

Paracoccidioidomicose: freqüência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares*

"Paracoccidioidomycosis: Frequency, Morphology, and Pathogenesis of Tegumentary Lesions"

Silvio Alencar Marques¹

Daniela Barros Cortez²

Joel Carlos Lastória³

Rosângela M. Pires de Camargo⁴

Mariângela E. Alencar Marques⁵

Resumo: FUNDAMENTOS – Paracoccidioidomicose é micose sistêmica de alta prevalência no Brasil. As lesões orocutâneas são de importância para o diagnóstico e acompanhamento clínico.

OBJETIVO - Quantificar e qualificar a presença de lesões cutâneas em pacientes com paracoccidioidomicose e correlacionar com forma clínica e gravidade dos casos.

MÉTODOS - Realizou-se estudo clínico observacional de série de casos, classificados segundo a forma clínica, localização topográfica e morfologia da lesão quando presente.

RESULTADOS - Foram estudados 152 pacientes classificados como forma crônica do adulto (87,5%) ou como forma aguda-subaguda, tipo juvenil (12,5%). Lesão cutânea foi identificada em 61,2% dos pacientes. Não houve correlação estatística entre presença de lesão e forma clínica ($p=1,000$) ou entre presença de lesão e gravidade clínica ($p=0,5607$). Houve correlação entre presença de lesão mucosa e a forma clínica crônica do adulto ($p<0,001$). As lesões localizaram-se no segmento cefálico (47,6%), tronco (14,9%), membro superior (14,9%), membro inferior (21,7%) e região genital (0,7%). As lesões ulceradas (42,8%) e as de padrão infiltrativo (26,6% dos casos), foram predominantes.

CONCLUSÃO - A freqüência de lesões cutâneas e padrão morfológico são úteis ao diagnóstico da paracoccidioidomicose. É incomum a presença de lesão da mucosa oral na forma aguda-subaguda, tipo juvenil.

Palavras-chave: Epidemiologia; Manifestações cutâneas; Membrana mucosa; Micoses; Paracoccidioidomicose

Abstract: BACKGROUND - Paracoccidioidomycosis is a highly prevalent systemic mycosis in Brazil. The oral and cutaneous lesions are useful for diagnostic proposals and clinical follow-up.

OBJECTIVE - To quantify and qualify skin lesions associated to active paracoccidioidomycosis and to correlate them with the clinical form and severity of cases.

METHODS - An observational clinical study of cases was performed. Patients were classified according to the clinical form, topographic distribution and morphology of skin lesions.

RESULTS - A total of 152 patients classified as chronic form (adult type) (87.5%) or acute-subacute form (juvenile type) (12.5%) were studied. Skin lesion was diagnosed in 61.2% of patients. There was no statistical correlation between presence of skin lesion and clinical form ($p=1.000$), nor between skin lesion and severity of disease ($p=0.5607$). There was statistical correlation between mucosal lesion and adult patients ($p < 0.001$). The lesions were on the cephalic segment (47.6%), trunk (14.9%), upper limbs (14.9%), lower limbs (21.7%) and genital region (0.7%). The ulcerated lesions (42.8%) and infiltrative (26.6%) lesions prevailed.

CONCLUSION - The frequency of skin lesions and their morphology are useful for diagnosis of paracoccidioidomycosis. Oral lesions in the acute-subacute form (juvenile type) are not common.

Keywords: Epidemiology; Mucous membrane; Mycosis; Paracoccidioidomycosis; Skin manifestations

Recebido em 16.03.2007.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 17.06.2007.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Professor livre-docente. Departamento de Dermatologia e Radioterapia. Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

² Médica assistente. Serviço Público Municipal – Botucatu (SP), Brasil.

³ Professor-assistente doutor. Departamento de Dermatologia e Radioterapia. Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

⁴ Bióloga. Laboratório de Micologia. Departamento de Dermatologia e Radioterapia. Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

⁵ Professora-assistente Doutora. Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Paracoccidioidomicose (PCM) é enfermidade infecciosa, de evolução aguda a crônica, autóctone do continente americano. É causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo que exibe dimorfismo térmico e que na forma miceliana, à temperatura ambiente, habita o solo de áreas endêmicas.^{1,2} Sob temperatura de 35-37°C assume a forma leveduriforme e corresponde à forma parasitária no tecido do hospedeiro.

Inúmeras evidências indicam que a principal fonte de infecção é inalatória com subsequente desenvolvimento de foco e complexo primário pulmonar.^{3,4} Na dependência de fatores ligados ao volume do inóculo, virulência do agente e capacidade de resposta imune do hospedeiro, o complexo pulmonar pode ser eliminado, evoluir para doença progressiva ou para estado de equilíbrio agente-hospedeiro, o denominado foco quiescente com fungos viáveis.⁴ É possível a ocorrência transitória de disseminação linfo-hematogênica do fungo, bem como a instalação de focos quiescentes metastáticos em diferentes órgãos e sistemas.⁴

A presença de lesões orocutâneas (tegumentares) específicas é de grande importância, tanto pela frequência com que ocorrem quanto por seu valor diagnóstico e significado clínico. Raros, porém, são os estudos que quantificaram e qualificaram as lesões cutâneas ou tegumentares na PCM. Londero & Melo⁵ detectaram lesões cutâneas em 30% de pacientes jovens, com menos de 14 anos de idade e portadores de PCM forma juvenil. Robledo *et al.*⁶ identificaram lesões em 31,2% de 144 pacientes, independente da forma clínica. Marques,⁷ em estudo de 166 pacientes, detectou a presença de lesões cutâneas em 54,2% deles. Esses estudos corresponderam à análise retrospectiva de prontuários, produto do registro de achados de diferentes observadores ao longo do tempo, portanto sujeito a viés de aferição.

Com o objetivo de quantificar e qualificar prospectivamente as lesões cutâneas diagnosticadas em pacientes de PCM e correlacionar esses achados com a forma clínica e a gravidade dos casos, desenhou-se o presente estudo.

CASUÍSTICA

Realizou-se estudo clínico observacional de série de casos confirmados de paracoccidioidomicose, cujo objetivo era detectar a presença ou não de lesões cutâneas e mucosas específicas, suas localizações, características clínicas e possíveis correlações com perfil clínico e demográfico dos casos.

O diagnóstico de certeza de paracoccidioidomicose foi comprovado pela identificação do *P. bra-*

siliensis em exame direto ou histopatológico. Foram considerados apenas os casos em atividade clínica e tratamento no serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (FMB-Unesp).

Ressalte-se que o encaminhamento de casos de PCM para serviço de dermatologia pode gerar viés de seleção, pois é de prever predominância no encaminhamento de casos com lesão orocutânea para esses serviços. Os casos foram estudados de forma prospectiva, segundo protocolo padronizado, no período de janeiro de 1992 a dezembro de 2004, e registrados dados demográficos, de forma clínica,⁸ de gravidade,⁹ e quanto à presença, ou não, de lesões tegumentares.

Além da avaliação dermatológica, os casos foram rotineiramente submetidos aos exames otorinolaringológico e radiológico, à biópsia, à reação intradérmica de paracoccidioidina, às reações sorológicas e a outras investigações clínicas e de imagem, se pertinentes.

O teste exato de Fisher foi utilizado para análise de correlação entre presença de lesão cutânea e forma clínica, entre presença de lesão mucosa e forma clínica, e entre presença de lesão cutânea e gravidade clínica. O nível de significância adotado foi inferior a 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

O total de 152 pacientes de paracoccidioidomicose foi observado no período ($nT = 152$); 85,5% deles eram do sexo masculino (130); a média de idade foi de 44,5 anos (DP de 11,7); a distribuição por faixas etárias mostrou maior concentração dos casos entre 41 e 60 anos (59,8%); apenas 10,5% dos casos situavam-se entre zero e 30 anos (Gráfico 1); 103 pacientes eram virgens de terapêutica (67,7%), os demais correspondiam a pacientes em recaída clínica.

Do total de casos, 87,5% ($nFC = 133$) apresentava a forma clínica crônica do adulto, e apenas 12,5% (19), a forma clínica aguda-subaguda, tipo juvenil (Gráfico 2).

Segundo os critérios de gravidade utilizados,⁹ 43,4% (66) dos pacientes apresentavam quadro clínico considerado moderado; 25,6% (39), quadro considerado leve; 25,6% (39), grave; e em 5,2% (oito) dos pacientes não foi possível classificação de certeza (Gráfico 3).

A frequência de pacientes com lesões cutâneas isoladas ou associadas às lesões de mucosa foi expressiva, presente em 61,2% do total de casos (93). Pacientes apenas com lesões cutâneas (associadas à lesão pulmonar ou outra) somaram 32,9%

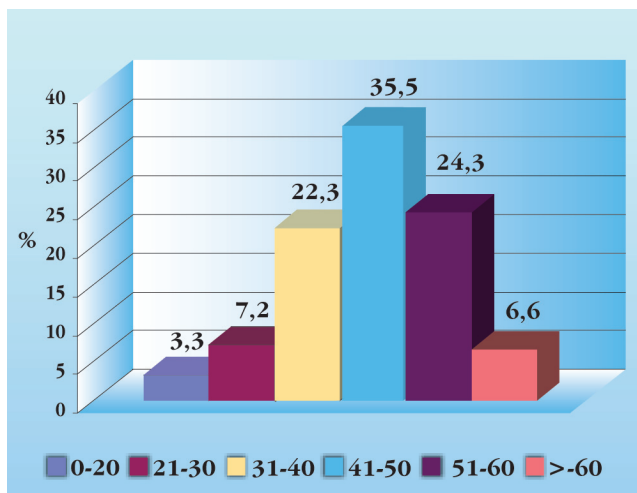


GRÁFICO 1: Distribuição dos casos de PCM ($n_T=152$) segundo faixa etária

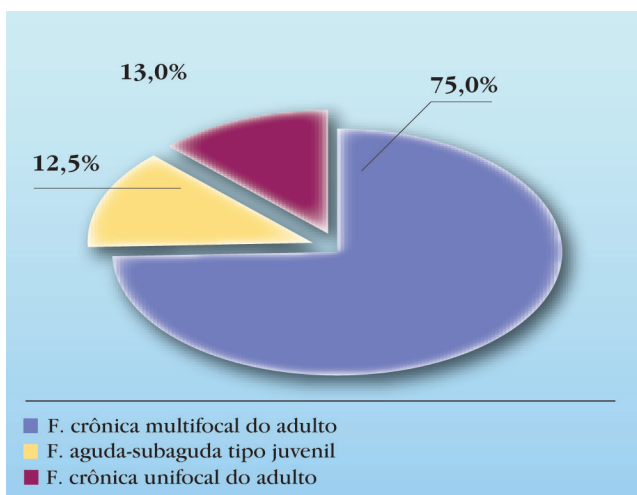


GRÁFICO 2: Distribuição dos casos de PCM ($n_T=152$) segundo a forma clínica

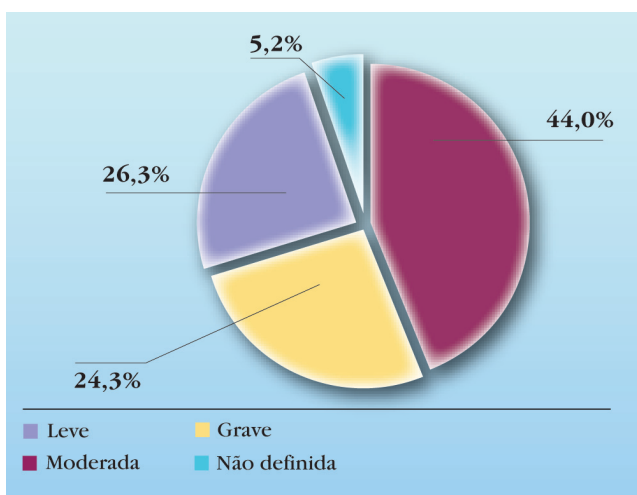


GRÁFICO 3: Distribuição dos casos de PCM ($n_T=152$) segundo a gravidade clínica

dos casos (50). A frequência de pacientes com lesões mucosas (oral ou extra-oral), isoladas ou associadas às lesões cutâneas e de envolvimento sistêmico foi de 58,5% (89). Em 9,2% dos pacientes da amostra estudada não havia presença de lesão cutânea ou mucosa.

As lesões cutâneas distribuíram-se por 147 localizações topográficas ($n_L = 147$), dada a possibilidade de mais de uma localização topográfica por paciente, e acometeram o segmento cefálico em 47,6% dos casos, o tronco em 14,9%, os membros superiores em 14,9%, os membros inferiores em 21,7% e a região genital em 0,7% dos casos (Gráfico 4).

Segundo o padrão morfológico das lesões cutâneas ($n_{PM} = 149$), dada a possibilidade da presença de diferentes morfologias no mesmo paciente, a distribuição observada correspondeu a lesões ulceradas e suas variantes, presentes em 42,8% do total, padrão infiltrativo em 26,6%, padrão papulo-nodular-tumoral em 21,3%, padrão vegetante e vegetante-verrucoso em 7,3%, e lesão tipo abscesso em 2% das observações (Figuras 1-6).

Identificou-se lesão cutânea em 60,1% (80) dos 133 pacientes com forma crônica (tipo adulto) da PCM e em 63,1% (12) nos 19 com forma clínica de padrão agudo-subagudo (tipo juvenil) ($p=1,000$). Não houve diferença entre presença de lesões cutâneas e gravidade clínica dos casos ($p=0,5607$). A presença de lesão de mucosa, oral ou extra-oral, foi tipicamente observada nos pacientes com forma crônica do adulto ($n_{FC} = 133$), sendo encontrada em 65,4% (87), mas só constatada em um (5,2%) dos 19 com forma aguda-subaguda, tipo juvenil ($p<0,05$).

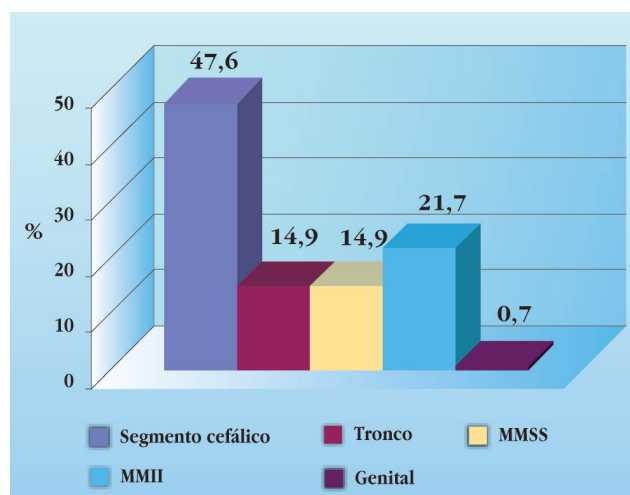


GRÁFICO 4: Distribuição dos casos de PCM com lesões cutâneas ($n_L=147$) segundo a localização topográfica das lesões

DISCUSSÃO

A lesão cutânea na paracoccidioidomicose tem origem da disseminação hematogênica do fungo, de lesão contígua preexistente ou, muito raramente, de inoculação do fungo diretamente na pele.^{4,10} Lesões originárias de disseminação hematogênica são predominantes e, em geral, múltiplas. Essas, de início em igual estágio evolutivo, com morfologia tipo papulopustulosa ou acneiforme, posteriormente evoluem para ulceradas ou ulcerovegetantes. Quando isoladas ou em pequeno número, as lesões tendem a ser de padrão vegetante ou vegetante- verrucoso e não exsudativas, como que a indicar melhor padrão de resposta imune do hospedeiro ou antigüidade da lesão. As que se originam por contigüidade à lesão preexistente ocorrem associadas às lesões mucosas vizinhas, associadas a gânglio abscedido ou a partir de osteomielite específica. Não é incomum que lesão mucosa do lábio inferior ou da mucosa jugal progrida para a região cutânea perioral. Menos freqüente é a evolução de lesão labial superior para a pele supralabial. Ao contrário do observado na tuberculose tipo escrofuloderma, a lesão ganglionar da paracoccidioidomicose ao fistularizar não cicatriza espontaneamente, permanecendo secretante, infiltrando a pele e ao regredir produz lesão residual inestética. Lesão cutânea seguindo-se a lesão óssea contígua é evento raro, mas pode ocorrer, até após biópsia de lesão óssea suspeita.

Primoinfecção cutânea é de ocorrência excepcional na PCM.¹⁰ Para ser assim considerada, há critérios estabelecidos para o conjunto das micoses sistêmicas: a lesão deve corresponder ao local de trauma prévio; o período de incubação sugerido é de uma a três semanas; deve haver adenopatia regional e ser demonstrada a ausência de acometimento pulmonar primário.^{11,12} Parâmetros adicionais seriam a positividade ao teste intradérmico de paracoccidioidina e a negatividade da reação sorológica específica.¹²

A freqüência, o número e a morfologia clínica das lesões cutâneas na paracoccidioidomicose são conseqüência da interação agente/hospedeiro. Quando ocorre predomínio da resposta do hospedeiro, o padrão histopatológico observado é de infiltrado inflamatório granulomatoso compacto, organização da resposta e raros fungos, e o padrão clínico correspondente é o infiltrativo e mesmo sarcoídico. Pacientes com história de longa duração oferecem oportunidade para que lesões sucessivas se instalem e se modifiquem com o tempo. A morfologia da lesão pode depender do local em que ocorre a lesão cutânea, sendo característico o padrão de úlcera de bordos calosos, quando da



FIGURA 1: Paracoccidioidomicose. Lesão ulcerovegetante-verrucosa comprometendo o leito ungueal do hálux

localização plantar. À exceção do padrão de úlcera rasa, com granulação fina e pontilhado hemorrágico (“estomatite moriforme de Aguiar Pupo”), não há quadro cutâneo patognomônico da paracoccidioidomicose. Porém, há conjunto de características que sugerem o diagnóstico, por exemplo: as úlceras tendem a ser “limpas”, não infectadas; o fundo apresenta-se granuloso fino, com pontilhado hemorrágico (semelhante ao observado nas mucosas). Também é possível a formação de granulação grosseira no leito da úlcera, dando origem às

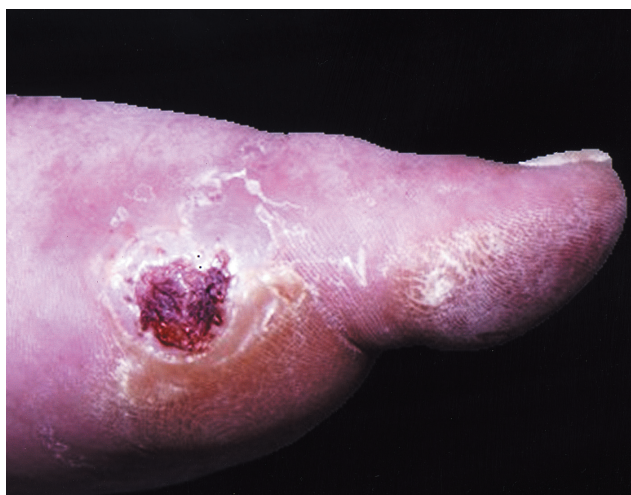


FIGURA 2: Paracoccidioidomicose. Lesão ulcerada rasa, recoberta por crosta hemática e com borda parcialmente hiperqueratósica (calosa), na face medial do pé esquerdo

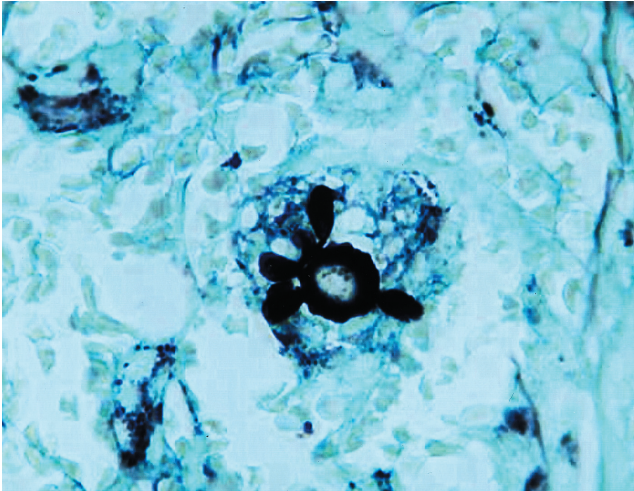


FIGURA 3: Paracoccidioidomicose. Infiltrado crônico granulomatoso com estrutura fúngica em gemulação. Correspondente à lesão da Figura 6 (Coloração pela prata. 400x)

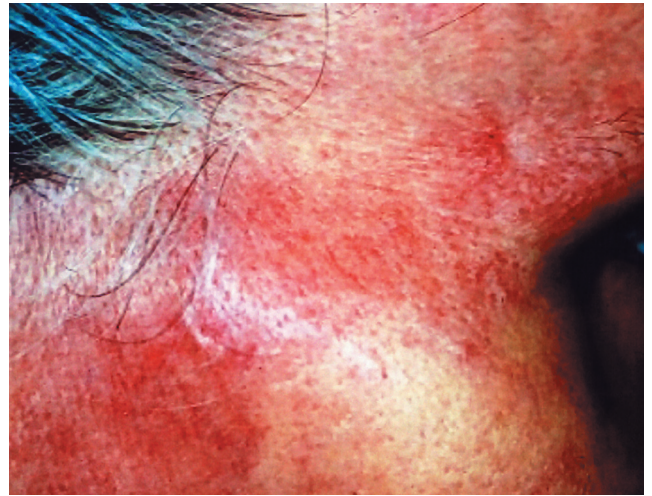


FIGURA 5: Paracoccidioidomicose. Lesão infiltrada, sarcóidica, comprometendo regiões peri-orbital e pré-auricular

lesões ulcerovegetantes. As lesões ulceradas tendem a apresentar bordas infiltradas, eritemato-violáceas e de formato irregular e assimétrico.¹⁴ Outro exemplo é o das lesões de padrão papulopustuloso ou acneiforme, presentes na doença disseminada, sugerindo disseminação hematogênica franca e imunodeficiência, e que se prestam ao diagnóstico diferencial com a histoplasmose e a criptococose cutâneas.^{7,13}

Chama a atenção, no presente trabalho, a alta frequência de lesões cutâneas isoladas ou associadas às lesões mucosas (61,2%). Duas interpretações

são possíveis e não necessariamente excludentes: a referência de casos de paracoccidioidomicose a serviços de dermatologia pode estar associada à lógica de presença de lesão cutânea ou cutâneo-mucosa, portanto o acúmulo de casos com essas características estaria sujeito a viés de seleção. Ou, ainda, a alta frequência de lesões cutâneas detectadas seria decorrente do método utilizado neste trabalho, de exame dermatológico sistemático de todos os casos por único pesquisador, que pode ter identificado e registrado lesões que poderiam passar despercebidas em exames de rotina. De qualquer forma, os



FIGURA 4: Paracoccidioidomicose. Lesão infiltrada eritemato-acastanhada comprometendo pavilhão auricular direito



FIGURA 6: Paracoccidioidomicose. Lesão nodulotumoral, normocrômica, cística à palpação. Abscesso específico na região palpebral inferior

números aqui observados excedem o de trabalhos anteriores.

Como já descrito,⁷ evidenciou-se a maior frequência de lesões cutâneas no segmento cefálico, particularmente na face, mas há que ter em mente a possibilidade de lesão no couro cabeludo, pavilhão auricular e lesão ocular, incluindo o globo ocular e não apenas as pálpebras. Lesões localizadas no tronco e em membros superiores e inferiores ocorreram com frequências semelhantes (Gráfico 4). Lesões no tronco e em membros superiores invariavelmente ocorreram no contexto de lesões disseminadas múltiplas, exceto raros eventos de lesão palmar hiperkeratósica isolada ou periungueal isolada, de difícil diagnóstico. As lesões localizadas nas regiões distais dos membros inferiores não são raras e particularmente nos pés podem passar despercebidas ou até mesmo ser confundidas com lesões neoplásicas ou infecciosas de diferentes etiologias. Sugere-se como rotina a realização de investigação radiológica de metatarsos e pododáctilos adjacentes às lesões de paracoccidiodomicose de localização interdigital ou à úlcera de bordos calosos simulando mal perfurante plantar. A ocor-

rência de lesões genitais foi rara, de padrão inespecífico e associada à lesão a distância. As lesões cutâneas foram igualmente frequentes, tanto na forma aguda-subaguda quanto na forma crônica da doença, 60,1% e 63,0%, respectivamente, mas ressalte-se a baixa frequência de lesões mucosas (5,2%) quando o paciente apresentava a forma aguda-subaguda da PCM.

CONCLUSÃO

A localização cutâneo-mucosa da paracoccidiodomicose é frequente e especialmente útil para o clínico, devido ao fácil acesso para biópsia e confirmação diagnóstica, além de auxiliar na interpretação da gravidade do caso e indicar evolução para cura ou persistência da atividade. O segmento cefálico é o mais comumente acometido, e as lesões de padrão ulcerado são também predominantes. As lesões cutâneas não são patognômicas, mas apresentam conjunto de características úteis para o diagnóstico. Ressalte-se a baixa prevalência de lesões mucosas nos pacientes com a forma aguda-subaguda (tipo juvenil) da paracoccidiodomicose. □

AGRADECIMENTOS:

Ao professor de estatística José Eduardo Corrente, do grupo de apoio à pesquisa (GAP), da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, pela análise estatística do trabalho. À fotógrafa Eliete Correia Soares, do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, pela documentação dos casos apresentados.

REFERÊNCIAS

1. Marques, AS. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2003;78:135-50.
2. Theodoro RC, Candeias JMG, Araújo Jr JP, et al. Molecular detection of *Paracoccidioides brasiliensis* in soil. *Med Mycol.* 2005;43:725-9.
3. Wänke B, Londero AT. Epidemiology and paracoccidioidomycosis infection. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. *Paracoccidioidomycosis.* Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 109-17.
4. Montenegro MR, Franco M. Pathology. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. *Paracoccidioidomycosis.* Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 131- 50.
5. Londero AT, Melo IS. Paracoccidioidomycosis in childhood. A critical review. *Mycopathologia.* 1983;82:49-55.
6. Robledo MA, Arango M, Restrepo A. Polimorfismo de las lesiones cutáneas en la paracoccidioidomycosis. *Rev Arg Micol.* 1992;15:166.
7. Marques SA. Cutaneous lesions. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. *Paracoccidioidomycosis.* Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 259-66.
8. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1987;20:129-32.
9. Mendes RP. The gamut of clinical manifestations. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. *Paracoccidioidomycosis.* Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 233-58.
10. Castro RM, Cucé LC, Fava-Netto C. Paracoccidioidomicose: Inoculação acidental "in animanobile". *Relato de um caso. Med Cut Ibero Lat.-Amer.* 1975; 4: 289-282.
11. Wilson JW, Smith CE, Plunkett DA. Primary cutaneous coccidioidomycosis: the criteria for diagnosis. *Calif Med.* 1953;79:233-9.
12. Albornoz MB, Fuenmayor F. Paracoccidioidomicose cutânea. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1983;25:82-6.
13. Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycosis associated with AIDS in the Third World. *Med Mycol.* 2000;38 Suppl 1: 269-79.
14. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Micoses Profundas.* In: Sampaio SAP, Rivitti EA, editores. *Dermatologia.* 2 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p.535-44.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:
Silvio Alencar Marques
Departamento de Dermatologia e Radioterapia,
Faculdade de Medicina de Botucatu.
18618 000 - Botucatu - SP
Tel./Fax: (14) 38824922
E-mail: smarques@fmb.unesp.br