

Relato de Caso

Complexo primário da paracoccidioidomicose e hipereosinofilia*

Primary complex of paracoccidioidomycosis and hypereosinophilia

Roberto Martinez, Maria Janete Moya

Resumo

A infecção primária por *Paracoccidioides brasiliensis* é observada raramente. Um paciente masculino de 28 anos de idade apresentou febre, sintomas respiratórios e indisposição durante três meses. Exames radiológicos evidenciaram infiltrado pulmonar apical bilateral, pleurite à direita e linfadenomegalia hilar. O paciente apresentava leucocitose, intensa eosinofilia e títulos crescentes de anticorpos séricos anti-*P. brasiliensis*. Até onde sabemos, este é o primeiro relato do complexo primário da paracoccidioidomicose, associado com hipereosinofilia, apresentado por um adulto previamente hígido.

Descritores: Paracoccidioidomicose; Eosinofilia; Pneumopatias fúngicas.

Abstract

Primary infection with *Paracoccidioides brasiliensis* has rarely been observed. A 28-year-old male patient presented with a three-month history of fever, respiratory symptoms and malaise. Chest X-rays revealed bilateral apical infiltrates, right pleuritis and hilar lymphadenomegaly. The patient presented with leukocytosis, severe eosinophilia and increasing titers of anti-*P. brasiliensis* antibodies in serum. To our knowledge, this is the first report of the primary pulmonary lymph node complex of paracoccidioidomycosis accompanied by hypereosinophilia and affecting a previously healthy adult.

Keywords: Paracoccidioidomycosis; Eosinophilia; Lung diseases, fungal.

Introdução

A infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* é adquirida por via respiratória em áreas endêmicas da América do Sul. Na maioria dos indivíduos, regride espontaneamente, deixando uma lesão pulmonar e/ou linfática cicatricial onde o fungo pode permanecer latente.⁽¹⁾ Alguns dos infectados evoluem para doença autolimitada (forma regressiva da paracoccidioidomicose), que é pouco conhecida, ou para doença generalizada, que envolve predominantemente o sistema linfático, o sistema monocítico-macrofágico e a pele (forma aguda ou subaguda). Em adultos com mais de 30 anos de idade, admite-se que a reativação de focos latentes de *P. brasiliensis* resulte em lesão pulmonar, da mucosa orofaríngea e de outros tecidos (forma crônica).⁽²⁾

A pneumopatia da forma crônica é uma doença progressiva que, em exames radiográficos, aparece tipicamente como um infiltrado intersticial retículo-micronodular difuso e bilateral.⁽³⁾ A lesão pulmonar aguda em outras formas de paracoccidioidomicose é menos caracterizada, quer por ser incomum na forma aguda ou subaguda, quer pela escassez de casos de forma regressiva ou de infecção sintomática.^(3,4)

O complexo primário resultante da infecção por *P. brasiliensis* foi raramente observado em crianças^(5,6) ou em adultos imunossuprimidos.⁽⁷⁾ Um jovem adulto, que apresentou lesão pulmonar, adenomegalia hilar e hipereosinofilia como manifestações da fase inicial dessa infecção fúngica, tem o caso relatado a seguir.

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Roberto Martinez. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica, Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel 55 16 3602-2468. E-mail: rmartine@fmrp.usp.br

Suporte financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 19/8/2009. Aprovado, após revisão, em 16/11/2009.

Relato de caso

Homem, 28 anos de idade, branco, médico, residente em Ribeirão Preto (SP), tinha febre diária entre 37,5°C e 38,5°C por 3 meses. Apresentava também intensa tosse não produtiva, dor torácica na região infraescapular à direita, inapetência e mal-estar. Recebeu anti-inflamatório não hormonal durante 10 dias, obtendo a atenuação dos sintomas. Com a interrupção da medicação, a febre retornou, juntamente com cefaleia, tosse com expectoração amarelada e indisposição. Recebeu amoxicilina/clavulanato, e a expectoração diminuiu, persistindo tosse seca, hiporexia, desânimo, fraqueza, sudorese noturna e febre irregular, a qual havia se intensificado nos últimos dias. O peso corporal havia diminuindo em cerca de 4 kg.

O paciente trabalhava em um hospital de Ribeirão Preto e fazia plantões em São José do Rio Pardo (SP), para onde viajava semanalmente. Negava ter viajado para outras regiões e não tinha tido exposição a pombos, morcegos, matas ou doentes com tuberculose. Negava tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, alergias ou outras doenças prévias.

No exame físico, o paciente estava eupneico e tinha discreta redução do murmúrio vesicular no terço superior do hemitórax direito, sem ruídos adventícios. Havia um aumento em linfonodo submandibular direito, com 2 cm de diâmetro, móvel e pouco doloroso. Fígado não palpável. Baço percutível e não palpável. FC = 68 bpm e pressão arterial = 120/80 mmHg.

Uma radiografia de tórax, feita dois meses após o início dos sintomas, mostrava velamento pulmonar apical bilateral e discreto aumento do linfonodo hilar esquerdo (Figura 1). A TC de tórax mostrou condensação do terço superior de ambos os pulmões (Figura 2), aumento do linfonodo do hilo pulmonar esquerdo e pleurite à direita (Figura 3). A radiografia dos seios da face foi normal. A ultrassonografia de abdômen revelou esplenomegalia discreta. A broncoscopia mostrou árvore brônquica normal.

Os resultados dos exames laboratoriais foram os seguintes: hemoglobina, 13,9 g/dL; hematócrito, 41,8%; leucócitos, 18.900/μL; neutrófilos, 5.103/μL; eosinófilos, 11.321/μL; basófilos, 170/μL; linfócitos, 1.777/μL; monócitos, 529/μL; proteína C reativa, 6,9 mg/dL; exames relativos às funções hepática e renal, normais; exame parasitológico de fezes, negativo; anticorpos anti-HIV, negativo; baciloscopia e cultura para *M. tuberculosis* em escarro (cinco amostras) e no lavado broncoalveolar, negativos; exame direto e cultura para fungos no escarro

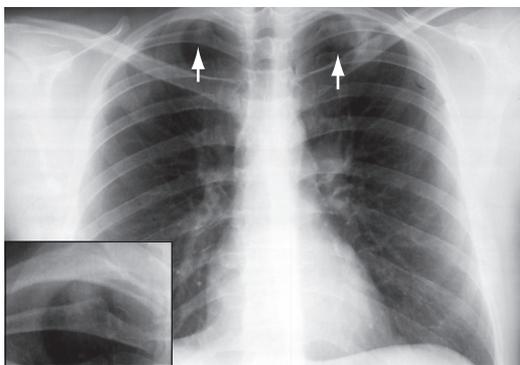


Figura 1 – Radiografia de tórax após dois meses do início dos sintomas. Condensação em ambos os ápices pulmonares e aumento discreto do linfonodo do hilo esquerdo. O inserto mostra a lesão no ápice direito.

(duas amostras) e no lavado broncoalveolar, negativos. A contraímunoelctroforese para anticorpos séricos antifúngicos mostrou os seguintes títulos: paracoccidioomicose, 1:64; histoplasmose, 1:16; e aspergilose, 1:8.

Tendo sido feito o diagnóstico de paracoccidioomicose, o paciente foi tratado com itraconazol (200 mg/dia). Após 7 dias de terapia, já havia redução da febre e da tosse. No 50º dia de terapia com itraconazol, o paciente estava assintomático, tinha recuperado 3 kg de peso corporal, e o exame físico era normal. Uma radiografia de tórax feita nesse dia mostrou pulmões sem velamentos e normalidade dos hilos pulmonares. O número de eosinófilos circulantes persistiu elevado até o início do tratamento e, então, tornou-se normal (376/μL). Inversamente, o título de anticorpos séricos anti-*P. brasiliensis* aumentou para 1:512. A cura foi consolidada com itraconazol (100 mg/dia) até completar quatro meses de terapia.



Figura 2 – TC de tórax. Condensação no terço superior de ambos os pulmões.

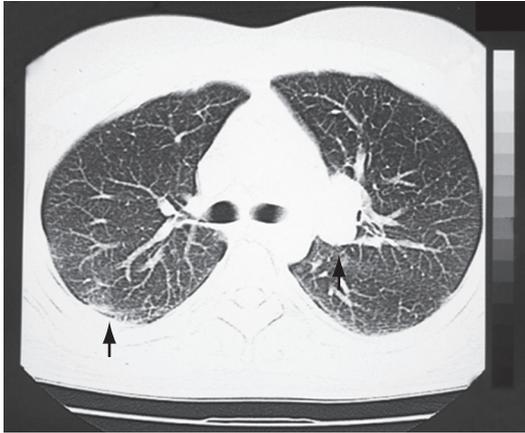


Figura 3 - TC de tórax. Condensação periférica com envolvimento pleural à direita e linfonodo aumentado no hilo esquerdo.

Discussão

O foco pleuropulmonar e a adenomegalia satélite apresentados pelo paciente caracterizam o complexo primário da infecção por *P. brasiliensis*. O envolvimento desse fungo foi evidenciado pela detecção de anticorpos séricos em títulos significativos para paracoccidiodomicose, havendo uma reação cruzada com antígenos de *Histoplasma capsulatum* e de *Aspergillus fumigatus*. A elevação acentuada do título de anticorpos anti-*P. brasiliensis* na segunda amostra de sangue confirmou o diagnóstico de paracoccidiodomicose. Houve resposta imediata à terapia com itraconazol, e a cura clínica e radiológica foi obtida em poucas semanas de terapia. Até onde sabemos, este é o primeiro relato de complexo primário da infecção por *P. brasiliensis* em um adulto imunocompetente, o qual também apresentava hipereosinofilia.

Estudos com a aplicação intradérmica de paracoccidiodina em amostras populacionais do Brasil sugerem que *P. brasiliensis* causa comumente uma infecção inaparente e não progressiva.⁽⁸⁾ Essa infecção subclínica foi demonstrada pelo achado casual de lesões residuais do fungo em necropsias de pacientes cuja morte fora motivada por outras doenças.⁽¹⁾ O encontro de paracoccidiodomas em alguns poucos pacientes adultos, geralmente assintomáticos, também evidencia a infecção fúngica que não evolui para a doença aberta.⁽⁹⁾ A reativação da infecção primária por *P. brasiliensis*, em pulmão e em linfonodo mediastinal, foi comprovada no pulmão de um adulto com carcinoma nesse órgão.⁽⁷⁾ O complexo primário sintomático da infecção por *P. brasiliensis* foi observado em uma criança com 9 anos de idade, que tinha consolidações alveolares nos

pulmões e alargamento hilar após vários meses de sintomas respiratórios.⁽⁵⁾ Outra criança com 6 anos de idade e contato frequente com o ambiente rural teve febre elevada, discreto infiltrado intersticial pulmonar bilateral e acentuada linfadenomegalia hilar.⁽⁶⁾ Evoluiu nas semanas seguintes para doença fúngica disseminada, levando à suposição de que os achados iniciais representavam o complexo primário da infecção por *P. brasiliensis*.

No caso aqui relatado, o foco primário localizou-se nos terços superiores e nos ápices dos pulmões, atingindo a pleura, o que levou o paciente a receber medicação anti-inflamatória para controlar a dor torácica. Além da infecção primária, a lesão pulmonar aguda da paracoccidiodomicose é também raramente observada nas formas regressiva,⁽¹⁰⁾ aguda ou subaguda.^(3,4) Diferentemente da pneumopatia da forma crônica, nas formas temporalmente mais relacionadas com a infecção fúngica, o comprometimento pulmonar é heterogêneo quanto ao tipo e à localização. Uma revisão sobre paracoccidiodomicose infantojuvenil incluiu pacientes com consolidação alveolar, infiltrado intersticial, micronódulos, nódulos e derrame pleural.⁽¹¹⁾ Um adulto apresentou corticopleurite,⁽¹⁾ e um jovem tinha consolidação pulmonar bilateral e empiema, detectando-se *P. brasiliensis* nesse material.⁽³⁾ A lesão aguda da paracoccidiodomicose pode localizar-se no ápice, na região peri-hilar, na região justapleural e na base dos pulmões, ou ainda ter aspecto disseminado.^(3,11) Por outro lado, *P. brasiliensis* foi isolado da secreção respiratória de pacientes com a forma aguda ou subaguda da micose, sem haver lesão aparente na radiografia de tórax.⁽¹²⁾ Isso sugere a existência de focos pulmonares primários de pequeno tamanho, não perceptíveis na radiografia simples.

A pneumonia eosinofílica é observada em infecções parasitárias, fúngicas e bacterianas, associando-se também com doenças de hipersensibilidade, sarcoidose e outras doenças menos comuns.⁽¹³⁾ Entre as infecções fúngicas sistêmicas, é mais conhecida a eosinofilia de certas formas de aspergilose e de coccidiodomicose. No caso relatado, não foi possível avaliar a participação de eosinófilos nas lesões pulmonares e caracterizá-lo como pneumonia eosinofílica; porém, o paciente apresentou uma eosinofilia periférica acentuada e persistente por algumas semanas. Eosinofilia discreta a moderada é encontrada em muitos doentes com a forma crônica da paracoccidiodomicose. Em crianças com a doença aguda ou subaguda, 61% e 76%, respectivamente, apresentavam contagens supe-

riores a 500 eosinófilos/ μL de sangue.^(14,15) A hipereosinofilia eventualmente ocorre na paracoccidiodomicose aguda ou subaguda, tanto em crianças,^(6,14) como em jovens adultos.⁽¹⁶⁾ De 7 crianças com mais de 5.000 eosinófilos/ μL de sangue, 3 apresentaram condensação pulmonar ou infiltrado peri-hilar na radiografia de tórax,⁽¹⁴⁾ possivelmente correspondendo a lesões iniciais no pulmão de pacientes com paracoccidiodomicose disseminada. A hipereosinofilia nessa doença foi atribuída a níveis elevados de citocinas, particularmente IL-5, que se associam com a resposta imunológica celular tipo Th2 e com lesões disseminadas.^(13,16) No caso ora relatado, a adenomegalia cervical incipiente e a esplenomegalia sugerem a disseminação extrapulmonar de *P. brasiliensis* e a possível progressão para a forma aguda da micose. É interessante que a hipereosinofilia tenha regredido rapidamente com a terapia antifúngica, tal como verificado em casos semelhantes.⁽¹⁶⁾

Casos com lesões iniciais por *P. brasiliensis* são indicadores da ecoepidemiologia da paracoccidiodomicose. A aquisição dessa infecção pelo paciente ocorreu provavelmente no trajeto entre as cidades de Ribeirão Preto e São José do Rio Pardo, ambas situadas em regiões onde a micose é hiperendêmica. O ar e a poeira ao longo de rodovias podem conter conídios do fungo, propiciando a infecção na exposição repetida, tal como sucede com motoristas profissionais e operadores de máquinas agrícolas.⁽²⁾

Concluindo, a paracoccidiodomicose deve ser incluída no diagnóstico diferencial de infecções pulmonares agudas associadas com hipereosinofilia em crianças e adultos jovens de regiões endêmicas. Lesões pulmonares nesses pacientes, mesmo não típicas, podem corresponder à infecção primária por *P. brasiliensis*. Considerando-se a dificuldade de isolar o agente nessa fase inicial, uma triagem sorológica com antígenos fúngicos pode ser útil para estabelecer o diagnóstico.

Referências

1. Negroni R. Pathogenesis. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. Paracoccidiodomycosis. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 203-12.
2. Martinez R. Paracoccidiodomicose. In: Sidrim JJC, Rocha MFG, editors. Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 204-21.
3. Londero AT. Paracoccidiodomicose. Patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. J Pneumol. 1986;12(1):41-57.
4. Restrepo A, Benard G, de Castro CC, Agudelo CA, Tobón AM. Pulmonary paracoccidiodomycosis. Semin Respir Crit Care Med. 2008;29(2):182-97.
5. Ramos CD, Londero AT, Gal MC. Pulmonary paracoccidiodomycosis in a nine year old girl. Mycopathologia. 1981;74(1):15-8.
6. Campos EP, Bertioli CJ, Barbosa KS. Linfonodo pulmonar na paracoccidiodomicose aguda infantil (relato de um caso). Rev Soc Bras Med Trop. 1992;25(3):195-200.
7. Severo LC, Geyer GR, Londero AT, Porto NS, Rizzon CFC. The primary pulmonary lymph node complex in paracoccidiodomycosis. Mycopathologia. 1979;67(2):115-8.
8. Fava S di C, Netto CF. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidiodin sensitivity in Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1998;40(3):155-64.
9. dos Santos JW, Michel GT, Londero AT. Paracoccidiodoma: case record and review. Mycopathologia. 1997;137(2):83-5.
10. López R, Restrepo A. Spontaneous regression of pulmonary paracoccidiodomycosis. Report of a case. Mycopathologia. 1983;83(3):187-9.
11. Londero AT, Melo IS. Paracoccidiodomycosis in childhood. A critical review. Mycopathologia. 1983;82(1):49-55.
12. Restrepo A, Trujillo M, Gomez I. Inapparent lung involvement in patients with the subacute juvenile type of paracoccidiodomycosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1989;31(1):18-22.
13. Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. J Bras Pneumol. 2009;35(6):561-73.
14. Gonçalves AJR, Terra GMF, Rozenbaum R, Nogueira SA, Abreu TF, Caiubi MJ, et al. A eosinofilia na paracoccidiodomicose infantil. Arq Bras Med. 1999;73(1/2):13-21.
15. Pereira RM, Bucarety F, Barison Ede M, Hessel G, Tresoldi AT. Paracoccidiodomycosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2004;46(3):127-31.
16. Shikanai-Yasuda MA, Higaki Y, Uip DE, Mori NS, Del Negro G, Melo NT, et al. Comprometimento da medula óssea e eosinofilia na paracoccidiodomicose. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1992;34(2):85-90.

Sobre os autores

Roberto Martinez

Professor Associado. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Maria Janete Moya

Médica Supervisora. Divisão de Moléstias Infecciosas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.