

PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL ASSOCIADO A COMPLICAÇÕES POTENCIALMENTE FATAIS

Data de submissão: //2024

Data de aceite: 01/11/2024

Rogério Rodrigues Gouveia

Gustavo Pignatari Rosas Mamprin

Felipe Luiz Silveira Bizarria

INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica endêmica da América Latina, causada por fungos termodimórficos: *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*. O maior fator de risco para aquisição da infecção são atividades relacionadas ao manejo do solo contaminado com o fungo, como atividades agrícolas, terraplenagem, preparo de solo e jardins, onde o ser humano pode aspirar o fungo junto a poeira e originar sua forma parasitária nos tecidos do hospedeiro, podendo comprometer qualquer órgão, sistema ou aparelho.

É a oitava causa de mortalidade por doenças infecciosas, acomete cerca de 10 a 15 homens para 1 mulher, e é prioritariamente adquirida nas duas

primeiras décadas de vida, porém, a apresentação de manifestações clínicas é mais frequente em adultos entre 30 e 50 anos¹.

O diagnóstico padrão ouro é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides spp* em exame a fresco de escarro, raspado de lesão, aspirado de linfonodos ou fragmentos de biópsia de órgãos acometidos. O tratamento varia de acordo com a forma de acometimento podendo durar de 18 à 24 meses, pode ser feito com Anfotericina B nas formas graves e posteriormente Itraconazol ou Sulfametoxazol com Trimetoprima¹.

Na literatura, é reconhecida pelos clínicos há muitos anos a associação entre PCM e tuberculose (TB), onde podem ocorrer de forma simultânea ou sequencial, sendo que a frequência dessa associação varia de 5,5 a 19%².

E quando se fala de manejo terapêutico para o tratamento de doenças raras, sabe-se que muitos pacientes são tratados com medicações não habituais e que em alguns casos podem desenvolver

reações adversas à medicação.

Diante disso, o objetivo do trabalho é relatar o caso de duas pacientes mulheres, em idade fértil, com diagnóstico de PCM confirmado após biópsia de linfonodo. Em que uma desenvolveu durante o tratamento a síndrome DRESS (sigla do inglês drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms) e a outra diagnosticou coinfeção com tuberculose intestinal que gerou abdome agudo perfurativo.

RELATO DE CASO

Mulher, 29 anos, branca, relação estável com parceiro único, católica, formada em gestão financeira, natural e procedente de Atibaia-SP. Morava e trabalhava em locais de zona urbana, com água encanada, coleta de lixo e esgoto. Há 6 meses trabalhava em depósito de produtos para animais de estimação localizado na zona rural no interior de São Paulo. Nega comorbidades, nega tabagismo, nega uso de drogas ilícitas, nuligesta, menarca aos 13 anos, sexarca aos 17 anos, em uso de ciclo 21, negou cirurgias e procedimentos invasivos, afirmou alergia à amoxicilina. Realiza atividade física diária, consumo de álcool 1 à 2 vezes por semana e cerca de 300 ml de vinho ou cerveja.

Paciente procurou o serviço de saúde e se queixou de dispneia aos moderados esforços e inapetência há 30 dias. Tosse seca intermitente e diária sem relação com período do dia e que se iniciou há cerca de 45 dias. Febre de 37,9° à 38°C associada com calafrios, intermitente e que predominava no período vespertino há 1 semana. Lesões papulares e pustulares disseminadas há 30 dias que se iniciaram em face, depois em membros inferiores e posteriormente se disseminando para todo o corpo (Imagem 1).

Durante o exame físico apresentava-se vígil, descorada +/-, hidratada, acianótica, anictérica, sem edemas, presença de linfonodo palpável em região cervical anterior esquerda e supraclavicular direita, de aspecto inelástico, móvel e indolor à palpação. Exame físico cardíaco/circulatório e pulmonar sem alterações. Abdome apresentava-se com ruídos hidroaéreos presentes, flácido, timpânico, doloroso à palpação profunda em flancos bilateral e descompressão brusca negativa. Havia a presença de lesões papulares e pustulosas disseminadas pelos membros (Figura 1) e tronco.

Os exames laboratoriais mostraram Proteína C Reativa (PCR) aumentado, anemia, leucocitose, com eosinofilia, associado a um aumento discreto de transaminase glutâmico pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina. Urocultura negativa. As sorologias para HIV e sífilis foram negativas. Foi solicitado tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve. A TC de tórax mostrou linfonodomegalia mediastinal por vezes confluentes, maiores medindo 2,1 x 1,4 cm e 1,9 x 1,5 cm, múltiplos micronódulos pulmonares difusos e imagem suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP) em ramo da artéria pulmonar direita. Na TC de abdômen e pelve, mostrava linfonodomegalia intra-abdominal extensa e pequena quantidade de líquido livre intra-abdominal.

Após resultados dos exames, foi solicitado biópsia de linfonodo supraclavicular onde obteve-se o resultado de linfadenite crônica granulomatosa secundária à paracoccidiodomicose.

Foi iniciado tratamento com uso de Sulfametoxazol + Trimetoprima 800/160 mg de 8/8 horas por pelo menos 18 meses e Rivaroxabana 20 miligramas por dia devido ao TEP, tendo recebido alta hospitalar após 22 dias de internação.

Após 4 dias da alta hospitalar, paciente dá entrada novamente ao serviço com queixa de exantema cutâneo (Figura 2) há 2 dias, disseminado em membros superiores, inferiores e tronco, associado com prurido e calafrios há 1 dia.

A realização de exames laboratoriais observou anemia normocítica e normocrômica, sem leucocitose, com eosinofilia, lesão renal aguda e aumento de transaminases hepáticas e enzimas canaliculares. Portanto, foi realizado o diagnóstico de síndrome de Dress, instituído terapêutica com prednisona 1 mg por kg e posteriormente trocado o Sulfametoxazol com trimetoprima por Itraconazol 200 mg por dia para o tratamento da PCM.

RELATO DE CASO 2

Mulher, 37 anos, natural de São Paulo, trabalhou como camareira de um hotel fazenda por 12 anos. Compareceu ao nosso serviço com queixa de diarreia diária, 6 evacuações por dia, de coloração amarronzada, sem muco e sem sangue, associado com dor abdominal em aperto na região de fossa ilíaca direita há 1 ano, sem irradiação. Refere perda de 30 kg desde então e o surgimento de linfonodomegalias em região supraclavicular esquerda, axilares e inguinais que não eram dolorosos à palpação e móveis. Além disso, relatou o surgimento de lesão ulcerada em ombro esquerdo, indolor, ovalada, crostosa e com bordas elevadas (Figura 3).

É hipertensa, ex- usuária de maconha e cocaína desde os 15 anos de idade e parou há 3 meses, ex-tabagista 20 anos/maço e parou há 3 anos. Múltipara, nega abortos, nega etilismo, nega alergias.

Durante o exame físico apresentava-se consciente, orientada, descorada, desnutrida, acianótica, anictérica, sem edemas, normotensa, eupneica em ar ambiente e normocardica. O abdome apresentava-se com ruídos hidroaéreos presentes, timpânico, flácido, doloroso à palpação profunda em flancos bilaterais.

Foram solicitados exames laboratoriais que mostraram anemia hipocrômica e microcítica, com plaquetose e sem leucocitose, PCR de 151 mg/L, transferrina de 71 mg/dL, ferro sérico de 17 ug/dL, albumina de 2,6 g/dL, globulinas de 4,7 g%, velocidade de hemossedimentação de 118 mm/h, ferritina 186 ng/ml, coprocultura negativa, hemoculturas negativas, urocultura negativa, toxinas para Clostridium negativas, parasitológico de fezes negativo e sorologias para HIV, sífilis e hepatites negativas. Realizado TC de abdome que mostrou linfonodos retroperitoneais e mesentéricos com dimensões aumentadas, com

centro hipodenso sugerindo necrose ou liquefação.

A paciente apresentou resultado de colonoscopia que mostrava erosões e úlceras com bordas elevadas recobertas por fibrina, friáveis, com acometimento de todo o cólon com predomínio no cólon direito, sendo realizado biópsia destas lesões e com resultado de colite inespecífica.

Foi submetida à biópsia de linfonodo axilar e o anatomopatológico resultou em linfadenite crônica granulomatosa secundária a PCM e, portanto, resultando no diagnóstico de Paracoccidiodomicose crônica multifocal (Figura 4).

Iniciou tratamento com Sulfametoxazol 800 mg e trimetoprima 160 mg de 8 em 8 horas com programação de realização por 18 meses e recebeu alta hospitalar. 4 meses após o início do tratamento, paciente procura serviço médico devido dor abdominal intensa associado com parada de evacuação e três episódios de vômitos fecalóides, cujo Raio-X de abdome demonstrou pneumoperitônio, sendo realizado uma laparotomia com colectomia direita parcial e enviado para análise anatomopatológica que evidenciou incontáveis estruturas fúngicas com morfologia compatível com paracoccidiodomicose *braziliensis*. A pesquisa de BAAR (bacilos álcool-ácido resistentes) dessa amostra foi negativa, no entanto, a avaliação molecular (RT-PCR) do material em bloco de parafina veio positiva para tuberculose. Assim, em relação à paracoccidiodomicose, foi realizado tratamento com Anfotericina por 4 semanas e posteriormente transição para Itraconazol, sendo suspenso o Sulfametoxazol com trimetoprima. Em relação à infecção por tuberculose, iniciou esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) e paciente apresentou alta hospitalar após 58 dias de internação.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a PCM se manifestou em mulheres em idade fértil e sabe-se que de acordo com estudos já publicados ocorre predominantemente em homens(1). Além disso, em ambos os casos a doença ocorreu em idade fértil o que não vai de encontro com estudo de Wanke et al.3, visto que é um grupo de menor exposição à fontes de infecção e também possui fator protetor hormonal pelo estrogênio, pois o fungo possui uma membrana citoplasmática com receptores para hormônios estrogênicos e isso ajuda a impedir a sua transformação morfológica que é encontrada nos seres humanos infectados, configurando um fator de proteção(4).

Além disso, em um dos casos, a paciente manifestou a síndrome DRESS, caracterizada por uma reação adversa ao uso de medicamentos, uma síndrome rara que afeta de 1:1.000 à 1:10.000 pessoas em uso da medicação correspondente, sendo mais comum o surgimento dos sintomas em 8 semanas após o início da medicação. O paciente demonstra uma erupção cutânea generalizada, febre, eosinofilia ($>1500/\text{mm}^3$), aumento de gânglios linfáticos, associado com lesões em múltiplos órgãos, sendo mais comum a

hepatite, e posteriormente rins, pulmões, coração e pâncreas(5).

A síndrome DRESS é uma reação medicamentosa grave, cuja taxa de mortalidade é em torno de 10 a 20%(6). O tratamento consiste no reconhecimento precoce da síndrome e na retirada da medicação correspondente. Além disso, se introduz corticosteróides sistêmicos na dose de 1,0 a 1,5 mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, e após controle clínico e laboratorial da doença, tem sua retirada em cerca de 6 a 8 semanas. Nos casos mais graves ou com piora após introdução de corticosteróides na dose acima, podemos utilizar pulso com metilprednisolona na dose 30 mg/kg endovenosa, imunoglobulina endovenosa ou plasmaferese.

Já a relação da PCM com tuberculose, ambas são doenças que podem se apresentar de forma simultânea em 5,5% à 19% dos casos em consequência da queda da imunidade celular(7). A deficiência na produção de algumas citocinas e de seus receptores, como IFN-g, IL-12 e IL-23, predispõe os pacientes tanto à TB quanto à PCM. O padrão de produção de citocinas por linfócitos T CD4+ pode determinar a gravidade do quadro clínico nas duas doenças. O predomínio de resposta dos linfócitos T helper 1 se associa ao curso clínico mais benigno, enquanto o predomínio de interleucinas produzidas por linfócitos T helper tipo 2 determina doença de evolução mais grave. Apesar da PCM acometer mais o sexo masculino, a TB pode acometer qualquer idade (2).

A apresentação clínica das duas doenças pode ser semelhante, e comumente não se permite diferenciar elas apenas com detalhes clínicos e radiológicos. As mesmas podem ocorrer de forma simultânea como na paciente do relato de caso em questão. O tratamento incorreto aumenta chances de sequelas pulmonares, como fibrose, bronquiectasias e insuficiência respiratória crônica (8).

CONCLUSÃO

Relatamos esse caso por se tratar de pacientes do sexo feminino em idade fértil com forma multifocal crônica da PCM. Sendo que, além da doença se apresentar em pessoas com característica atípica, uma das pacientes apresentou uma reação grave rara em relação ao tratamento, caracterizado como síndrome DRESS, e a outra coinfeção com TB. Esses demais achados, além da PCM, corroboram para maior particularidade dos casos.

REFERÊNCIAS

1. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Telles F de Q, Kono A, Paniago AMM, et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose - 2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2018 Nov;27(esp). <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000500001>.
2. Quagliato Júnior R, Grangeia T de AG, Massucio RA de C, De Capitani EM, Rezende S de M, Balthazar AB. Associação entre paracoccidiodomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007 Jun;33(3):295–300. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132007000300011>.

3. Wanke B, Abidon M, Resumo A. Capítulo 6 - Paracoccidiodomicose. Curso de Atualização - Micoses. J Brasileiro de Pneumologia. 2009;35(12):1245–9.
4. Trindade JBS, Diniz AV, Alves EHP, Lopes SM, Lima CB, Fernandes JRN, et al. Avanços e desafios no diagnóstico de paracoccidiodomicose causada pelo complexo de espécies da paracoccidiodomoides: revisão integrativa. Research, Society and Development. 2022 Feb 16;11(3). <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26152>.
5. Sousa JM, Nascimento H, Junio RB. DRESS syndrome in ophthalmic patients. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2016; 79(3): 192-4. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160055>.
6. Criado PR, Santi CG, Criado RFJ, Avancini JM. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. Arquivos Brasileiros de Dermatologia. 2012; 87(3): 435-49. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000300013>.
7. Furtado JD, Moleta M, Braga ACS, Jardim ES, Sousa FS, Gonzalez AI. Paracoccidiodomicose e tuberculose pulmonar em paciente imunocompetente: uma associação rara. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2018; 22(s1): 33-144. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.10.272>
8. Júnior RQ, Grangeia TAG, Massucio RAC, Capitani EM, Rezende SM, Balthazar AB. Associação entre paracoccidiodomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2007; 33(3): 295-300. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000300011>

ANEXOS



Figura 1- lesões papulares e pustulares em membro inferior direito



Figura 2 - exantema cutâneo disseminado pela região posterior do tórax.



Figura 3 - lesão ovalada e crostosa no ombro esquerdo.

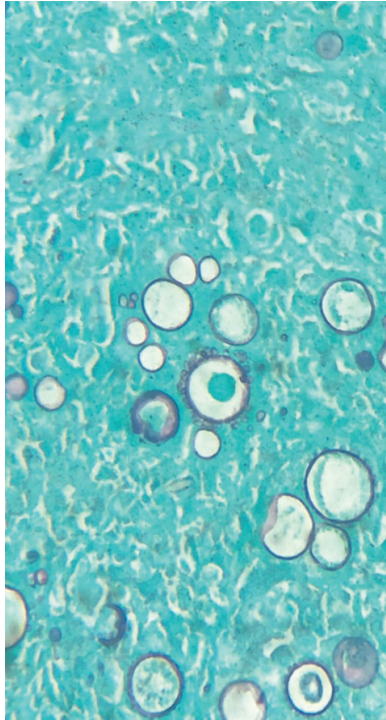


Figura 4 - Estudo microscópico da biópsia de linfonodo axilar sob coloração metenamina de prata.