

# 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; Pneumopatas 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.<sup>(1)</sup> 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).<sup>(2)</sup>

A pneumopatia da forma crônica é uma doença progressiva que, em exames radiográficos, aparece tipicamente como um infiltrado intersticial retículo-micronodular difuso e bilateral.<sup>(3)</sup> 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.<sup>(3,4)</sup>

O complexo primário resultante da infecção por *P. brasiliensis* foi raramente observado em crianças<sup>(5,6)</sup> ou em adultos imunossuprimidos.<sup>(7)</sup> 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

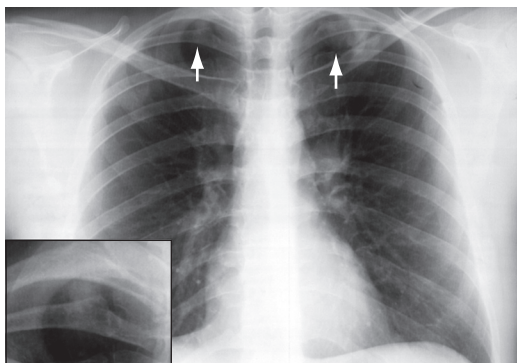
Homem, 28 anos de idade, branco, médico, residente em Ribeirão Preto (SP), tinha febre diária entre 37,5°C e 38,5°C por 3 meses. Apresentava também intensa tosse não produtiva, dor torácica na região infraescapular à direita, inapetência e mal-estar. Recebeu anti-inflamatório não hormonal durante 10 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



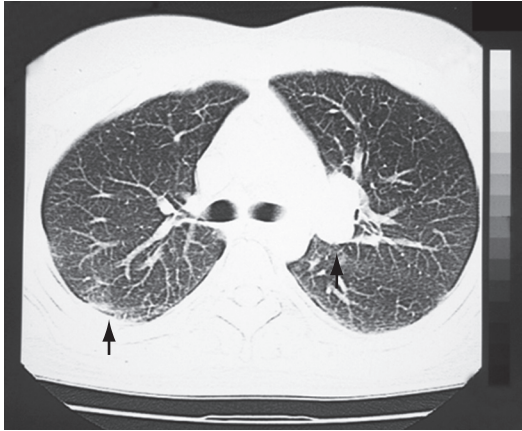
**Figura 1** – Radiografia de tórax após dois meses do início dos sintomas. Condensação em ambos os ápices pulmonares e aumento discreto do linfonodo do hilo esquerdo. O inserto mostra a lesão no ápice direito.

(duas amostras) e no lavado broncoalveolar, negativos. A contraimunoelctroforese 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.<sup>(8)</sup> Essa infecção subclínica foi demonstrada pelo achado casual de lesões residuais do fungo em necropsias de pacientes cuja morte fora motivada por outras doenças.<sup>(1)</sup> O encontro de paracoccidiodomas em alguns poucos pacientes adultos, geralmente assintomáticos, também evidencia a infecção fúngica que não evolui para a doença aberta.<sup>(9)</sup> 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.<sup>(7)</sup> 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.<sup>(5)</sup> 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.<sup>(6)</sup> 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,<sup>(10)</sup> aguda ou subaguda.<sup>(3,4)</sup> 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.<sup>(11)</sup> Um adulto apresentou corticopleurite,<sup>(1)</sup> e um jovem tinha consolidação pulmonar bilateral e empiema, detectando-se *P. brasiliensis* nesse material.<sup>(3)</sup> 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.<sup>(3,11)</sup> 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.<sup>(12)</sup> 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.<sup>(13)</sup> 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/ $\mu\text{L}$  de sangue.<sup>(14,15)</sup> A hipereosinofilia eventualmente ocorre na paracoccidiodomicose aguda ou subaguda, tanto em crianças,<sup>(6,14)</sup> como em jovens adultos.<sup>(16)</sup> De 7 crianças com mais de 5.000 eosinófilos/ $\mu\text{L}$  de sangue, 3 apresentaram condensação pulmonar ou infiltrado peri-hilar na radiografia de tórax,<sup>(14)</sup> 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.<sup>(13,16)</sup> 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.<sup>(16)</sup>

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.<sup>(2)</sup>

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. Paracoccidiodomycose. 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. Paracoccidiodomycose. 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 paracoccidiodomycose 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 paracoccidiodomycose 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 paracoccidiodomycose. 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.