

## RELATO DE CASO

### ADIASPIROMICOSE HUMANA. RELATO DE UM CASO TRATADO COM CETOCONAZOL

**Ricardo Luiz M. Martins, Clarice G. F. Santos,  
Filomena Rita F.C. França e Mário A.P. Moraes**

*É descrito um caso de adiaspiromicose humana, da forma pulmonar disseminada, no qual se empregou o cetoconazol. O paciente, oriundo de Goianésia, GO, referia tosse produtiva, dispnéia e emagrecimento. Doente há dois meses, já fizera uso do esquema tríplice tuberculostático, devido a um radiograma do tórax ter acusado lesões sugestivas de tuberculose miliar. Esse tratamento não surtiu o efeito esperado, pelo que foi ele submetido a uma biópsia pulmonar a céu aberto. A medida permitiu o reconhecimento da natureza fúngica da doença. Passou-se, então, ao emprego do cetoconazol, quando o processo já completara três meses de evolução. Dois meses depois, foi o paciente novamente visto, para controle do tratamento: todas as manifestações respiratórias haviam cessado e um novo radiograma mostrou regressão completa das alterações pulmonares. Apesar disso, é discutida a eficácia do cetoconazol contra C. parvum var crescens, tendo-se em conta o fato de o microrganismo não se reproduzir no hospedeiro.*

*Palavras-chaves: Adiaspiromicose. Chrysosporium parvum var crescens. Emmonsia crescens. Micose pulmonar.*

A adiaspiromicose humana é uma doença fúngica, de localização quase sempre pulmonar, causada pela espécie *Emmonsia crescens*. A infecção, inicialmente descrita em pequenos mamíferos silvestres, é única entre as chamadas micoses sistêmicas, pois o agente não se multiplica nem se dissemina no organismo do hospedeiro.

Os conídios da forma miceliana do fungo, encontrada no solo, são os elementos infectantes. Quando inalados — medem de 2 a 4µm, tamanho que lhes permite alcançar os alvéolos pulmonares —, limitam-se apenas a crescer nos tecidos animais. Aumentando de volume, certamente por influência da temperatura corporal, transformam-se em estruturas redondas, de parede espessa — os adiaconídios —, que podem atingir 300µm ou mais de diâmetro.

O desenvolvimento dos adiaconídios é acompanhado de intensa resposta tecidual, que varia de necrótico-exsudativa, na fase inicial, a granulomatosa e fibrosante, depois de algumas semanas. Como essa reação é sempre focal, em torno dos adiaconídios, a gravidade da infecção depende do número de elementos infectantes contidos no inóculo aspirado.

Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF

Endereço para correspondência: Dr. Mário A.P. Moraes.  
Centro de Anatomia Patológica. Hospital Universitário de  
Brasília, SGAN 605, Módulo C, Via L2 Norte, 70840-050  
Brasília, DF

Recebido para publicação em 14/02/97.

No Brasil, há 17 casos descritos de adiaspiromicose pulmonar humana, provenientes dos Estados de Goiás (5 casos), São Paulo (4), Minas Gerais (3), Piauí (1), Bahia (1), Rio Grande do Sul (1) e Distrito Federal (1). Em um dos casos, não foi assinalada a origem. Esses 17 casos fazem parte dos 34 casos humanos da forma pulmonar referidos, até agora, em todo o mundo (Moraes MAP: dados inéditos).

#### RELATO DO CASO

VCN, sexo masculino, 35 anos, branco, lavrador, natural e procedente de Goianésia, GO. Em novembro de 1992, veio ao Hospital Universitário de Brasília (HUB), queixando-se de tosse produtiva, dispnéia e perda de peso — manifestações surgidas dois meses antes. Três semanas após o início da doença, procurou assistência médica local, principalmente para obter alívio da tosse persistente. Um radiograma dos pulmões, feito nessa ocasião, revelou infiltrado reticulonodular difuso, bilateral, sugestivo de tuberculose miliar. Em conseqüência, foi o paciente submetido ao esquema tríplice tuberculostático (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), durante quase um mês, sem melhora significativa.

Ao dar entrada no HUB, mostrava-se em regular estado geral, afebril, dispnéico, com tosse, expectoração e sudorese profusa. Referiu trabalhar no campo, plantando milho e arroz,

e ter contato com inseticidas. O produto de suas colheitas é armazenado em um silo de madeira, local infestado por ratos e exalando cheiro de mofo.

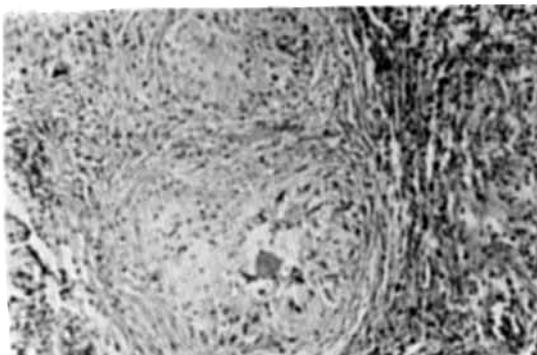
No ato da admissão, novo radiograma do tórax em nada diferiu do anterior, pelo que se decidiu manter o esquema triplice, instituído em Goianésia. Nos demais exames de entrada, havia a destacar: leucocitose ( $27.300/\text{mm}^3$ ), neutrofilia (72%) e VHS aumentada (55mm). A prova de função pulmonar apresentou os seguintes resultados — CVF: 3,16 litros (74% do predito); UEF1: 2,94 litros (85%) e FEF 25-75%: 4,09 litros (91%). Padrão restritivo leve.

Exames repetidos de escarro e lavado brônquico, para pesquisa de bacilos acidoresistentes e fungos, foram todos negativos. O mesmo aconteceu com os cultivos destinados ao mesmo fim. Negativo resultou também um teste de imunodifusão para o agente da paracoccidiodomicose.

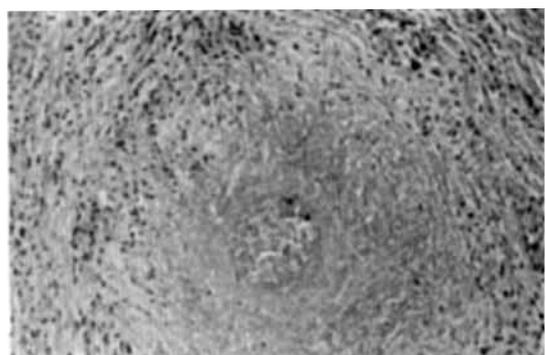
Aos trinta dias da admissão do paciente, como não houvesse melhora clínico-radiológica

importante, decidiu-se suspender o tratamento tuberculostático e praticar uma biópsia pulmonar a céu aberto. Durante o ato cirúrgico, observaram-se numerosas lesões nodulares, com alguns milímetros de diâmetro, na superfície do pulmão. O exame microscópico revelou a presença, no interior dessas lesões — granulomas em vários estádios evolutivos —, de alguns corpúsculos redondos, volumosos, com parede espessa e laminada, que foram identificados como adiaconídios (Figuras 1 e 2).

Firmado o diagnóstico de adiaspiromicose, optou-se pela administração do cetoconazol, (200mg, de 12 em 12 horas), apesar do conceito já estabelecido de ser a adiaspiromicose uma doença autocurável. O paciente recebeu alta do hospital e, dois meses depois, ao retornar para controle do tratamento estava completamente assintomático. Aumentara de peso e todas as alterações pulmonares haviam desaparecido, como se constatou por meio de novo radiograma.



*Figura 1 - Lesão tardia; granuloma contendo no centro adiaconídio em degeneração. 100x.*



*Figura 2 - Lesão inicial; extensa área de necrose circundada por macrófagos, dispostos em esboço de paliçada. 100x.*

## DISCUSSÃO

Este é o 18º caso brasileiro de adiaspiromicose pulmonar. A forma extrapulmonar nunca foi referida no Brasil.

Apesar do baixo número de casos registrados até agora — a adiaspiromicose humana é uma doença rara —, já se sabe que a infecção, dependendo da quantidade de adiaconídios evoluindo nos pulmões, varia em intensidade, desde formas clínicas inaparentes, descobertas

por acaso, até formas graves e, mesmo, fatais. Por suas manifestações e desenvolvimento, o presente caso pode ser classificado como de intensidade moderada.

Cada adiaconídio, ao crescer, desperta ao seu redor uma reação inflamatória focal, podendo haver coalescência de dois ou mais focos. Essa fusão dá origem a lesões maiores e é vista, principalmente, em formas disseminadas.

Como a reação é localizada e não há germinação nem multiplicação do fungo no hospedeiro, as formas clínicas severas resultam da inalação de miríades de conídios. Originam-se elas de exposições graves ao agente, ocorridas, certamente, em ambiente fechado. Uma exposição assim pode ser única, devida a um inóculo maciço, ou cumulativa, formada por inóculos pequenos, mas repetidos a intervalos mais ou menos constantes.

A evolução dos conídios nos alvéolos pulmonares é rápida; em questão de semanas, como demonstrado experimentalmente<sup>2</sup>, atingem eles 150µm ou mais de diâmetro. Depois disso, no homem, entram em degeneração e morrem, provavelmente em consequência da própria reação tecidual que induzem. Por esse motivo, não foi possível, até hoje, cultivar-se o fungo a partir de material humano. É que a maior parte dos adiaconídios já estaria inviável ao tempo da biópsia pulmonar, dois a três meses, em geral, após o aparecimento das manifestações clínicas.

A morte dos adiaconídios determina a regressão das lesões, que se torna completa ao fim de mais algumas semanas. Processos demorados seriam devidos a mais de um inóculo. O declínio natural das lesões faz com que a adiaspiromicose seja tida como doença autolimitante, isto é, de resolução espontânea, mesmo quando há manifestações sérias. Pelas razões mencionadas — remissão espontânea das lesões e demora de alguns meses até a confirmação do diagnóstico —, é difícil avaliar-se a eficácia de qualquer agente terapêutico no tratamento da adiaspiromicose.

O cetoconazol é um inibidor da biossíntese dos esteróis, principalmente do ergosterol, o mais importante esterol encontrado na membrana celular do fungo. A ação dele e de outros derivados imidazólicos sobre as duas variedades de *C. parvum var crescens* foi estudada *in vitro* por Otcenasek e Ditrich<sup>1</sup>. Embora tenham concluído que os imidazólicos testados eram altamente efetivos contra o fungo, não puderam eles, por razões de ordem técnica, determinar a concentração fungicida mínima contra a

chamada fase adiaspórica das duas variedades da espécie, justamente a atividade de maior interesse no caso. Não havendo germinação dos conídios no hospedeiro, resta verificar se esses agentes têm realmente ação letal sobre os adiaconídios.

## SUMMARY

*A case of human disseminated pulmonary adiaspiromycosis is reported. The patient, from Goianesia, GO, was admitted to the Brasilia University Hospital, in November 1992, with wet cough, dyspnea and weight loss — manifestations that had appeared two months before. Prior to admission, he had been treated for a suspected miliary tuberculosis, because a chest roentgenogram had shown a diffuse reticulonodular infiltrate in both lungs. This therapy brought no improvement to the patient status. An open chest biopsy was then performed, and the microscopic examination of the lung tissue revealed the fungal nature of the disease. Ketoconazole, 400mg/day, was started and the patient discharged from the hospital. He was seen again two months later: the respiratory manifestations had disappeared and a new chest roentgenogram showed complete resolution of the pulmonary lesions. The usefulness of ketoconazole is, however, questioned, since, as there is no multiplication of the fungus in the host organism — adiaspiromycosis is believed to be, usually, a self-healing disease —, the efficacy of this imidazole derivative against the agent in animal tissues remains to be confirmed.*

*Key-works: Adiaspiromycosis. Chrysosporium parvum var crescens. Emmonsia crescens. Pulmonary mycosis.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otcenasek M, Ditrich O. Comparative susceptibility of the agents of adiaspiromycosis to imidazole derivatives *in vitro*. *Sabouraudia* 21:239-242, 1983.
2. Slais J. Histopathological changes and the genesis of adiaspiromycomas in mice infected intraperitoneally with *Emmonsia crescens* Emmons et Jellison, 1960. *Folia parasitologica (Praha)* 23:373-381, 1976.