

PARACOCCIDIOIMICOSE CUTÂNEA NA REGIÃO PLANTAR SIMULANDO LESÃO TUMORAL NEOPLÁSICA: RELATO DE CASO

OLIVEIRA, Caroline Gheller Lucca de¹
BONATTO, Danielle Cristine²
CAVALLI, Luciana Osório³

RESUMO

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica causada pelo fungo dimorfo *Paracoccidioides spp.*, considerada endêmica na América Latina. Afeta principalmente homens e trabalhadores rurais, por meio da inalação acidental de conídios e fragmentos micelianos. Além da instalação do fungo nas vias aéreas inferiores, pode haver disseminação linfática ou hematogênica para demais tecidos e órgãos. Quando não diagnosticada precocemente, leva a graves sequelas e até mesmo ao óbito. Relatamos o caso de um homem, 52 anos, trabalhador rural, residente no interior do Paraná, apresentando lesão plantar ulcerovegetante de crescimento rápido, simulando lesão tumoral neoplásica. Foi estabelecido o diagnóstico de Paracoccidioidomicose pela identificação do fungo, por meio de biópsia e exame histopatológico. Entre as drogas eficazes para o tratamento, estão os imidazólicos, sulfametoxazol-trimetropírim e anfotericina B. O paciente em questão foi submetido a tratamento com itraconazol e evoluiu com melhora clínica importante.

PALAVRAS-CHAVE: Micose sistêmica. Paracoccidioidomicose. Lesão plantar. Tratamento.

CUTANEOUS PARACOCCIDIOIMICOSE IN THE REGION PLANT SIMULATING NEOPLASTIC TUMOR LESION: CASE REPORT

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is a systemic mycosis caused by the dimorph fungus *Paracoccidioides spp.*, considered endemic in Latin America. It affects mainly men and rural workers, through accidental inhalation of conidia and mycelian fragments. In addition to the installation of the fungus in the lower airways, there might be lymphatic or hematogenous dissemination to other tissues and organs. When not early diagnosed, it leads to serious consequences and even death. We report the case of a man, 52 years old, farmer, residing in Paraná's countryside, presenting a fast-growing ulcerous vegetative plantar lesion, simulating a neoplastic tumoral lesion. The diagnosis of Paracoccidioidomycosis was established by the identification of the fungus through biopsy and histopathological examination. Among the drugs that are effective for treatment, there are imidazole, sulfamethoxazole-trimetroprim and amphotericin B. The patient was treated with itraconazole and evolved with significant clinical improvement.

KEYWORDS: Systemic mycosis. Paracoccidioidomycosis. Plant lesion. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica, cujo agente etiológico é o fungo termodimórfico do gênero *Paracoccidioides spp.*, que engloba duas espécies: *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) e *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*) (FORTES *et al*, 2011). Cresce em um intervalo de temperatura entre 35 e 37°C, sob a forma de levedura, sendo capaz, portanto, de se

¹ Acadêmica do 8º período de Medicina. Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz – FAG – Cascavel (PR), Brasil. E-mail: carolinelucca@hotmail.com

² Médica especialista em Dermatologia. Professora Colaboradora da Residência Médica em Dermatologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE – Cascavel (PR), Brasil. E-mail: danibonatto@gmail.com

³ Médica especialista em Medicina de Família e Comunidade. Professora do Curso de Medicina. Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz – FAG – Cascavel (PR), Brasil. E-mail: losoriocavalli@yahoo.com

desenvolver no organismo humano com certa facilidade e causar doença inflamatória crônica granulomatosa (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006).

Com relação à epidemiologia e ao grau de importância, é considerada uma doença endêmica e a infecção fúngica mais relevante da América Latina (CAMPOS *et al*, 2008). No Brasil, é a micose sistêmica de maior incidência, com cerca de 80% de casos registrados, sendo a terceira causa de óbito por doença infecciosa crônica na zona rural (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2018). Como a paracoccidioidomicose não se constitui uma doença de notificação compulsória, não existem dados numéricos precisos sobre a sua incidência, embora relatos de inquéritos epidemiológicos mostram que, entre os estados com maior frequência diagnóstica, encontra-se o Paraná (BITTENCOURT; OLIVEIRA; COUTINHO, 2005).

Com frequência, é diagnosticada em indivíduos na idade produtiva, principalmente aqueles do sexo masculino (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006). Sabe-se que os trabalhadores rurais são mais acometidos devido à inalação de conídios e fragmentos micelianos, que se instalaram nas vias aéreas inferiores e se transformam em células leveduriformes (FORTES *et al*, 2011). Os fungos podem se disseminar para os demais tecidos e órgãos, através da via linfática ou da via hematogênica (MOREIRA, 2008). Quando não diagnosticado precocemente, o indivíduo pode apresentar sequelas graves ou até mesmo evoluir ao óbito (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2018).

O tabagismo, hábito bastante comum entre a população brasileira, pode ser considerado fator de risco pré-existente na transformação do estado de infecção latente, para doença mani-festa⁷, uma vez que causa aumento da inflamação sistêmica, afeta intensamente o trato respiratório, prejudicando a resposta imune e a barreira mecânica do sistema respiratório (FORTES *et al*, 2011).

De acordo com Moreira (2018), a infecção, quando sistêmica, pode apresentar heterogeneidade nas suas lesões, além de outras manifestações clínicas. Doenças com características semelhantes devem ser consideradas no diagnóstico diferencial e podem se tornar um grande desafio para o acerto e o sucesso da terapêutica.

Assim, o estudo será realizado com o intuito de demonstrar as dificuldades no diagnóstico e na condução do caso clínico, uma vez que, durante a investigação, a lesão cutânea na região plantar simulou lesão tumoral neoplásica. Ainda traz a importância do tratamento adequado para a boa evolução do paciente. É fundamental que o profissional médico conheça sobre o assunto e esteja atento no momento de concretizar o diagnóstico.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico termo-dependente *Paracoccidioides spp.* capaz de se hospedar no organismo humano de forma accidental e originar infecção de evolução aguda e subaguda a crônica (MARQUES *et al.*, 2007).

Esse agente etiológico encontra-se taxonomicamente classificado – por meio de técnicas moleculares – em: filo Ascomycota, ordem Onygenales e família Onygenaceae (MANDOLESI, 2004). É um fungo assexuado que, à temperatura ambiente, habita o solo de áreas endêmicas e se encontra sob a forma de finos filamentos septados que originam o micélio. Cresce em torno de 35 a 37°C, na forma de levedura, medindo de 5 a 25µm de diâmetro, exibe parede dupla e múltiplos brotamentos (PALMEIRO *et al.*, 2005). A conversão morfológica da forma micelial para a forma leveduriforme é dependente de fatores ambientais e nutricionais e está correlacionada com a infecção no hospedeiro humano (MANDOLESI, 2004).

A infecção afeta principalmente trabalhadores rurais, do sexo masculino, em idade produtiva que, ao entrarem em contato constante com a vegetação e o solo, podem adquirir o fungo por meio da inalação dos conídios e dos fragmentos micelianos liberados no ar. Quando atingem as vias aéreas inferiores (foco primário da infecção), transformam-se na forma leveduriforme e, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro, podem se disseminar para os demais órgãos, em particular, pele e mucosas, através das vias linfática e/ou hematogênica (FORTES *et al.*, 2011).

A micose causada pelo paracoco apresenta relevante problema de saúde pública devido ao seu alto potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras que poderiam ser evitadas. Outro fato é que a doença atinge principalmente segmentos sociais específicos, com dificuldade de acesso ao sistema de saúde e rede de atenção básica precária, favorecendo o diagnóstico tardio. Assim, quando não diagnosticada e tratada oportunamente, pode levar às formas disseminadas graves e potencialmente letais (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006).

2.2 HISTÓRICO

A PCM foi descrita pela primeira vez há mais de 100 anos, por Adolpho Lutz, no Instituto Bacteriológico de São Paulo. Ao verificar a presença de fungos dimórficos em lesões bucais, o cientista publicou, em 1908, o resultado de seus primeiros estudos (MOREIRA, 2008).

Em 1912, Alfonso Splendore observou e descreveu a morfologia do fungo e classificou o agente etiológico como *Zymonema brasiliensis* (PALMEIRO *et al.*, 2005). Entretanto, a classificação definitiva e consensualmente aceita foi feita por Floriano Paulo de Almeida, em 1930, graças ao estudo comparativo realizado entre o granuloma coccidióico nos Estados Unidos e no Brasil. Nesse estudo, houve a confirmação dos achados anteriormente descritos por Lutz e foi criado o gênero *Paracoccidioides* dentro do reino Fungi, revalidando também a espécie *brasiliensis* (MOREIRA, 2008). Pouco se conhece em relação à nova espécie descrita - *P. lutzii*.

Com a observação e o relato de casos isolados da doença em outros países da América do Sul, ela passou a ser chamada de blastomicose sul-americana, doença de Lutz ou, ainda, doença de Lutz-Splendore-Almeida (PALMEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005).

A oficialização do termo paracoccidioidomicose foi estabelecida em 1971, em Medellín, Colômbia, durante reunião de micologistas do continente americano, sendo mundialmente aceita como oficial (MOREIRA, 2008).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A paracoccidioidomicose ou PCM é uma doença endêmica da América Latina (FORTES *et al.*, 2011). A infecção ocorre desde o México até a Argentina, excetuando-se países como Chile, Guiana, Guiana Francesa, Suriname, Nicarágua, Belize e as ilhas da América Central, os quais não possuem registros de casos autóctones da doença (PALMEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005). No Brasil, acredita-se que a incidência em zonas endêmicas varie de 3 a 4 novos casos/milhão até 1 a 3 novos casos / 100.000 habitantes ao ano. Informações registradas no Ministério da Saúde atestam que 3.181 casos de óbito por PCM foram registrados no Brasil entre 1980 a 1995, resultando em taxa de mortalidade de 1,45 caso por milhão de habitantes. Estudos apontaram a PCM como oitava causa de mortalidade por doença infecciosa crônica, inclusive maior que a mortalidade por leishmanioses, e a mais alta taxa entre as micoses sistêmicas (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006).

No período de 1980 a 1998, um estudo de mortalidade por PCM no estado do Paraná, constatou 551 óbitos, com prevalência do sexo masculino, na faixa etária entre 30 a 59 anos. A taxa de mortalidade média anual foi de 3,48 por milhão de habitantes. Destacou-se como a quinta causa de mortalidade entre as doenças infecciosas e parasitárias predominantemente crônicas (BITTENCOURT; OLIVEIRA; COUTINHO, 2005).

De acordo com os estudos de Marques (2003), a PCM ocupa o perfil de enfermidade de alta prevalência e morbidade por acometer parcelas da população com menor capacidade de acesso à atenção médica.

O grande fator de risco para a aquisição da infecção são as atividades relacionadas ao manejo do solo contaminado com o fungo, como atividades de terraplanagem, preparo do solo, práticas de jardinagem, transporte de produtos vegetais, entre outras. Além disso, o tabagismo também se revela como fator de risco intrinsecamente associado a essa micose (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006).

Segundo Mandolesi (2004), mais de 90% dos casos de PCM ocorrem em homens. De acordo com estudos realizados, a alta porcentagem pode ser explicada pelo fato de que o estrógeno age no fungo e inibe a transição de conídio ou micélio (sua forma saprofítica) em levedura (sua forma parasitária) *in vitro*. Proteínas de ligação ao estrógeno têm sido detectadas no citosol da célula do fungo e, durante a transformação, novas proteínas são produzidas como resultado da incorporação de estradiol.

A infecção é adquirida entre 10 e 20 anos de idade. Contudo, a apresentação das manifestações clínicas ou a evolução propriamente dita para doença é incomum nesse grupo, ocorrendo mais frequentemente em adultos entre 30 e 50 anos, como reativação de foco endógeno latente. Não obstante, a doença se caracteriza por não ser contagiosa e não haver transmissão interpessoal (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2018).

2.4 IMUNOPATOGENIA

A evolução da infecção para a doença clinicamente manifesta, sua disseminação pelos sistemas e a gravidade do quadro clínico dependem de fatores inerentes ao próprio fungo, como sua virulência, composição antigênica, das condições ambientais e, principalmente, dos fatores ligados ao hospedeiro quanto à capacidade do organismo em desenvolver uma resposta imune eficaz (FORTES *et al*, 2011).

O fungo causador da paracoccidioidomicose apresenta uma estrutura antigênica complexa e multifatorial. O principal componente relacionado com a patogenicidade é a glicoproteína 43KDa, conhecida como gp43, um antígeno imunodominante associado ao mecanismo de escape pelo qual o fungo evade do sistema imunológico do hospedeiro (PALMEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005).

O controle da infecção depende da resposta imune celular efetiva, geralmente associada ao padrão tipo I, caracterizado pela síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos T CD4+ e T CD8+, resultando na formação de granulomas compactos que controlam a replicação do fungo (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006). Ainda segundo Shikanai-Yasuda *et al* (2018), eventualmente as formas quiescentes podem persistir no interior dos granulomas. Indivíduos infectados que evoluem para a doença apresentam resposta Th1 deficiente, cuja magnitude se correlaciona com a gravidade da moléstia.

Nas formas mais graves, onde não há eficiência do organismo no controle da propagação da infecção, pode haver predomínio do padrão tipo II, ativação de linfócitos B, hipergamaglobulinemia e altos títulos de anticorpos específicos (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006). Embora o mecanismo de combate à infecção seja fundamental para a defesa do hospedeiro, aspectos imunopatológicos estão relacionados à exacerbação da resposta imune, resultando em dano tecidual (FORTES *et al*, 2011).

Assim, o conhecimento da imunopatogenia é de relevância clínica para se compreender a necessidade de tratamento prolongado, evitando recidivas até o estabelecimento de uma eficiente resposta imune celular do hospedeiro (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A PCM pode comprometer qualquer órgão, aparelho ou sistema (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2018). É classificada de acordo com sua história natural e condições clínicas do paciente nas formas aguda ou subaguda e crônica. O quadro clínico depende da virulência da cepa infectante, do tipo e do grau de resposta imune, dos tecidos infectados e das características intrínsecas relacionadas ao hospedeiro (FORTES *et al*, 2011).

A forma aguda ou subaguda é do tipo juvenil, característica da criança e de adultos até 30 anos, responsável por 3 a 5% dos casos e distribuída de forma semelhante entre os sexos. Já a forma crônica da doença, unifocal ou multifocal, responde por mais de 90% dos pacientes e acomete a população adulta, predominantemente do sexo masculino (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006).

No geral, a infecção crônica ocorre a partir do complexo primário pulmonar ou da reativação do foco quiescente pulmonar ou metastático, progredindo para as formas tegumentares (cutâneo e/ou mucoso). As lesões podem permanecer localizadas ou se disseminar para vários órgãos e sistemas, com gravidade variável (FORTES *et al*, 2011).

O paciente inicialmente pode queixar-se de insônia, debilidade, inapetência, disfagia, dispneia, tosse, hemoptise, febre, perda ponderal, prurido e ardor (PALMEIRO, CHERUBINI e YURGEL, 2005). A presença das lesões tegumentares é de grande importância, tanto pela frequência em que ocorre quanto por seu valor diagnóstico e clínico (MARQUES *et al*, 2007). Segundo Fortes *et al* (2011), as lesões múltiplas, do tipo pápuloacneiformes, indicam possível disseminação hematogênica do paracoco e refletem a gravidade da doença. Relata, ainda, que a caracterização dos padrões morfológicos das lesões cutâneas não é facilmente estabelecida devido ao polimorfismo clínico da doença e à dinâmica de evolução da lesão.

De outra forma, quando ocorre predomínio da resposta do hospedeiro, o padrão histopatológico observado é de infiltrado inflamatório granulomatoso compacto, em virtude da organização da

resposta, e raros fungos (MARQUES *et al*, 2007). A boca e o nariz são os sítios mais comuns de PCM cutaneomucosa, com surgimento de linfadenopatias (MANDOLESI, 2004). A morfologia das lesões pode depender também do local em que ocorre a lesão, sendo característico o padrão de úlcera de bordos calosos, quando da localização plantar. Dessa forma, há um conjunto de características que podem sugerir o diagnóstico. Na maioria das vezes, as úlceras tendem a ser limpas, não infectadas, com fundo granulomatoso fino e pontilhado hemorrágico moriforme (MARQUES *et al*, 2007).

Como a doença progride lentamente, pode levar anos para ser diagnosticada (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006). As sequelas são resultantes de reparação cicatricial induzida pelo tratamento e pode se manifestar como alterações anatômicas e funcionais de diversos órgãos (PALMEIRO, CHERUBINI e YURGEL, 2005).

2.6 DIAGNÓSTICO

Sendo a PCM uma micose sistêmica, qualquer sítio orgânico pode ser acometido. Assim, a atenção deve ser inicialmente dirigida ao estado geral do paciente e, então, aos órgãos e aos sistemas que são mais frequentemente comprometidos. É importante que todos os pacientes tenham exame físico geral detalhado e caracterização do estado nutricional, a fim de facilitar a conduta pertinente (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2006).

Entre os exames de imagem, a radiografia de tórax mostra um infiltrado pulmonar nodular ou intersticial bilateral simétrico e peri-hilar, com fibrose dos lobos pulmonares médios e inferior (PALMEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005). Por isso, as manifestações radiológicas da infecção por paracoco podem ser facilmente confundidas com tuberculose, histoplasmose ou leishmaniose (MANDOLESI, 2004).

O padrão-ouro para o diagnóstico de PCM é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico, como raspado de lesão, aspirado de linfonodo ou, ainda, fragmento de biópsia de órgãos supostamente acometidos (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2018). A biópsia é recomendada para o diagnóstico definitivo e mostra um granuloma supurativo com células gigantes e blastóporos – estruturas como cistos, com aproximadamente 30µm de diâmetro – geralmente seguidos por esporos. As colorações nitrato de prata metenamina (Grocott-Gomori) e PAS são empregadas para evidenciar o micro-organismo (PALMEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005).

Na prática, os testes de sorologia, além de constituirem a mais importante técnica diagnóstica, têm a função de acompanhamento durante e pós-tratamento (MARQUES, 2003). Os testes sorológicos revelam a existência do fungo antes mesmo dos exames cultural e histopatológico e são

de amplo uso na confirmação da doença (PALMEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005). Segundo Shikanai-Yasuda *et al* (2018), utilizando-se técnicas padronizadas e antígenos adequados, é possível obter sensibilidade de 80 a 95% para PCM.

Um antígeno específico para o paracoco, a glicoproteína de 43-kDa (Gp43), foi identificado durante a infecção, caracterizado e clonado, o que aumentou a reprodutibilidade e a especificidade dos testes sorológicos (MANDOLESI, 2004). É o principal antígeno diagnosticado na PCM em todas as formas clínicas (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2018). A detecção de anticorpos da classe IgM e IgA e a determinação sequencial desses anticorpos para a Gp43 podem ser ferramentas úteis para o sorodiagnóstico e avaliação da eficácia do tratamento (MANDOLESI, 2004).

Ainda segundo os estudos de Mandolesi (2004), a reação de PCR tem sido efetiva para a detecção de uma grande variedade de micro-organismos e também pode ser útil no diagnóstico de PCM, utilizando primers especificadamente designados para determinadas regiões do DN ribossomal.

2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações clínicas e a presença de lesões de outras doenças semelhantes ao quadro de infecção por paracoco devem ser consideradas no diagnóstico diferencial (PALMEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005).

De acordo com o Consenso em Paracoccidioidomicose descrito por Shikanai-Yasuda *et al* (2018), constituem diagnósticos diferenciais: Forma aguda: linfoma, leucemia, histoplasmose, tuberculose, toxoplasmose, leishmaniose visceral e mononucleose infecciosa; Forma crônica (cutâneo-mucosa): leishmaniose cutânea ou mucosa, tuberculose, cromoblastomicose, hanseníase, sarcoidose, lues e neoplasias; Forma crônica pulmonar: tuberculose, coccidioidomicose, histoplasmose, sarcoidose, pneumoconiose e pneumonite intersticial; Formas digestivas: tuberculose e doença de Chron; Formas relacionadas com o sistema nervoso central: tuberculose, criptococose, cisticercose e neoplasias.

2.8 TRATAMENTO

O tratamento da PCM persiste como desafio não totalmente resolvido (MARQUES, 2003). Segundo Shi-kanai-Yasuda *et al* (2006), o manejo terapêutico deve obrigatoriamente incluir medidas e suporte às complicações clínicas associadas ao envolvimento de diferentes órgãos pela micose, além da terapêutica antifúngica específica.

De uma forma geral, o tratamento da micose consiste no controle imediato dos sinais e dos sintomas da doença, assim como na redução da carga parasitária para a recuperação da imunidade celular do hospedeiro. A terapêutica de manutenção é realizada por tempo prolongado, com duração em torno de 6 a 12 meses, ou até que se obtenham critérios de cura, buscando reduzir o risco de recorrência da doença (PALMEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005).

A grande vantagem é que o paracoco é um fungo relativamente sensível à maioria dos antifúngicos sistêmicos, sendo que até mesmo os derivados sulfamídicos podem inibir seu crescimento. Como não há evidências sólidas que comprovem a resistência às drogas utilizadas, vários medicamentos mostraram-se eficazes no tratamento das diferentes formas clínicas da doença, incluindo derivados azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), derivados sulfamídicos (cotrimoxazol, sulfadiazina), anfotericina B e até mesmo a terbinafina (SHIKANAI-YASUDA *et al*, 2018).

Ainda de acordo com Shikanai-Yasuda *et al* (2006), apesar de o vasto arsenal terapêutico estar disponível para manejo da doença, na prática clínica as drogas mais empregadas são: o itraconazol, o cotrimoxazol (associação sulfametoxazol(trimetoprim) e a anfotericina B, utilizada nos casos mais graves.

Sempre vale a pena lembrar que a terapêutica da PCM vai além da escolha do fármaco. Possíveis e frequentes comorbidades, carência nutricional, anemia, problemas de aderência ao tratamento e atenção às circunstâncias sociais dos pacientes devem ser valorizados e fazer parte do plano terapêutico (MARQUES, 2003).

3. METODOLOGIA

Para a construção do artigo, foi feito um estudo descritivo, por meio da análise do prontuário, contendo a evolução clínica de um paciente masculino, trabalhador rural, 52 anos, tabagista 34 anos/maço, acometido por paracoccidioidomicose, com lesões nas vias aéreas inferiores e lesão vegetante na planta do pé do membro inferior direito há três meses, com crescimento rápido. O caso foi diagnosticado pela especialidade de dermatologia do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Paraná (CISOP), no município de Cascavel-PR. A pesquisa foi fundamentada com artigos científicos encontrados no banco de dados do PubMed, Medline e Scielo, dos últimos quinze anos. Este trabalho passou pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos do Centro Universitário FAG e foi aprovado pelo CAAE N° 11615319.0.00005219.

4. RELATO DO CASO

Paciente masculino, branco, 52 anos, trabalhador rural, residente no município de Quedas do Iguaçu e tabagista vigente.

Relatou lesão assintomática na região plantar à direita, de crescimento rápido e progressivo, notada há três meses. Negou trauma prévio. Negou medicamentos de uso contínuo e relatou excisão de carcinoma espinocelular em região mentoniana há um mês.

Exame físico geral sem particularidades e, ao exame dermatológico, apresentou lesão ulcerovegetante de aproximadamente 2,5 cm na região plantar à direita, com crostas hemáticas, pontilhado hemorrágico na superfície e bordos hiperceratósicos (Figura 1). Sem lesões em mucosa oral. Sem linfadenomegalia.

Figura 1 – Lesão em região plantar direita antes do tratamento.



Fonte: prontuário médico.

5. ANÁLISE E DISCUSSÃO

No caso clínico retratado, o paciente apresentava a forma crônica e multifocal da doença, de progressão lenta. A infecção ocorreu a partir de um complexo primário pulmonar, possivelmente reativado, que progrediu para a forma cutânea, na região plantar direita. A evolução do quadro clínico manifesto se deu em virtude da exacerbão da resposta imunológica celular do hospedeiro.

A apresentação clínica da lesão na região plantar assemelhava-se à neoplasia tumoral e as principais hipóteses aventadas foram carcinoma espinocelular e melanoma amelanótico. O padrão

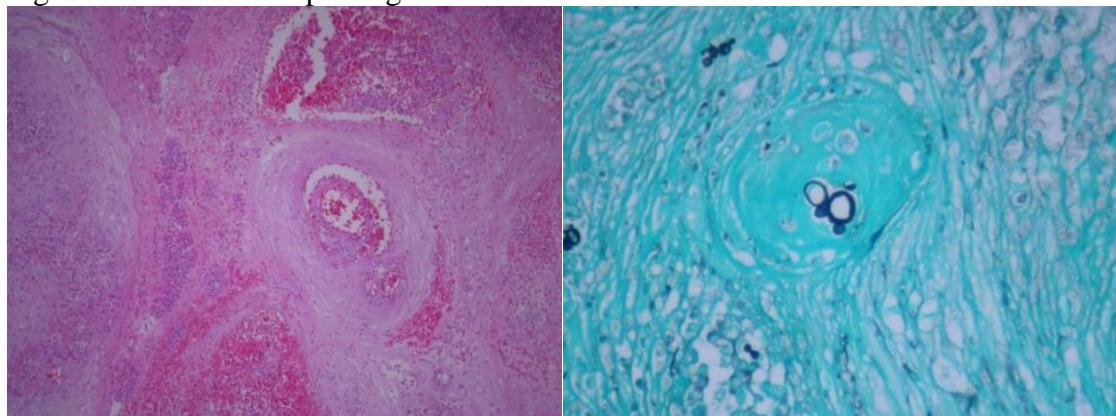
ulcerovegetante, com pontilhados hemorrágicos também sugeriu a infecção por paracoccidioidomicose, outra hipótese levantada.

O diagnóstico foi baseado inicialmente na história clínica e na evolução. Para a confirmação das hipóteses estabelecidas, foram solicitados exames complementares.

Os exames laboratoriais apresentaram resultados normais. Na radiografia de tórax, notou-se infiltrado pulmonar bilateral, com múltiplas opacidades algodonosas, algumas confluindo e formando áreas de consolidação parenquimatoso, mais evidentes nos segmentos posteriores de ambos os pulmões.

Foi realizada biópsia incisional e o resultado do exame anatomo-patológico confirmou a hipótese de paracoccidioidomicose cutânea (Figura 2).

Figura 2 – Exame histopatológico.

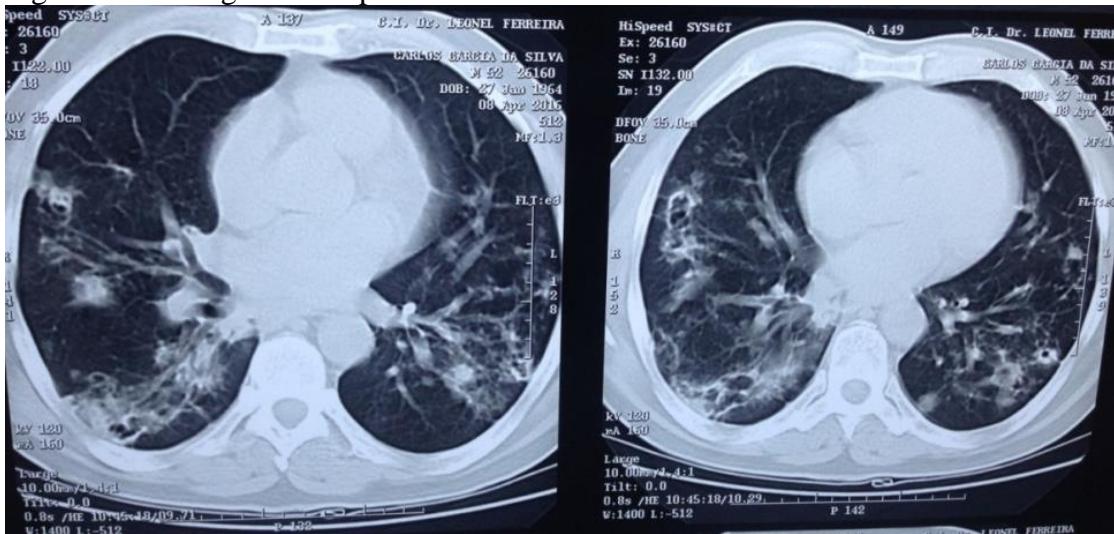


Fonte: prontuário médico.

A tomografia computadorizada de tórax sugestiva da doença apresentou linfonodos aumentados no mediastino médio e anterior, nódulos algodonosos, traves, estrias áreas de consolidação esparsa bilateralmente, com aspecto de doença pulmonar em atividade (Figura 3).

Iniciou-se o tratamento com itraconazol 100 mg de 12 em 12h. O paciente foi encaminhado para acompanhamento simultâneo no setor de Pneumologia e retornou após três meses do uso da medicação.

Figura 3 – Tomografia computadorizada de tórax.



Fonte: prontuário médico.

No retorno, apresentou melhora importante da lesão (Figura 4). O tratamento com itraconazol 200 mg/dia foi mantido por 18 meses, para o controle dos sinais e dos sintomas, por meio da redução da carga parasitária e recuperação da imunidade celular. A terapêutica de manutenção é prolongada até que se obtenham critérios de cura, buscando reduzir a recorrência da doença. A completa resolução da lesão após o tratamento com antifúngico oral corroborou a hipótese diagnóstica de paracoccidioidomicose.

Figura 4 – Planta do pé direito durante o tratamento.



Fonte: prontuário médico.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da alta prevalência de casos de paracoccidioidomicose no Brasil, há poucos relatos encontrados na literatura. Muitas vezes, a falta de publicações sobre a doença pode estar relacionada com a dificuldade no diagnóstico, principalmente pelo fato de o indivíduo apresentar queixas inespecíficas e lesões de morfologias bastante variadas. Como não se trata de uma doença de notificação compulsória, torna-se difícil encontrar dados estatísticos que fundamentem os estudos.

A forma cutâneo-mucosa geralmente é proveniente de disseminação hematogênica ou contiguidade. Em casos raros, é adquirida por inoculação direta do fungo na pele. Acomete, em ordem decrescente de frequência, região de cabeça e pescoço, membros inferiores, tronco, membros superiores e região genital. O acometimento mucoso é mais comum em gengiva, palato mole, lábios e mucosa jugal. As lesões ulceradas são as mais frequentes, geralmente provenientes de pápulas, pústulas ou lesões vegetantes. Na superfície das lesões, podem estar presentes pontos hemorrágicos escuros.

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 localização plantar. Não há quadro cutâneo patognomônico, exceto o padrão de úlcera rasa, com granulação fina e pontilhado hemorrágico. Algumas lesões ulcerovegetantes podem simular neoplasia maligna, sendo de fundamental importância a realização de biópsia para elucidação diagnóstica.

Para o diagnóstico, além do exame clínico, devem ser solicitados exames iniciais, como hemograma, velocidade de hemossedimentação, provas de função hepática e renal, eletrólitos e radiografia de tórax. Para investigação específica, deve-se buscar a identificação do fungo por exame micológico direto, cultura ou histopatológico. Na histopatologia, observa-se granuloma constituído por macrófagos, células epitelioides e células gigantes, contendo os fungos em seu interior, com aspecto característico em brotamento múltiplo. Testes sorológicos específicos podem ser obtidos por imunodifusão, imunofluorescência indireta e ELISA, com sensibilidade e especificidade, variando de 85 a 100%.

A recorrência-recaída deve ser estabelecida com melhor precisão e, portanto, o controle clínico periódico é fundamental. Estudos recentes baseados na análise de quimiocinas concluíram que o tratamento mínimo deve ser de 36 meses, entretanto é necessário estabelecer critérios clínicos e laboratoriais para definir um melhor controle de cura (ARAÚJO *et al*, 2009).

Esse relato contribui para ressaltar a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado para boa evolução do paciente. É fundamental que o profissional médico atente-se à possibilidade da

doença em casos suspeitos, a fim de que possa, a partir da hipótese, realizar os exames pertinentes para a conclusão diagnóstica e tratamento efetivo da condição.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A.S. *et al* Case of Recurrent Paracoccidioidomycosis: 25 Years After Initial Treatment. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p. 402. Out, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v13n5/v13n5a17.pdf>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

BITTENCOURT, J.I.M.; OLIVEIRA, R.M.; COUTINHO, Z.F. Paracoccidioidomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980/1998. **Caderno de Saúde Pública**, v. 21, n. 6. p. 1856-1864. Nov/Dec, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v21n6/25.pdf>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

CAMPOS, M.V.S . *et al* Paracoccidioidomicose no Hospital Universitário de Brasília. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 169-172. Mar/Abr, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41n2/a07v41n2.pdf>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

FORTES, M.R.P. *et al* Imunologia da Paracoccidioidomicose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 3. p. 516-525. Mai/Jun, 2011. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/101339/Imunologia-da-paracoccidioidomicose>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

MANDOLESI, A.R. Busca dos genes de Paracoccidioides brasiliensis relacionado às funções da mitocôndria. **Universidade do vale do Paraíba**. São José dos Campos. p. 1-51. Fev, 2004. <Disponível em: <http://biblioteca.univap.br/dados/000000/0000006E.pdf>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

MARQUES, S.A. *et al* Paracoccidioidomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 5. p. 411-417. Jun, 2007. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/100058/Paracoccidioidomicose--frequencia--morfologia-e-patogenese-de-lesoes-tegumentares>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

MARQUES, S.A. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 5. p. 135-150. Mar/Abr, 2003. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/101842/Paracoccidioidomicose--atualizacao-epidemiologica--clinica--diagnostica-e-terapeutica->>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

MOREIRA, A.P.V. Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e抗ígenos. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 5, n. 51. p. 11-24. Mar, 2008. Disponível em: <<http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bepa/v5n51/v5n51a02.pdf>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

PALMEIRO, M. *et al* Paracoccidioidomicose – revisão de literatura. **Scientia Medica**, v. 15, n. 4. p. 274-278. Out/Dez, 2005. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/napead/projetos/atlas-virtual-micologia/files/Link_Caso_14.pdf> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

SANTOS, W.A. *et al* Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, n. 1. p. 245-253. Jan/Fev, 2003. <Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/csp/2003.v19n1/245-253/pt>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

SHIKANAI-YASUDA, M.A.S. *et al* Consenso em paracoccidioidomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3. p. 297-310. Mai/Jun, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000300017> Acesso em: 04 de agosto de 2019.

SHIKANAI-YASUDA, M.A.S. *et al* II Consenso brasileiro em paracoccidioidomicose. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. esp. p. 297-310. Ago, 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v27nspe/2237-9622-ress-27-esp-e0500001.pdf>> Acesso em: 04 de agosto de 2019.