julho de 1991.

MATERIAL E MÉTODOS

Em um intervalo de tempo de 32 meses, foram acompanhados evolutivamente (ambulatório e enfermaria), 13 pacientes com cromoblastomicose, no Hospital dos Servidores do Estado do Maranhão. Para uma melhor análise dos mesmos foi feito um levantamento dos prontuários desde a primeira consulta ou internação à última avaliação, (julho/91).

Os dados colhidos dos prontuários destacavam: dados pessoais (idade, sexo, raça, naturalidade, procedência, profissão), tempo de doença, dados referentes às lesões (localização, aspecto, cor) e evolução clínica no decorrer da doença, correlacionando-a com a terapêutica empregada.

Para o diagnóstico laboratorial, foi feito uma biópsia com retirada de um fragmento do bordo ativo de uma lesão de cada paciente, sendo a amostra dividida em 2 partes, e estas armazenadas em recipientes contendo respectivamente, formol a 10% para o exame histopatológico e soro fisiológico a 0,9% para o exame micológico direto e cultura.

Exame histopatológico: o material obtido da biópsia era submetido a vários cortes de 5 micra de espessura, que em seguida eram corados pela hematoxilina-eosina e quando necessário pelo Giemsa e PAS e levados para observação em

microscópio óptico.

Exame micológico direto: um pequeno fragmento era tratado com KOH a 20% em lâmina para o exame ao microscópio óptico, observando-se a presença dos corpúsculos escleróticos, quando positivo.

Cultura: O semeio era feito em meio Agar-Saboroud + Cloranfenicol ou meio microbiótico agar (micoseel), esperando-se em média 2 semanas para obter crescimento das colônias, caracterizadas por serem aveludadas, negras ou violáceas de contornos nítidos. Realizou-se, ainda, o microcultivo segundo Ridell e col¹⁸.

RESULTADOS

Observou-se que a faixa etária predominantemente acometida foi a situada entre os 50 - 60 anos (46,1% dos casos), e o sexo masculino destacou-se em maior proporção. Dos 13 casos estudados, 12 eram naturais do Maranhão, sendo 10 (76,9%) procedentes da microrregião da baixada ocidental maranhense. Com relação à ocupação profissional, 12 (92,3%) eram lavradores e todos apresentavam como hábito comum o contato com a terra e vegetais. A Tabela 1 traz detalhes com relação aos dados pessoais dos pacientes envolvidos no estudo.

Quanto ao tempo de doença, verificou-se que 12 pacientes (92,3%) enquadravam-se entre 0 - 15 anos de evolução. Os membros inferiores foram acometidos em sua grande maioria (84,6%). No que diz respeito aos aspectos morfológicos das lesões, a forma verrucosa confluenta, foi observada em 100% dos casos, assim como a cor acastanhada das lesões também foi verificada em todos. Os dados acima estão apresentados na Tabela 2.

No que se refere aos exames laboratoriais constatou-se que: nos exames histopatológicos realizados, houve 100% de positividade para cromoblastomicose, apresentando os seguintes aspectos microscópicos: epiderme com hiperqueratose, hipergranulose, acantose, hiperplasia pseudo-epiteliomatosa e exocitose; derme com intenso infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, plasmócitos e histiócitos ao lado de gigantócitos, multinucleares que fagocitam corpúsculos acastanhados,

Tabela 1 - Características epidemiológicas dos 13 pacientes portadores de cromoblastomicose.

Paciente	Idade	Sexo	Raça	Naturalidade	Procedência	Profissão	Hábitos
FS	59	M	Branca	Maranhense	S. Bento (MA)	Lavrador	H1 H2 H3
MCMA	54	F	Branca	Maranhense	S.V.Ferrer(MA)	Lavadora	H1 H2
RIV	48	M	Parda	Cearense	S.Luís(MA)	Lavrador	H1 H2 H3
GAM	51	M	Negra	Maranhense	Bacuri(MA)	Lavrador	H1 H2
FNM	39	M	Parda	Maranhense	S.Luís(MA)	Carpinteiro	H1
JCB	67	M	Negra	Maranhense	Anajatuba(MA)	Lavrador	H1 H2 H3
ACC	51	M	Parda	Maranhense	Guimarães(MA)	Lavrador	H1 H2
HJR	65	M	Parda	Maranhense	Anajatuba(MA)	Lavrador	H1 H2 H3
CSC	57	M	Parda	Maranhense	Cururupu(MA)	Lavrador	H1 H2 H3
RNM	37	M	Parda	Maranhense	Itapecuru(MA)	Lavrador	H1 H2 H3
AC	55	M	Parda	Maranhense	Anajatuba(MA)	Lavrador	H1 H2 H3
FC	51	M	Branca	Maranhense	Sta.Helena(MA)	Lavrador	H1 H2 H3
HGM	39	F	Parda	Maranhense	Bacuri(MA)	Lavadora	H1 H2 H3

Chave de localização: Hábitos H1 - contato com a terra
H2 - andar descalço
H3 - microtraumatismo por funções habituais

arredondados, e refringentes com formação de microabscessos. O exame micológico direto feito em 12 dos pacientes, mostrou corpúsculos escleróticos ou fumagóides, redondos, de cor parda com paredes grossas e birrefringentes, isolados ou agrupados, em 10 casos. A cultura realizada com material obtido de 12 pacientes, apresentou crescimento de colônias enegrecidas ou oliváceas, aveludadas e planas com centro elevado, em 9 dos exames, tendo então a identificação de *Fonsecaea pedrosoi* e suas estruturas de frutificação (Cladoporim, Phialophora e Rhinocladiella) através do microcultivo.

O tratamento utilizado nos 13 pacientes foi a 5-fluorocitosina na dose de 100 a 150 mg/kg/peso/dia divididos em 4 tomadas diárias por um período médio de 6 meses. A anfotericina B foi associada

com a 5-fluorocitosina em 3 casos, não havendo resposta satisfatória, devido aos efeitos colaterais observados com esta associação.

Como terapêutica coadjuvante foi utilizada a exeresse cirúrgica em 5 pacientes (38,4% dos casos), tendo em vista haver resposta insatisfatória ao tratamento clínico, assim como nos pacientes portadores de lesões pequenas. Na avaliação final, julho de 1991, verificou-se os seguintes resultados: 1 paciente (7,6%) com cura clínica (lesões totalmente cicatrizadas) e laboratorial (biópsia realizada após 6 meses da cicatrização com exame direto, cultura e histopatológico negativos); 11 pacientes (84,6%) com quadro em involução e 1 paciente (7,6%) sem controle. A Tabela 3 e as Figuras 1 e 2 trazem detalhes do tratamento realizado e o aspecto clínico da lesão cromomycótica em nosso Estado.

Tabela 2 - Características clínicas das lesões observadas nos pacientes estudados.

Paciente	Localização da lesão Código I			Tempo de doença (anos)	Aspecto da lesão Código II			
	1	2	3		1	2	3	4
FS		1		5	1	2	3	4
MCMA		2		15	1	2	3	4
GAM		2		4	1	2	3	4
RJV		2		14			3	
FMN		2		1	1	2	3	
JCB		2		3	1	2	3	4
HJR		2		20			3	4
ACC		2		3	1	2	3	**
CSC		3		10	1	2	3	
RNM		2		10	1	2	3	4
AC		2		4	1	2	3	
FC		2		15			3	4
HGM		2		3			3	

Observação: todos os pacientes apresentaram lesões de cor acastanhada e não encontramos linfadenopatia associada.

Chave localização: (Código I) 1 - MMSS (membros superiores) 2 - MMII (membros inferiores) 3 - glúteo (Código II) 1 - pápula 2 - verrucosa nodosa 3 - verrucosa confluenta 4 - verrucosa ulcerada

DISCUSSÃO

Por ser considerada uma doença crônica pelos autores, com um tempo de evolução das lesões, em média, entre 10 e 20 anos, é de se esperar que os

pacientes acometidos pela cromomicose sejam adultos, com idade variável entre 30 e 50 anos, embora ocorressem variações como as observadas neste trabalho, em que 75% dos pacientes tinham idade superior a 50 anos e tempo de doença entre

Tabela 3 - Distribuição quanto ao tempo de doença dos 13 pacientes estudados correlacionados com o tratamento e evolução.

Total	Número de pacientes	Tempo de doença	Tratamento				Evolução		
							involução	cura	s/controle
13	(61,5%)	0 - 5 A	T1	T2	T3	(28,4%)	1	1	-
			T2 (42,4%)				3	-	-
			T2 T3 (14,2%)				1	-	-
			T1 T2 (14,25%)				2	-	-
			T1 T2 T3 (20,0%)				1	-	-
100%	(30,7%)	6 - 15 A	T2 (80,0%)				2	-	1
			T2 (100,0%)				1	-	-

Chave localização: Tratamento T1 - exérese cirúrgica
T2 - 5-Fluorocitosina
T3 - anfotericina B

0 e 5 anos^{7 12 20}.

A maioria dos casos ocorre em países de clima tropical e subtropical, predominando no Brasil^{9 10 12 13}. Os trabalhadores rurais são as grandes vítimas da doença, pois, tomando como exemplo os nossos casos, temos que 92,3% dos pacientes tinham como atividade principal a lavoura, sendo o sexo masculino predominante comparado ao sexo feminino, concordando com Lacaz⁷, quando este refere que os trabalhadores rurais do sexo masculino pagam o maior tributo à infecção.

O tipo de atividade desempenha o fator

preponderante na localização das lesões, pois observamos que em 84,6% dos nossos pacientes o comprometimento foi nos membros inferiores, havendo relatos de pequenos ferimentos por espinhos, madeiras, pedras, facilitando a penetração oportunística do fungo. Os nossos achados concordam com a maioria dos autores^{7 10 14 23}.

Segundo Tibiriçá²¹, os aspectos macroscópicos das lesões podem ser classificados como: verrucosa nodosa (verrugas isoladas), verrucosa confluyente e verrucosa ulcerosa ou úlceroverrucosa. Nos nossos casos pudemos notar o polimorfismo lesional com



Figura 1 - Paciente CSC, apresentado lesões verrugo confluyente ao nível da região glútea esquerda em forma de placa gigante. Esta localização é pouco freqüente na cromoblastomicose.

predominância da forma verrucosa confluyente. Chamou-nos a atenção a inexistência de adenopatias, o que concorda com a maioria dos autores^{8 14 18}, embora Romero e Trejos¹⁹ na Costa Rica, Fadder e McGinnis⁶ nos Estados Unidos e Silva²⁰ no Brasil tenham encontrado índices variáveis de adenopatias em seus pacientes.

Outro dado importante que merece atenção é que dos 13 pacientes estudados, somente 3 (23%) desenvolveram edema, e destes, apenas 2 eram do tipo elefantíase, justamente os pacientes que desenvolveram infecção secundária durante o curso de sua doença. Na tentativa de explicar a elefantíase de alguns casos, Silva²⁰ e Esteves cols⁵, referem a existência de um bloqueio linfático e de intensa proliferação fibrosa durante o curso da doença nestes pacientes.

A presença de 10 pacientes (76,9% da causuística) procedentes da microrregião da baixada ocidental maranhense, zona reconhecidamente endêmica de esquistossomose mansônica^{4 17}, faz-

nos pensar na existência de uma zona endêmica da doença em nosso Estado, a qual será estudada posteriormente em outro relato. Quanto à natureza dos agentes etiológicos encontrados, há preponderância do *Fonsecaea pedrosoi*, confirmando ser o fungo responsável pela maioria dos casos da doença no Brasil^{7 10 15}.

A abordagem terapêutica em doenças consideradas crônicas é sempre difícil para o clínico, pois, geralmente há necessidade de interações de drogas ou procedimentos^{12 3}. Utilizamos em nossos pacientes, como medicação base, a 5-fluorocitosina, que é considerada a droga de primeira escolha no tratamento da cromoblastomicose por *Fonsecaea pedrosoi*. Droga utilizada em primeira instância por Lopes e cols em 1969, quando obtiveram 2 casos de cura¹⁰. Também foram Lopes e cols os primeiros a registrarem o fenômeno de resistência à droga *in vivo* e *in vitro* de amostras isoladas de cinco doentes^{10 12}.

Observou-se que por ser um tratamento

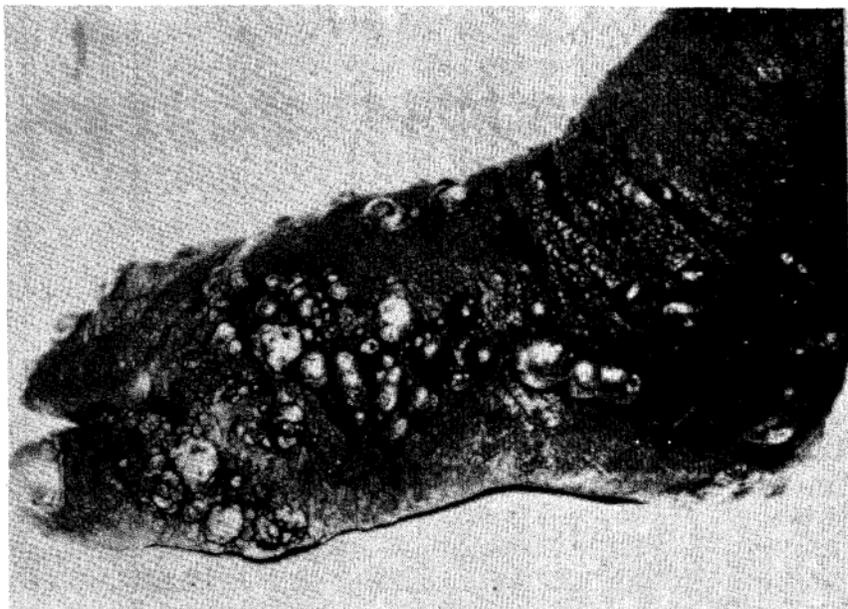


Figura 2 - Paciente ACC, apresentando edema no membro inferior com polimorfismo lesional, caracterizando-se por papulas, verrugas nodulares e verrugas confluentes.

prolongado e caro para os pacientes, pois a grande maioria é constituída de lavradores sem recursos, embora todo o tratamento tenha sido custeado pelo Hospital dos Servidores, tornou-se difícil o acompanhamento evolutivo dos pacientes, fato comum entre os autores^{1 8 11 22}.

A associação 5-fluorocitosina com anfotericina B não se mostrou eficaz, tendo em vista os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes. Testes *in vitro* realizados mostraram que anfotericina B é inócua para os fungos responsáveis pelas lesões da cromoblastomicose¹⁴. Quanto à exereses cirúrgica associada a 5-fluorocitosina, observou-se bons resultados, principalmente em lesões únicas e de pequeno diâmetro.

SUMMARY

The aim of this study was to observe the clinical and epidemiological behavior of chromoblastomycosis in the State of Maranhão. A retrospective and prospective study of 13 cases was performed at the infectious diseases

section of the Hospital dos Servidores do Estado do Maranhão, from November, 1988 to July, 1991. In the investigation a protocol record was used with a view to further analysis. A higher prevalence between 50 and 60 years of age (46.1%) and in male patients (92.3%) was noted. Twelve patients (92.3%) were from Maranhão State, and 10 of them (76.9%) came from the Western Microregion of the State of Maranhão. Regarding occupation, 92.3% were landworkers, and most of them presented the lesions on the lower limbs (84.6%) of a vegetant warty aspect, brown in color with itching.

Histopathological examination diagnosed chromomycosis in 100% of the cases. Culture was performed in 11 cases, and *Fonsecaea pedrosoi* isolated in 9 of them. Treatment with 5-fluorocytosine resulted in a good evolutive response. This study indicates the existence of a probable endemic area of chromomycosis in hinterland of Maranhão (Western Microregion) that hitherto was unknown.

Key-words: Chromoblastomycosis. *Fonsecaea pedrosoi*. State of Maranhão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borelli D. A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leishmaniasis. Reviews of Infectious Diseases 9:57-63, 1987.
2. Costa JML, Sampaio RN, Tada MS, Almeida EA,

- Veiga EP, Magalhães AV, Marsden PD. Furazolidone treatment of cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 79:274, 1985.
3. Costa JML. Estudo clínico epidemiológico de um surto epidêmico de leishmaniose tegumentar americana na região de Corte de Pedra, Valença-BA. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, 1986.
 4. Cutrim RNM. Aspectos clínico-epidemiológicos da esquistossomose mansoni em três localidades da baixada Ocidental Maranhense. Tese de Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, 1987.
 5. Esteves JA, Cabrita JD, Nobre GN. Micologia médica. Fundação Colouste Gulbenkian, 1980.
 6. Fader RC, McGinnis MR. Infections caused by dematiaceous fungi: Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis infectious disease. *Clinics of North America* 2, 1988.
 7. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC. Micologia médica. Fungos, actinomicetos e algas de interesse médico. Editora Sarvier, São Paulo, 1984.
 8. Lane CG. A cutaneous lesion caused by a new fungus (*Phialophora verrucosa*). *Journal Cutaneous Disease* 33:840-846, 1915.
 9. Londero AT, Ramos CD. Chromomycosis: a clinical and mycologic study of thirty-five cases observed in the hinterland of Rio Grande do Sul, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 25:132-135, 1976.
 10. Lopes CF, Alvarenga RJ, Cisalpino EO, Martinelli B, Santos PU, Armond S. Tratamento da cromomicose pela 5-fluorocitosina. Primeiros resultados. *O Hospital* 75:1335-1342, 1969.
 11. Lopes CF. Tratamento e cura da cromomicose pela 5-fluorocitosina. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 48:165-171, 1973.
 12. Lopes CF, Alvarenga RJ, Cisalpino EO, Resende MA, Oliveira LG. Six years experience in treatment of Chromomycosis with 5-fluorocytosine. *Internal Journal Dermatology* 17:414-418, 1978.
 13. Lopes CF. Recent developments in the therapy of chromoblastomycosis. *Bulletin of Panamerican Health Organization* 15:58-64, 1981.
 14. Mattêde MGS, Palhano Junior L, Coelho CC, Mattêde AF. Dermatite verrucosa cromoparasitária (cromomicose). Investigaçao de casos no Estado do Espírito Santo. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 65:70-74, 1990.
 15. McGinnis MR, Hilger EA. Infections Caused by black fungi. *Archives Dermatology* 123:1300-1302, 1987.
 16. Pereira Filho MJ. O pé musgoso de Thomas e a cromoblastomicose no Rio Grande do Sul e em Santa Catarina; Identificação dos fungos patogênicos no gênero *Phialophora*, Thaxter, 1915. Resultados terapêuticos. *Revista do Rio Grande do Sul* 32:66-101, 1949.
 17. Pellon AB, Teixeira I. Distribuição da esquistossomose no Brasil. Divisão de Organização Sanitária, 1950.
 18. Ridell GS, Laciow DM. Mycology for the clinical Laboratory. Reston. Reston Publications, 1979.
 19. Romero A, Trejos A. La cromoblastomycosis en Costa Rica. *Revista Biologia Tropical* 1:95-115, 1953.
 20. Silva NN. Cromoblastomicose no Rio Grande do Sul. Aspectos clínicos, micológico e experimental. *Anais Brasileiros Dermatologia Sifilografia* 24:113-145, 1949.
 21. Tibiriça POT. Anatomia patológica da dermatite verrucosa cromomicótica. Tese, Universidade de São Paulo, 1939.
 22. Trejos A. *Cladosporium carrionii* n. sp. and the problem of *Cladosporia* isolated from chromoblastomycosis. *Revista Biologia Tropical* 2:75-112, 1954.
 23. Vollum DI. Chromomycosis: a review. *British Journal of Dermatology* 96:454-458, 1977.