

PARACOCCIDIOIDOMICOSE DISSEMINADA EM PACIENTE PEDIÁTRICO: UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 21/03/2024

Carolina Vecchio Ardeu

Médica residente de pediatria pela Santa casa de Misericórdia de Franca Franca-sp.

Mylena Billarubia

Aluno do curso de Medicina da Universidade de Franca - UNIFRAN Franca-SP.

Laura Scudeler Grandó

Aluno do curso de Medicina da Universidade de Franca - UNIFRAN Franca-SP.

Luisa Bessa Sant'Anna de Souza

Aluno do curso de Medicina da Universidade de Franca - UNIFRAN Franca-SP.

Pietra Dario Campanhã

Aluno do curso de Medicina da Universidade de Franca - UNIFRAN Franca-SP.

Julia Carvalho Marino

Aluno do curso de Medicina da Universidade de Franca - UNIFRAN Franca-SP.

Jorge Luiz dos Santos Pereira

Médico infectologista/pediatra pela Santa Casa de Misericórdia de Franca Franca-SP.

RESUMO: Linfonodos aumentados são queixas comuns nos pronto atendimentos de pediatria. As principais manifestações clínicas de paracoccidioomicose em crianças e adolescentes decorrem do processo infeccioso e inflamatório envolvendo principalmente linfonodos. A doença é ocasionada pelos fungos *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*, é uma doença pouco divulgada, o que leva em muitos casos atraso no diagnóstico e manejo inadequado dos casos existentes. O manejo das crianças com a doença em forma grave deve ser tratado inicialmente com anfotericina B. Com um quadro clínico vasto, e possibilidade de recidivas elevadas, ressalta-se a necessidade de acompanhamento longitudinal dos casos pediátricos identificados, e em caso de persistência a investigação de imunodeficiência primária. O objetivo deste estudo foi a descrição de um caso de paracoccidioomicose em pediatria em uma cidade do interior do estado de São Paulo.

PALAVRAS-CHAVE: Paracoccidioomicose; Linfonodos; Doenças da Imunodeficiência

DISSEMINATED PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS IN A PEDIATRIC PATIENT: A CASE REPORT

ABSTRACT: Enlarged lymph nodes are common complaints in pediatric emergency departments. The main clinical manifestations of paracoccidioidomycosis in children and adolescents result from the infectious and inflammatory process involving mainly lymph nodes. The disease is caused by the fungi *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*, it is a little publicized disease, which in many cases leads to delay in diagnosis and inadequate management of existing cases. The management of children with the severe form of the disease should be initially treated with amphotericin B. With a vast clinical picture, and the possibility of high recurrences, it is emphasized the need for longitudinal follow-up of the identified pediatric cases, and in case of persistence, the investigation of primary immunodeficiency. The aim of this study was to describe a case of paracoccidioidomycosis in pediatrics in a city in the interior of the state of São Paulo.

KEYWORDS: Paracoccidioidomycosis; lymph nodes; Primary Immunodeficiency Diseases

INTRODUÇÃO:

Linfonodos aumentados são queixas comuns nos pronto atendimentos de pediatria, pois na infância, a resposta hiperplásica do linfonodo tende a ser mais imediata e intensa que no adulto, mas à medida que a criança cresce os mecanismos de defesa tornam-se mais específicos e a reatividade ganglionar tende a ser menos intensa e, comumente, mais localizada. (Winneschhofer APF, Silva DB.- 2018)

Nas crianças (2-10 anos) geralmente os linfonodos normais são maiores em tamanho, e aqueles > 2-3 cm são usualmente sugestivos de malignidade ou de doença granulomatosa. (Mohseni S, et al. - 2014) (Gaddey HL -2016).

A avaliação, bem como o seguimento clínico constante e seriado desses pacientes são fundamentais, considerando que nem sempre é possível definir a etiologia da linfonodomegalia em uma consulta inicial.

Existem os consensos que recomendam a realização de biópsia dos linfonodos em casos específicos, como: (Winneschhofer APF, Silva DB.- 2018) (Locke R - 2014) (Farndon S - 2017) (Hambleton L, - 2015).

- Linfonodomegalia localizada em que a pesquisa clínica e laboratorial (incluindo aspirado de medula óssea) foi inconclusiva, e o linfonodo continue aumentando de tamanho após duas semanas de observação, ou não apresente regressão em 4 a 6 semanas;
- Tamanho: atualmente não há evidências suficientes para basear uma decisão de encaminhamento para biópsia, apenas no tamanho dos linfonodos, embora pareça que os linfonodos maiores possam ter maior probabilidade de serem malignos, particularmente se estiverem aumentando de tamanho. Os linfono-

dos supraclaviculares aumentados devem ser sempre prontamente avaliados, pois estão associados a um alto risco de malignidade;

- Linfonodomegalia com características sugestivas de malignidade: linfonodo aderido a planos profundos ou à pele, de crescimento rápido, coalescente e endurecido;
- Linfonodomegalia em região cervical inferior ou supraclavicular e/ou associada a linfonodomegalia profunda;
- Linfonodomegalia associada à sintomatologia sugestiva de doença grave (presença de sinais/sintomas sistêmicos persistentes e inexplicados);
- Linfonodomegalia associada a anormalidades radiológicas ou alterações no hemograma inexplicadas pela avaliação de medula óssea;
- Linfonodomegalia generalizada associada a hepatomegalia e/ou esplenomegalia inexplicada;
- Linfonodomegalia sem sinais de involução após tratamento específico.

As principais manifestações clínicas de paracoccidiodomicose em crianças e adolescentes decorrem do processo infeccioso e inflamatório envolvendo principalmente linfonodos, abdome, intestinos e vísceras abdominais, além de ossos e articulações, e manifestações gerais como febre, mal-estar, emagrecimento e astenia são relatados em 40 a 80% das crianças com a micose (Marques SA.- 2013) (Londero AT, Melo IS. - 1983) (Nogueira MG- 2006) (Gonçalves AJ, - 1998).

A doença é ocasionada pelos fungos *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*, é uma doença pouco divulgada, o que leva em muitos casos atraso no diagnóstico e manejo inadequado dos casos existentes. O retardo no diagnóstico em crianças acometidas pode propiciar a evolução do quadro para formas letais, apresentando uma mortalidade infantil de 10%, sobretudo por comprometimento multissistêmico (Taicz et al., 2014).

Estudos mostram que existe um predomínio da doença em pacientes advindos da zona rural (81,4%) e envolvidos com atividades agrícolas (71%) (Peçanha et al., 2017).

O objetivo deste estudo foi a descrição de um caso de paracoccidiodomicose em pediatria em uma cidade do interior do estado de São Paulo, analisando possíveis abordagens diagnósticas e terapêuticas.

DESCRIÇÃO DO CASO:

Paciente admitida em 18/04/22 com história de início aproximadamente há 3 semanas com pequena nodulação em região cervical direita notada pela mãe. Procuraram pronto atendimento da cidade, tendo sido prescrito Azitromicina por 7 dias e Anti-inflamatório por 5 dias. Não observaram melhora do quadro após o uso das medicações, mas sim aumento da lesão. No dia 04/04/2022 iniciou quadro de febre, sem queda do estado geral, porém

refratário ao uso medicação antitérmica comum, em torno de 38 a 38,5°C, diariamente.

Dessa forma, procurou pediatra de rotina, o qual solicitou USG que evidenciou múltiplos linfonodos em região cervical, sendo solicitados mais exames para investigação. Como persistia a febre, foi ao pronto socorro da cidade onde foi internada na própria cidade de origem e realizado tratamento com Ceftriaxona 1 g de 12/12h, por 7 dias, recebendo alta em 11/04. Em nova consulta com pediatra no dia 21/04 onde foi checado os exames solicitados anteriormente e relatado parâmetros dentro da normalidade. No dia 16/04 voltou a ter febre, ainda refratária à medicação, procurou novo atendimento médico, sendo realizado novo ataque de ceftriaxone (2g) em 17/04 e encaminhada para o hospital de referência para avaliação.

No hospital de referência deu entrada relatando perda ponderal de cerca de 3 kg no mês de Março, apesar do apetite preservado. Negava outros sintomas gastrointestinais ou urinários. Negava calafrios e outras queixas gerais. Ao exame, múltiplos linfonodos cervicais, submentonianos, retroauriculares, supraclaviculares bilateralmente, de até 5 cm, um pouco endurecidos e dolorosos. Optado por iniciar triagem em investigação oncológica e solicitado realização de exérese de linfonodo, a qual foi realizada em 19/04/2022. Iniciado Ceftriaxona 100 mg/kg/dia

Em 21/04 amanheceu com dor abdominal intensa, e abdome levemente distendido. Solicitado avaliação da Cirurgia pediátrica (CIPE), visto que paciente estar sem evacuar desde a internação solicitou realização de Clister e seguimento constante. Mesmo após Clister não houve evacuação, bem como evoluiu com piora clínica mantendo dor e distensão, palidez e hipoatividade, evoluindo com sinais de peritonite. Encaminhada para laparotomia exploratória com urgência. Observado em cirurgia saída de grande quantidade de líquido gástrico já na abertura do peritônio, secundário à duas úlceras duodenais perfuradas em terceira porção do duodeno de cerca de 1,5 cm. É observado também vários linfonodos em todo o retroperitônio e mesentério. Encaminhado paciente para UTI pediátrica para pós operatório.

Na UTI, observado paciente com sinais de choque, tendo sido iniciada adrenalina contínua para controle.

Em 22/04 o patologista entrou em contato informando que lâminas do linfonodo cervical biopsiado não se tratavam de doença neoplásica, mas sim linfonodo totalmente infiltrado por fungo. Neste momento é iniciado Anfotericina 1 mg/kg/dia .

Paciente permaneceu em UTI, sendo que em 25/04 foi observado pneumonia na base esquerda, sendo realizado troca de antibioticoterapia. Na UTI também evoluiu com Insuficiência Renal Aguda Pré-renal secundária ao choque. Recebeu alta da UTI e foi encaminhada para enfermaria para término de tratamento.

Em 18/05 foi solicitada nova avaliação da CIPE pois paciente persiste com quadro de constipação, mesmo em uso de lactulose e clister, e paciente neste momento já com dieta. Ademais, evoluiu novamente com dor abdominal e abdome levemente distendido.

CIPE solicitou RX de abdome para melhor avaliação , tendo sido observado múltiplos níveis hidroaéreos, suspeitado de abdome agudo obstrutivo e indicado tratamento conservador com sonda nasogástrica aberta em drenagem . Como não houve melhora, foi realizada abordagem cirúrgica em 20/05, laparotomia exploratória transversa para lise de bridas. Achado de grande quantidade de líquido livre não purulento e sem conteúdo gastrointestinal, importante distensão de delgado, múltiplas aderências entre alças, com aderência firme em íleo terminal produzindo obstrução intestinal à montante. Identificado em íleo terminal divertículo de Meckel, o qual foi retirado. Retornou novamente à UTI pediátrica para pós operatório imediato, permanecendo por apenas um dia e tendo retornado para Enfermaria pediátrica em 21/05. Em 23/05 iniciado dieta líquida sem resíduos, conforme orientação da cirurgia.

Paciente iniciou novamente com quadro de febre, persistindo com linfonomegalias, tendo evoluído para linfadenite bacteriana em linfonodo cervical, com cultura local positiva para *Serratia marcescens* . Iniciado antibioticoterapia guiada por antibiograma, e solicitado compra de Anfotericina lipossomal para melhor tratamento da infecção fúngica

Devido ao quadro de infecção fúngica associado ao choque séptico, optamos pela investigação de imunodeficiência primária .

DISCUSSÃO:

A baixa ocorrência da Paracoccidioidomicose na infância e as queixas inespecíficas, muitas vezes, atrasam o diagnóstico por procurar assistência médica tardiamente e em serviços com poucos recursos, dificultam a obtenção de dados para estudo.

O diagnóstico é confirmado pelo fungo em secreções ou tecidos do hospedeiro. Utiliza-se a microscopia direta em raspados de lesão, secreção purulenta de linfonodos ou escarro, tecido biopsiado de linfonodo ou isolado em cultura, cujo crescimento demanda semanas a meses. A secreção ganglionar geralmente é rica em células características do *Paracoccidioides brasiliensis*. (Benard G, et al. - 2009) Porém faz-se necessário a exclusão de outras causas quando a principal queixa é a linfadenopatia.

Após confirmação diagnóstica, deve-se instituir o tratamento em casos com mais comprometimento sistêmico devem ser tratados inicialmente com anfotericina B, como no caso apresentado, na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, não excedendo 25 mg/aplicação para crianças, dose cumulativa de 30 mg/kg. O sulfametoxazol/trimetoprim (SMZ/TM), 30-40 mg/kg/dia de sulfametoxazol, em duas doses diárias, pode ser utilizado por via parenteral e constitui alternativa ao uso da anfotericina B. Crianças ou adolescentes com doença leve a moderada podem ser tratados, desde o início, com itraconazol ou SMZ/TM. (Pedroso VS, et al. -2012) (Shikanai-Yasuda MA, et al. -2006)

O manejo terapêutico da paracoccidioidomicose deve obrigatoriamente compreender, além da utilização de drogas antifúngicas, o emprego de medidas que

melhorem as condições gerais do paciente, o tratamento de comorbidades infecciosas ou não, a aplicação de critérios de cura e o acompanhamento pós-terapêutico.

Há novos estudos com vacinas e associação de imunomoduladores aos antifúngicos são promissores quanto à redução do tempo de tratamento e minimização de sequelas orgânicas decorrentes de fibroses cicatriciais que se verificam em alguns casos, após a cura da infecção. (Bocca AL, et al. -2013).

Vale ressaltar que o pediatra deve estar atento para a presença de infecções recorrentes, morte por infecções graves, neoplasias ou autoimunidade em outras crianças, consanguinidade parental, abortamento espontâneo de causa desconhecida na história materna e reações vacinais graves e/fatais em irmãos ou outras crianças. (Roxo-Junior P, et al. - 2013)

Imunodeficiências primárias (IDP) são defeitos de um ou mais componentes do sistema imunológico, sendo a maioria de caráter congênito e hereditário.

Deficiências da imunidade celular (células T) predis põem a infecções graves e precoces causadas por patógenos de replicação intracelular, como vírus, protozoários, fungos, micobactérias (típicas e atípicas) e salmonelas (Winkelstein JA, et al - 2003).

Uma proposta de triagem inicial para investigação de IDP é:

- Hemograma com diferencial de leucócitos;
- Dosagem de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE);
- Radiografia de cavum e tórax; (Verificar presença de tonsila faríngea e timo.)
- Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia (PPD e varidases);
- Teste de redução do NBT; (Frente a abscessos ou furúnculos de repetição)
- Complemento hemolítico total (CH50);
- Sorologia para HIV. (Importante para todos os pacientes com infecções recorrentes) (Roxo-Junior P.- 2009)

Caso a investigação inicial para IDP seja normal, outras causas de infecções tenham sido afastadas e os pacientes persistam apresentando infecções recorrentes recomenda-se que os mesmos devam ser encaminhados imediatamente para centros especializados em diagnóstico e tratamento.

A literatura abordando a paracoccidiodomiose na população pediátrica é extremamente escassa. Na forma pediátrica a doença pode cursar com quadros inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico, porém cursa principalmente com linfonodopatia. Com um quadro clínico vasto, e possibilidade de recidivas elevada, ressalta-se a necessidade de acompanhamento longitudinal dos casos pediátricos identificados, e em caso de persistência a investigação de imunodeficiência primária.

REFERÊNCIAS:

- 1- Benard G, Mendes-Giannini, MJS. Paracoccidioidomycosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison G, Kaplan SL, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 6^o ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2009. p.2762-76.
- 2- Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato PK, Sato P, Shikanai-Yasuda MA, et al. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol.* 2013;8(9):1177-91.
- 3- Farndon S, Behjati S, Jonas J, Messahel B. How to use...lymph node biopsy in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017;102:244-48.
- 4- Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2016;94(11): 896-903.
- 5- Gonçalves AJ, Londero AT, Terra GM, Rozenbaum R, Abreu TF, Nogueira SA. Paracoccidioidomycosis in children in the state of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a “Reservarea”. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1998; 40(1):11-3.
- 6- Hambleton L, Sussens J, Hewitt M. Lymphadenopathy in children and young people. *Pediatrics and Child Health* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2015.10.005>.
- 7-Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph in a child need excision? *Int J of Pediatr Otorhinolaryngo.* 2014;78:393-401.
- 8- Londero AT, Melo IS. Paracoccidioidomycosis in childhood. *Mycopathologia.* 1983; 82:49-55
- 9- Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(5):700-11.
- 10- Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri A. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. *Iran J Med Sci Supplement.* 2014;39(2):158-70.
- 11- Nogueira MG, Andrade GM, Tonelli E. Clinical evolution of paracoccidioidomycosis in 38 children and teenagers. *Mycopathologia.* 2006; 161(2):73-81.
- 12- Peçanha, P. M., Batista Ferreira, M. E., Massaroni Peçanha, M. A., Schmidt, E. B., Lamas de Araújo, M., Zanotti, R. L., Potratz, F. F., Delboni Nunes, N. E., Gonçalves Ferreira, C. U., Delmaestro, D., & Falqueto, A. (2017). Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and Clinical Aspects in 546 Cases Studied in the State of Espírito Santo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg,* 97(3), 836–844. <https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0>
- 13- Pedrosa VS, Lyon AC, Araújo AS, Veloso JM, Pedrosa ERP, Teixeira AL. Long-term outcome of neuroparacoccidioidomycosis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(5):586-90.
- 14- Roxo-Junior P. Primary immunodeficiency disease. Relevant aspects for pneumologists. *J Bras Pneumol* 2009; 35 (10): 1008-1017.

15- Roxo-Junior P, Silva J, Andrea M, Oliveira L, Ramalho F, Bezerra T et al. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe combined immunodeficiency. *Italian J Pediatr* 2013; 39: 54-58.

16- Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Guidelines in paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:297-310.

17- Taicz, M., Rosanova, M. T., Bes, D., Lisdero, M. L., Iglesias, V., Santos, P., & Berberian, G. (2014). Paracoccidioi domicosis en pediatría: descripción de 4 casos. *Rev. iberoam. micol*, 31(2), 141–144. <https://www.elsevier.es/es-revistarevista-iberoamericana-micologia-290-articuloparacoccidioidomycosis-pediatria-descripcion-4-casosS11301406130>

18- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 373-84.

19- Winneschofer APF, Silva DB. Linfonomegalias: quando pensar em câncer? In: *Manual de terapêutica: pediatria*. Paes Júnior AJO, Vieira AV org. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.