

## PARACOCCIDIOIDOMICOSE EVIDENCIANDO COMPROMETIMENTO MEDULAR TRATADA COM SUCESSO POR FLUCONAZOL

LEANDRO PAJUABA DE MOURA\*, CESAR NORONHA RAFFIN\*\*, GILDA M.B. DEL NEGRO\*\*\*, MARCELO SIMÃO FERREIRA\*\*\*\*

---

RESUMO - O envolvimento do sistema nervoso central na paracoccidiodomicose tem sido raramente descrito na literatura e sua frequência varia de 9,99% a 27,27%, manifestando-se basicamente sob duas formas clínicas: meningea e pseudotumoral (abscessos, granulomas, nódulos ou cistos). O *Paracoccidioides brasiliensis* incide principalmente nos hemisférios cerebrais, podendo acometer ainda cerebelo, ponte, bulbo, meninges cerebrais e raquidianas, sendo excepcional o comprometimento do parênquima medular. Os autores apresentam o caso de um paciente com paracoccidiodomicose com evidências clínicas de comprometimento medular, comprovada por exames complementares indiretos pouco invasivos. Destacam a resposta terapêutica inédita a novo agente antifúngico bistriazólico, o fluconazol, pela primeira vez utilizado nesta forma de apresentação clínica da doença. Salientam a raridade do comprometimento medular, o diagnóstico através de propedêutica não cirúrgica e a excelente resposta a este novo tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: paracoccidiodomicose, medula espinhal, fluconazol.

### Paracoccidiodomycosis evidencing spinal cord involvement successfully treated by fluconazole

SUMMARY - The involvement of central nervous system in paracoccidiodomycosis has rarely been described, with an incidence rate varying from 9.99% to 27.27%. There are two basic forms of clinical presentation: meningeal and tumor-like (abscesses, granulomas, nodules, and cysts). The *Paracoccidioides brasiliensis* is preferentially described in cerebral hemispheres, cerebellum, medulla oblonga and meninges, and exceptionally in the spinal cord. The authors present a case of paracoccidiodomycosis which diagnosis was achieved by microscopic examination of material from oral lesions and specific serology. The patient presented clinical signs of spinal cord involvement confirmed by lesions found in magnetic resonance imaging. They emphasize the inedit therapeutic response to a new antifungal agent (fluconazole) used for the first time in this kind of clinical manifestation, and the excellent prognosis when diagnosis is promptly made.

KEY-WORDS: paracoccidiodomycosis, spinal cord, fluconazole.

---

A paracoccidiodomicose é infecção sistêmica causada por fungo dimórfico, o *Paracoccidioides brasiliensis* (P. brasiliensis). Sua ocorrência é comum em zonas rurais da América Latina e no Brasil, onde sua prevalência é maior, a micose incide mais comumente na região sudeste, em particular, nos Estados de São Paulo e Minas Gerais<sup>3,14</sup>. Adquire-se a infecção, na grande maioria das vezes, por inalação do fungo presente na natureza ou, mais raramente, por implantação traumática cutânea ou mucosa. A micose se traduz clinicamente pelo comprometimento primário do aparelho respiratório, observado predominantemente nas formas da moléstia em

---

\* Neurologista, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Uberlândia (UFU); \*\*Professor Titular de Neurologia, Departamento de Clínica Cirúrgica, UFU; \*\*\*Micologista responsável pela sorologia em Micologia, Laboratório de Investigação Médica 53 (LIM-53), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Chefe: Prof.: Dr. Carlos da Silva Lacaz); \*\*\*\*Professor Titular, Departamento de Clínica Médica (Doenças Infecciosas e Parasitárias), UFU. Aceite: 8-julho-1993.

adultos<sup>14</sup>, por lesões cutâneas e mucosas e pelo enfartamento ganglionar localizado ou generalizado. O acometimento do sistema nervoso central (SNC), cuja frequência varia de 9,99%<sup>25</sup> a 27,27%<sup>2</sup>, pode exteriorizar-se basicamente sob duas formas clínicas: meníngea e pseudotumoral<sup>17,21</sup>, podendo esta apresentar-se como abscessos, granulomas, nódulos ou cistos<sup>11</sup>. O envolvimento do SNC, sempre secundário a foco localizado em geral na mucosa bucofaringea ou nos pulmões<sup>21</sup>, é menos raro do que se acredita<sup>18</sup>, devido ao fato de frequentemente não haver: a) apresentação clínica (formas neurológicas assintomáticas); b) exame neurológico especializado e investigação rotineira do SNC por tomografia axial computadorizada ou ressonância magnética (RMI); c) estudo sistematizado do SNC em necrópsias<sup>2</sup>. O *P. brasiliensis* incide principalmente nos hemisférios cerebrais (granulomas solitários ou múltiplos)<sup>24-26</sup>, podendo acometer ainda cerebelo, ponte, bulbo, meninges cerebrais e raquidianas, sendo excepcionalmente descrito no parênquima de medula espinhal<sup>4,9,13,21,22,24</sup>.

Na maioria, os casos de comprometimento medular relatados em literatura foram achados cirúrgicos ocasionais ou de necrópsia, fato justificável apenas quando esta localização é isolada<sup>24</sup>, sendo habitual a presença do fungo em outros locais do organismo. Este fato auxilia o diagnóstico etiológico da micose nesta rara localização<sup>2,21</sup>. Registramos um caso com evidências de localização medular.

## RELATO DE CASO

JBC, masculino, 57 anos, faiodérmico, casado, natural de Coromandel (MG) e residente em zona rural do município de São Félix do Araguaia (MT), foi internado no Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia em 5-março-1991 com história de 20 dias antes ter iniciado a apresentar parestesias em membro inferior (MI) direito (D) evoluindo para o MI esquerdo (E) seguidas por paraparesia progressiva, assimétrica e ascendente; cinco dias após, apresentou quadro sucessivo de retenção urinária, obstipação intestinal e perda total da deambulação. Relatava emagrecimento de 12 kg no período de um mês. Em antecedentes patológicos referia "doença pulmonar" há oito anos, tratada em outro serviço e "abscesso" em região parotídea E há um ano. Relatava ainda lesões nos lábios e orofaringe há um mês. O exame físico geral revelou: paciente em regular estado geral, extremamente emagrecido, observando-se na comissura labial D lesão ulcerada finamente granulosa, friável, dolorosa (Figura 1) e ulceração de fundo granuloso fino, com pontilhado hemorrágico entremeadada a minúsculas máculas amareladas no palato mole. O exame neurológico mostrou paraplegia espástica grau zero<sup>8</sup> e hiperreflexia profunda nos MMII, sinal de Babinski bilateral, reflexos cutâneos-abdominais abolidos, anartrestesia, apaltesia e hipoestesia tátil a nível de T10. Estabelecida a impressão diagnóstica de mielite transversa e paracoccidiodomicose, esta confirmada pelo isolamento do fungo das lesões orais (Figura 2). Exames complementares - Líquido



Figura 1. Caso JBC. Lesões ulceradas finamente granulosas, friáveis, com pontilhado hemorrágico, acometendo comissura labial direita.

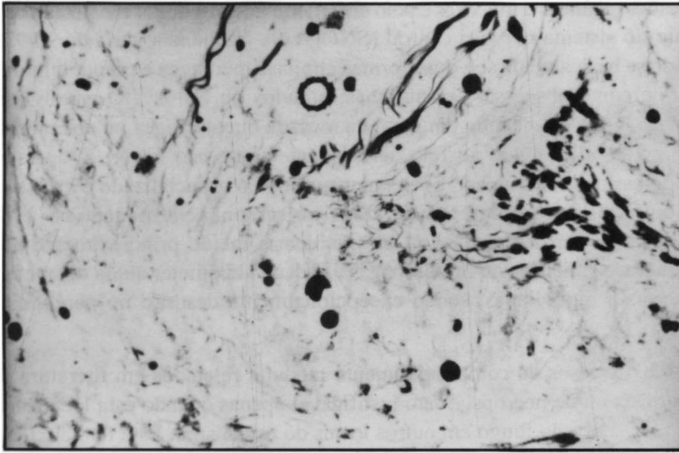


Figura 2. Caso JBC. Histopatologia da lesão descrita na Figura 1, mostrando o *Paracoccidioides brasiliensis*, corado pela prata (método de Gomori-Grocott, 500X).

cefalorraqueano (LCR): incolor, límpido; glicose 58 mg/dL, proteínas 45 mg/dL, reações de Nonne e Pandy negativas; células/mm<sup>3</sup> 0, hemácias/mm<sup>3</sup> 0; pesquisa direta de fungos e cultura para fungos, negativas; pesquisa de células neoplásicas, negativa. Soro: VDRL, FTA-Abs, anti-HIV, não reativos; eletroforese de proteínas (g/dL): proteínas totais 6,8, albumina 2,94, alfa-1 0,35, alfa-2 1,87, beta 0,98, gama 1,53; mucoproteínas 6,7 mg/dL. Escarro: pesquisa de BAAR negativa. Eletrocardiograma: ritmo sinusal, perturbado por raras extra-sístoles ventriculares isoladas, alterações primárias da repolarização ventricular em parede ântero-lateral, QTc prolongado (retardo da sístole elétrica). Ultrassonografia abdominal normal. Radiografia de tórax: discretas áreas de condensação heterogênea em regiões peri-hilares e no lobo superior do pulmão D. Mielografia: normal. RMI da coluna dorsal (Figura 3): medula espinhal apresentando imagem em seu interior de hipersinal em T2 que se prolonga aos segmentos de D3 a D11; estas alterações da intensidade de sinal da medula são compatíveis com lesão isquêmica ou inflamatória. Histopatológico (lesões orais): reação inflamatória intensa no tecido conjuntivo, tipo crônica-específica, rica em células gigantes tipo Langhans; dentro e fora das células gigantes, observa-se a presença de fungos com morfologia compatível à do *P. brasiliensis* (Figura 2). Reações para *P. brasiliensis* - Soro: fixação de complemento pelo micrométodo, positiva; imunodifusão em gel de ágar, positiva; reação de precipitação, positiva; contra-imunoeletroforese, positiva (1:32). LCR: imunodifusão radial, negativa; fixação de complemento, negativa.

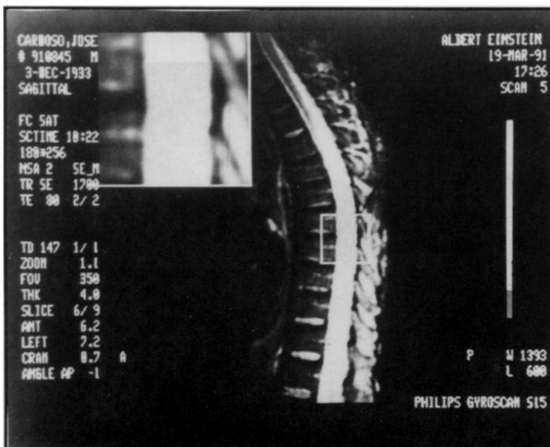


Figura 3. Ressonância magnética de coluna dorsal apresentando, no interior da medula espinhal, imagem de hipersinal em T2 que se prolonga aos segmentos de D3 a D11, compatíveis com lesão isquêmica ou inflamatória.

**Evolução** - Iniciado uso de fluconazol via oral na dose de 400 mg (1<sup>o</sup> dia) e 200 mg/dia como manutenção. Após quatro dias houve discreta melhora da parestesia em região torácica e abdominal, persistindo os sintomas motores e esfinterianos. No 14<sup>o</sup> dia apresentava dores intensas nos MMII, tipo "choque", que foram minimizadas com o uso de amitriptilina. No 2<sup>o</sup> mês houve melhora da motricidade, persistindo os sintomas esfinterianos. No 4<sup>o</sup> mês de tratamento, reiniciou a deambulação com apoio e obteve controle de esfíncter vesical, sendo retirada definitivamente a sonda vesical. No 7<sup>o</sup> mês deambulava com dificuldade, sem apoio. No 11<sup>o</sup> mês apresentava deambulação praticamente normal, persistindo hiperreflexia e sinal de Babinski, com controle irregular de esfíncter anal.

## COMENTÁRIOS

A paracoccidiodomicose medular, como já citado, é extremamente rara, existindo apenas cinco casos publicados na literatura mundial, comprovados mediante cirurgia e isolamento do fungo ao exame histopatológico, sendo interessante destacar a resposta inadequada a este tipo de abordagem, mesmo quando seguida pelo tratamento anti-fúngico convencional<sup>4,13,21-24</sup>. Vários autores relatam casos com provável comprometimento do parênquima medular sem comprovação etiológica, num total de sete casos, alguns deles com recuperação após tratamento clínico<sup>6,7,17,26</sup>.

A topografia medular diagnosticada clinicamente e comprovada pela RMI de coluna dorsal (Figura 3), denota o avanço dos recursos propedêuticos não invasivos e demonstra que a abordagem cirúrgica não pode mais ser considerada procedimento diagnóstico como preconizado outrora<sup>24</sup>, estando atualmente contra-indicada por vários autores<sup>21</sup>.

É descrita, atualmente, a presença do fungo em vários territórios do SNC, sem exteriorização clínica, sendo sugerida na literatura a investigação neurorradiológica de todos os portadores de paracoccidiodomicose indiscriminadamente<sup>2,22</sup>.

Os dados fornecidos pelo exame de rotina do LCR em casos de paracoccidiodomicose do SNC, como a pleocitose com predomínio linfomononuclear, hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia, são de baixa sensibilidade e especificidade<sup>16,24,26,28</sup>, o que é confirmado neste relato pela normalidade do exame de rotina do LCR. O resultado negativo da pesquisa do fungo no LCR, observado neste paciente, é comprovado na literatura, pela raridade do seu achado tanto à pesquisa direta<sup>19,26</sup> quanto à cultura<sup>26</sup> não constituindo, portanto, elemento para a exclusão diagnóstica<sup>10</sup>.

Quanto aos achados imunológicos no LCR, Lacaz e col<sup>17</sup> concluíram pela não especificidade destas reações para o SNC, referindo ainda que sua positividade pode ocorrer no indivíduo sem lesões fúngicas no SNC desde que a barreira hematoliquórica (BHL) esteja alterada, permitindo a passagem de anticorpos sanguíneos. Tais conclusões devem ser atualmente questionadas, visto que hoje se consegue diagnosticar os casos neurológicos assintomáticos por métodos de neuroimagem não existentes na época.

Finalmente, optou-se pelo tratamento com fluconazol pelas suas propriedades antifúngicas comprovadas sobre o *P. brasiliensis*<sup>12,29,30</sup> e maior especificidade contra o citocromo P-450 dos fungos com consequente menor toxicidade quando comparado ao ketoconazol<sup>15</sup>, além da facilidade de administração por via oral e da elevada concentração atingida no SNC (50 a 60% da concentração sérica no LCR de indivíduos com a BHL íntegra e cerca de 70 a 90% em pacientes com a BHL alterada)<sup>29,30</sup>.

Destaca-se ainda, o modo de instalação da paraplegia e o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento (26 dias no caso apresentado), fatores decisivos no prognóstico destes pacientes<sup>27</sup>. As fortes dores nos MMII, surgidas no início do tratamento, foram interpretadas por nós como possível reação inflamatória exacerbada pela morte do fungo. Esta já havia sido anteriormente questionada por Morato-Fernandes e col<sup>22</sup>, analogamente ao que ocorreria na neurocisticercose frente ao albendazol. Contrariamente ao proposto por tais autores, o uso do corticosteróide neste paciente foi evitado pela possibilidade de disseminação do fungo, que possui comportamento diverso do *Cysticercus cellulosae* na presença deste medicamento<sup>15,20</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Aun RA. Blastomicose do cerebelo: forma tumoral. Arq Hosp Santa Casa S Paulo 1957, 3: 63-70.
2. Azevedo AP. Lesões do sistema nervoso central na doença de Lutz (blastomicose brasileira). O Hospital 1949, 36: 465-487.
3. Barbosa W, Daher RR. Blastomicose sul-americana/Paracoccidiodomicose. In: Veronesi R. Doenças infecciosas e parasitárias. Ed 8. Rio: Guanabara Koogan 1991, p 634-646.
4. Braga FM, Okamura M. Blastomicose medular (apresentação de um caso cirúrgico). Seara Méd-Neurocir (São Paulo) 1973, 1: 435-441.

5. Bucy PC, Oberhill HR. Intradural spinal granulomas. *J Neurosurg* 1950, 7: 1-12.
6. Canelas HM, Lima FP, Bittencourt JMT, Araújo RP, Anghinah A. Blastomicose do sistema nervoso. *Arq Neuropsiquiatr* 1951, 9: 203-222.
7. Cunha JCP, Magaldi C, Barros C. Localização nervosa da blastomicose sul-americana. *Rev Bras Med* 1955, 12: 3-13.
8. De Jong R. *The neurologic examination*. Ed 4. New York: Harper & Row 1979, p 338.
9. Del Negro G, Albuquerque FJM, Campos EP. Localização nervosa da blastomicose sul-americana: revisão de literatura e registro de dois casos. *Rev Hosp Clínicas* 1954, 9: 64-80.
10. Del Negro GMB, Garcia NM, Rodrigues EG, Cano MIN, Aguiar MSMV, Lírio VS, Lacaz CS. The sensitivity, specificity and efficiency values of some serological tests used in the diagnosis of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991, 33: 227-280.
11. Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM. Paracoccidioidomycosis-Blastomycosis sul-americana. São Paulo: Sarvier 1982.
12. Dismukes WE. Azole antifungal drugs: old and new. *Ann Intern Med* 1988, 109: 177-179.
13. Farage M Filho, Braga MRG, Kuhn MLS. Granuloma blastomicótico na medula cervical: registro de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1977, 35: 151-155.
14. Ferreira MS. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidioidomycose. Tese de Livre-Docência. Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Rio: 1988.
15. Godoy JF. Evolução de 20 doentes de paracoccidioidomycose tratados pela anfotericina B associada a corticóide. *Folha Med* 1988, 96: 59-61.
16. Guimarães RX. Clínica e Laboratório: interpretação das provas laboratoriais. Ed 3. São Paulo, 1983.
17. Lacaz CS, Assis JL, Bittencourt JMT. Micoses do sistema nervoso. *Arq Neuropsiquiatr* 1947, 5: 1-52.
18. Lemmi O, Pimenta AM. Granuloma paracoccidióidico cerebral: a propósito de um caso operado. *Arq Neuropsiquiatr* 1960, 18: 58-63.
19. Levy JA, Dillon N, Menezes JR Neto, Sampaio SAP. Meningite na blastomicose sul-americana (Resumo). *Rev Paul Med* 1959, 55: 519-520.
20. Londero AT, Santos JW, Silva LA, Ramos CD. Paracoccidioidomycose induzida por droga imunossupressora em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Med* 1988, 62: 185-187.
21. Marchiori E, Freitas MAL, Lima RAM. Paracoccidioidomycose medular: relato de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1989, 47: 224-229.
22. Morato-Fernandez RN, Beraldo PSS, Masini M, Costa PHC. Paracoccidioidomycose de localização intramedular e cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 1991, 49: 192-197.
23. Osmond JD, Schweitzer G, Dunbar JM, Path MRC, Villet MB. Blastomycosis of the spine with paraplegia. *S Afr Med J* 1987, 45: 431-434.
24. Pedro RJ, Branchini MLM, Lucca RS, Silveira ML, Facure NO, Amato V Neto. Paracoccidioidomycose do SNC: a propósito de dois casos. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1980, 22: 269-274.
25. Pereira WC, Raphael A, Sallum J. Lesões neurológicas na blastomicose sul-americana: estudo anátomo-patológico de 14 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1965, 23: 95-112.
26. Raphael A. Localização nervosa da blastomicose sul-americana. *Arq Neuropsiquiatr* 1966, 24: 69-90.
27. Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 1978, 4: 51-59.
28. Spina-França A. Eletroforese das proteínas do líquido céfalo-raqueano: principais resultados registrados na literatura. *Arq Neuropsiquiatr* 1958, 16: 223-235.
29. Tavares W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. São Paulo: Atheneu, 1990, p 620-621.
30. Tucker RM, Williams PI, Arathoon EG. Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioidal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988, 32: 369-372.