

Paracoccidiodomicose e síndrome de imunodeficiência adquirida: relato de necropsia

Paracoccidiodomycosis and acquired immunodeficiency syndrome: report of necropsy

Pérsio Godoy¹, Susana Satuf Resende Lelis² e Uirá Maíra Resende²

RESUMO

Descrição de um caso de paracoccidiodomicose generalizada em homem de 59 anos com síndrome de imunodeficiência adquirida, sem diagnóstico clínico prévio, observado à necropsia. Houve disseminação do fungo para vários órgãos, caracterizando-se, especialmente nos linfonodos, reativação aguda de processo antigo. O relato acrescenta-se ao número relativamente reduzido dos anotados na literatura médica.

Palavras-chaves: Paracoccidiodomicose. Síndrome de imunodeficiência adquirida. Paracoccidiodomycosis. Virus da imunodeficiência adquirida. Necropsia.

ABSTRACT

The case of a 59-year-old man with generalized paracoccidiodomycosis and acquired immunodeficiency syndrome without previous clinical diagnosis was observed at necropsy. There was fungal dissemination on multiple organs, particularly in the lymph nodes, characterizing the acute reactivation of an old infection. This is an additional case to be added to the few already on record.

Key-words: Paracoccidiodomycosis. Acquired immunodeficiency syndrome. Paracoccidiodomycosis. Human immunodeficiency virus. Necropsy.

A Organização Mundial de Saúde estimava, no final de 2002, a existência de cerca 1.500.000 indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (VIH) na América Latina, sendo 170.000 os submetidos a tratamento anti-retroviral no Brasil. Devido à prevalência relativamente alta da paracoccidiodomicose (PCM) em nosso meio, seria de se esperar número apreciável de casos de co-infecção^{4,9,15}. Porém, revisão da literatura disponível mostrou pouco mais de uma centena de casos registrados (quase todos na América Latina e perto de 90% deles no Brasil)^{1,3,12,13,14}, sendo incomuns os submetidos à necropsia^{7,14}.

Entre as hipóteses que tentam explicar esse paradoxo está o uso de sulfametoxazole-trimetoprim (SMZ-TMP) e de derivados azólicos para controle ou profilaxia de infecções oportunistas, erros de diagnóstico e fatores epidemiológicos (síndrome de imunodeficiência adquirida predomina nas cidades, PCM no meio rural)^{3,4,5,9}. Além do comprometimento imune pelo HIV na SIDA, existe na paracoccidiodomicose alterações na função imunitária, entre as quais a supressão da

resposta mediada por células, ativação policlonal dos linfócitos B e elevação dos níveis de IgE^{5,11}. Embora os neutrófilos participem da resposta imunitária inicial ao fungo, predomina nos tecidos a reação do tipo granulomatosa^{4,6}. Os níveis de CD4⁺ parecem ser essenciais à resposta proliferativa e à produção de anticorpos. Observa-se na PCM/SIDA resposta imunitária pobre, similar a que ocorre na forma aguda/subaguda da infecção pelo *Paracoccidiodomycosis brasiliensis* em pacientes HIV negativos^{1,9,14}.

RELATO DO CASO

Paciente de 59 anos, masculino, natural de Caetanópolis/MG e residente em Belo Horizonte/MG, internado no Hospital João XXIII de Belo Horizonte, no dia 21/04/1999, com quadro de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, febre (38°C), confusão mental e déficit focal (hemiparesia esquerda). Tomografia computadorizada de crânio mostrou área hipodensa

1. Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG. 2. Programa Acadêmico Especial do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Endereço para correspondência: Prof. Pérsio Godoy. Dept^a de Anatomia Patológica e Medicina Legal/FM/UFMG. Av. Alfredo Balena 190/5º andar, 30130-100 Belo Horizonte MG, Brasil.

Fax: 55 31 3222-3987

Recebido para publicação em 16/11/2004

Aceito em 30/8/2005

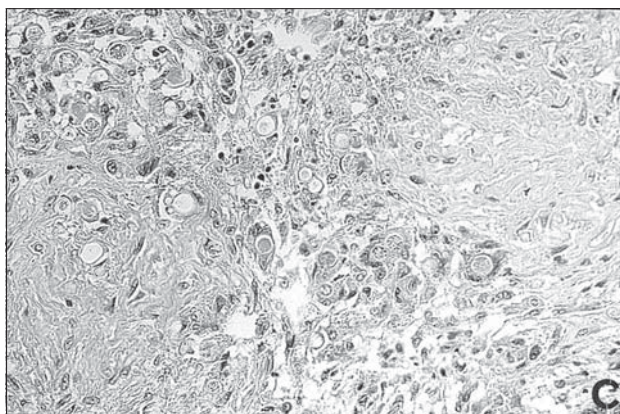
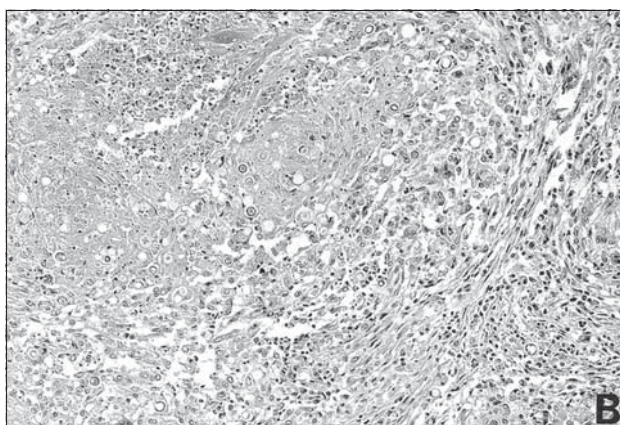
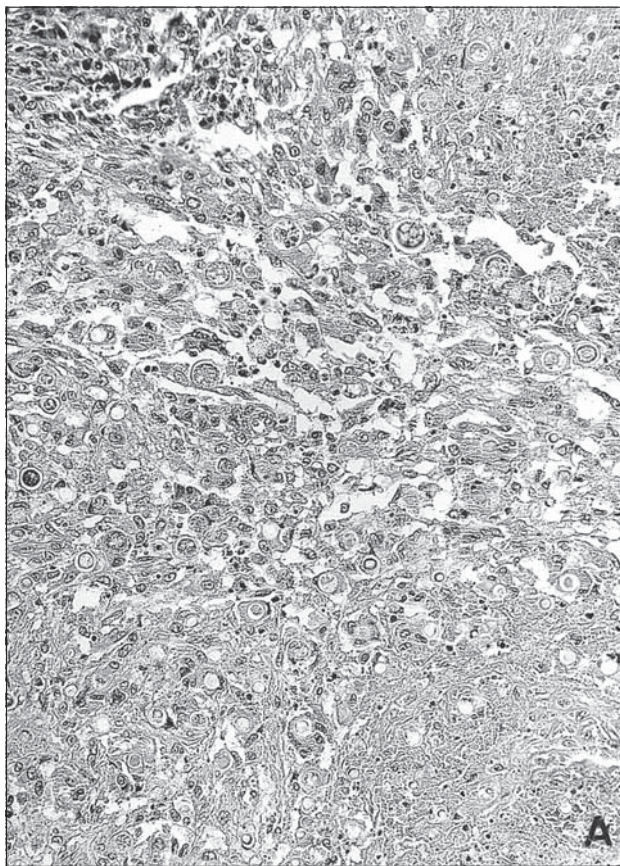


Figura 1 - Paracoccidioidomicose em linfonodo, com inumeráveis fungos. (A) Granulomas frouxos, reação epitelióide escassa (200x); (B) Focos de necrose e exsudação de neutrófilos (100x); (C) Granulomas em fase de cura por fibrose (200x) H.E.

e hipocaptante parieto-occipital direita e circulação luxuriante perilesional. Era portador de hipertensão arterial crônica e etilista, havendo relato de *hepatite* (sic), assim como comportamento de risco às doenças sexualmente transmissíveis. Nos últimos três meses, tosse e perda de peso (aproximadamente 10 quilos); propedêutica para tuberculose negativa.

Teste rápido para HIV foi positivo e radiografia de tórax mostrou-se normal. Evoluiu, inicialmente, com melhora do quadro neurológico e da febre, apresentando, porém, nova crise convulsiva e febre em 30/04/1999, seguidas de insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica. Negativas a pesquisa de BAAR e fungos no liquor, urocultura e hemocultura. Recebeu tratamento para neurotoxoplasmose e sepse, sem sucesso; nova tomografia computadorizada de crânio mostrou lesão hipodensa e não captante à esquerda e alterações periféricas difusas no córtex. ELISA 1 e 2 positivos para HIV. Óbito em 06/05/1999.

Necropsia. Síndrome de imunodeficiência adquirida (grupo IV, subgrupo C, segundo CDC). Depleção linfóide intensa e generalizada. Toxoplasmose cerebral, forma tumoral: duas lesões nodulares, a maior medindo 1cm de diâmetro no lobo parietal, superior direito, outra (1,0x0,5x0,5cm) na transição parieto-occipital direita, borda lateral. Infartos lacunares na substância branca parieto-occipital direita e base da ponte. Encefalopatia hipóxico-iscquêmica. Microhemorragia antiga no tálamo.

Paracoccidioidomicose disseminada, especialmente das cadeias de linfonodos (cervicais, intertraqueobrônquicos e paraaórticos) e do baço. Observa-se padrão produtivo granulomatoso epitelióide típico, eventualmente em fase de cura por fibrose. Predominam, porém, os granulomas frouxos, mal definidos, ocasionais células gigantes e focos de inflamação necrótico-exsudativa, com polimorfonucleares neutrófilos e células mononucleares (Figura 1); há acentuada proliferação extracelular de fungos em gemulação simples e múltipla. O processo assume padrão miliar nos pulmões, fígado e medula óssea.

Pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci*. Dano alveolar difuso (SARA) em fase exsudativa-proliferativa. Candidíase esofágica. Citomegalovirose e necrose multifocal nas supra-renais. Citomegalovirose discreta nos pulmões.

Necrose tubular aguda. Rins da hipertensão essencial benigna. Cálculo coraliforme à direita. Hipertrofia nodosa da próstata. Bexiga de esforço. Oligospermia.

Cardiopatia hipertensiva. Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Aterosclerose coronariana; lesões das pequenas artérias intramiocárdicas. Aterosclerose em artérias de médio e grande calibre.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de PCM deve ser considerado em todo paciente com SIDA, que apresente febre prolongada, emagrecimento, linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia e/ou lesões cutâneas, desde que não esteja em uso de (SMZ-TMP) ou derivados azólicos, uma vez excluídas infecções oportunistas mais prevalentes⁴.

A associação PCM/SIDA é comumente caracterizada pelo acometimento do sistema fagocitário-mononuclear, tal como

descrito na forma juvenil aguda ou subaguda dos indivíduos imunocompetentes. Nos casos descritos existe ampla variação das manifestações clínicas, desde evolução indolente até características da forma aguda, porém com envolvimento mucoso (cavidade oral e/ou trato respiratório inferior), próprio da forma crônica. Esta superposição, denominada forma mista, assim como a freqüente presença de lesões cutâneas, não é vista como regra, em indivíduos HIV negativos^{1 7 8 9 14}.

O paciente em questão não apresentou o quadro supradescrito, não tendo sido constatadas em vida a linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia, observadas à necropsia (relativamente comuns na PCM/SIDA). A concomitância de pneumocistose pode ter mascarado o envolvimento do trato respiratório inferior e pulmões. Atribuiu-se, em princípio, a perda de peso e a febre a possível tuberculose pulmonar, não confirmada, e os eventos finais à septicemia de etiologia bacteriana.

O estudo *post-mortem* foi essencial para o diagnóstico, indicando a possibilidade de infecção pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, em pacientes com SIDA, ser subdiagnosticada e subestimada em sua freqüência; muito embora, a análise de série de necropsias em pacientes imunossuprimidos, em áreas endêmicas para o fungo, não confirme essa suposição². Ficou, todavia, realçado o valor insubstituível da necropsia na definição de infecções oportunistas na SIDA, sendo mesmo provável que certo número de casos de PCM/SIDA permaneça sem diagnóstico em vida. Infelizmente, são incomuns os relatos de necropsia, perdendo-se a oportunidade de melhor compreensão da evolução e patogênese desta associação^{7 14}.

Não havia história ou não foi indagado ao paciente sobre a prática de atividades rurais ou a freqüência constante a áreas endêmicas, o que explicaria eventual infecção exógena, tal como ocorre nos pacientes com PCM aguda HIV negativos. Em muitos dos casos relatados, a PCM resultaria da reativação de focos latentes de infecção devido à disfunção da resposta imunitária celular, induzida no caso pela imunossupressão conseqüente à infecção pelo HIV^{1 4 7 8 9 14}.

Existem outros casos descritos de infecção pelo *Paracoccidioides brasiliensis* em pacientes HIV positivos, nos quais os achados obtidos à necropsia ou biópsia mostravam resposta inflamatória granulomatosa mal definida; os granulomas são frouxos, as áreas de necrose, por vezes extensas, especialmente nos linfonodos, mostram elevado número de células fúngicas viáveis, semelhante ao visto na forma aguda juvenil grave^{1 8 10 14}. Constataram-se no caso, aspectos semelhantes (Figura 1), talvez sem a mesma exuberância pelo tempo de evolução da doença, acometimento linfonodal, exceto intra-abdominal, do baço e com padrão miliar nos pulmões, fígado e medula óssea.

A história natural da PCM em pacientes imunossuprimidos, especialmente na SIDA, vem demonstrando correlação direta entre o grau de imunossupressão, com CD4⁺ <100mm³, e a coexistência de outras infecções oportunistas. Essas foram observadas em 37% de uma série de 79 casos revistos¹. No caso relatado, além da PCM, apareceram toxoplasmose cerebral,

pneumocistose, candidíase esofágica e citomegalovirose, inclusive das supra-renais.

Finalmente, é oportuno enfatizar a necessidade de se considerar sempre a possibilidade da ocorrência de PCM na SIDA, eventualmente como primeira manifestação, isolada ou com outros agentes infecciosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bernard G, Duarte AJS. Paracoccidioidomycosis: A model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. *Clinical Infectious Diseases* 31: 1032-1039, 2000.
- Borges AS, Ferreira MS, Nishioka SA, Silvestre MTA, Silva AM, Rocha A. Agreement between *pre-mortem* and *post-mortem* diagnosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome observed at a Brazilian teaching hospital. *Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo* 39: 217-221, 1997.
- Corti M, Villafañe MF, Negroni R, Palmieri O. Disseminated paracoccidioidomycosis with peripleuritis in an AIDS patient. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 46: 47-50, 2004.
- Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: An overview. *Clinical Infectious Diseases* 21: 1275-1281, 1995.
- Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clinical Infectious Diseases* 28: 947-965, 1999.
- Labuki K, Montenegro MR. Experimental paracoccidioidomycosis in the hamster: morphology, ultrastructure and correlation of lesions with presence of specific antigens and serum level of antibodies. *Mycopathologia* 67:131-135,1979.
- Lima MA, Silva-Vergara ML, Demachki S, Santos JAM. Paracoccidioidomycose em paciente com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Relato de necropsia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28:279-284, 1995.
- Marques SA, Conterno LO, Sgarbi LP, Villagra AMPC, Sabongi VPG, Bagatin E, Gonçalves VLC. Paracoccidioidomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Report of seven cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo* 17:261-265, 1995.
- Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World, *Medical Mycology* 38: 269-279, 2000.
- Marques SA, Shikanai-Yasuda MA. Paracoccidioidomycosis associated with immunosuppression, AIDS, and câncer. In: Franco M, Lacaz LC, Restrepo-Moreno A, Del Negro G (eds) *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton, CRC Press: Florida, p.393-405, 1994.
- Mota NGS, Rezkallah-Iwasso MT, Peraçoli MTS, Audi RC, Mendes RP, Marcondes J, Marques SA, Dillon NL, Franco MF. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 79: 765-772, 1985.
- Nobre Junior V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N, Antunes CM, Lambertucci JR. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of the southeast of Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 45: 69-74, 2003.
- Pedro RJ, Aoki FH, Boccato RSBS, Branchini MLM, Gonçalves Junior FL, Papiardanou PMO, Ramos MC. Paracoccidioidomycose e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 31: 119-25, 1989.
- Silva-Vergara ML, Teixeira AC, Cury VGM, Costa Júnior JC, Vanunce R, Carmo WM, Silva MR. Paracoccidioidomycosis associated with human immunodeficiency virus infection. *Medical Mycology* 41: 259-263, 2003.
- United Nations on AIDS/World Health Organization. Latin America and the Caribbean. *AIDS Epidemic Update*: December 2002, p.19-21, 2002.