

## PARACOCCIDIOIDOMICOSE, A PROPÓSITO DE UM CASO.

Edgar Berquó Peleja\*

---

### RESUMO

O autor apresenta um caso clínico de paracoccidiodomicose e levanta bibliografia correlata, enfocando a imunopatologia.

---

### 1. INTRODUÇÃO

As doenças micóticas, principalmente as do tipo sistêmico e crônico, ocorrem certamente sob circunstâncias peculiares. É sabido que, apesar da presença na natureza dos esporos dos fungos causadores destas micoses, às vezes de forma livre e abundante, muito poucos indivíduos contraem a doença. Durante a exposição, quase universal para os residentes em áreas endêmicas, estas pessoas adquirem infecções subclínicas ou inaparentes. A doença manifesta-se apenas em casos especiais. Da mesma forma, as leveduras consideradas como flora normal do homem condicionam a doença clinicamente manifesta somente se existir alteração nas condições do hospedeiro. É bem conhecido que defeitos no mecanismo da imunidade, congênitos, adquiridos ou mediados por tratamentos com imunossuppressores,

assim como a presença de doenças de base (diabetes, linfomas), condicionam o aparecimento de micoses graves.

Os fatores que regulam a interação do hospedeiro com o agente micótico são bastante complexos (1).

A paracoccidiodomicose é uma doença sistêmica produzida por um fungo dimórfico, o *Paracoccidioides brasiliensis* (Splendore 1912), Almeida 1930, que ocorre endemicamente em áreas rurais brasileiras, e endêmica e esporadicamente em vários países das Américas, principalmente a do Sul. Acomete de preferência trabalhadores rurais do sexo masculino, com frequência traduzindo-se clinicamente por lesões cutâneas de diversos tipos, assestadas na face, região perioral, mucosa orofaringolaríngea, e algumas vezes nasal, as quais sempre se acompanham de reações ganglionares satélites, com tendência à disseminação linfática ou hematogênica.

---

\*Mestrando em Medicina Tropical – Universidade Federal de Goiás

Não poucas vezes parece acometer, de início, órgãos internos, como os do aparelho digestivo e respiratório, com nítida propensão a disseminar-se quer por contigüidade, quer por via linfática ou hematogênica, produzindo quadros clínicos muito variados, de rica sintomatologia, com evolução quase sempre fatal na ausência de terapêutica adequada, precoce e continuada (2)

## 2. APRESENTAÇÃO DO CASO

L.C.S., 38 anos, sexo feminino, cor parda, casada, natural de Jataí-Go, procedente de zona rural deste município.

Paciente internada no Hospital de Doenças Tropicais, da Organização de Saúde do Estado de Goiás, em 04.01.85, com história de nódulo cervical indolor há 18 meses. Há 14 meses referido nódulo apresentou fístula com perda de secreção purulenta, evoluindo com ulceração. Há 3 meses a paciente passou a apresentar lesões verrucosas na face, tronco e membros, e adenomegalia cervical à direita. Há 1 mês houve fistulização dos gânglios cervicais à direita, também com perda de secreção purulenta. Na data da internação apresentava-se com hiporexia, disfagia, dor-de-garganta, náuseas pós-prandiais, di-súria e insônia.

Teve condiloma acuminado aos 16 anos. Casou-se aos 26, Gesta I; Para I, parto cesariano com laqueadura. Tabagista desde criança, etilista social.

Ao exame físico, encontrava-se com estado geral comprometido, caquética, anictérica, hipocorada (++)/4+, afebril, pesando 30,0 kg. Apresentava lesões verrucosas comprometendo face, tronco e membros, lesão cervical esquerda, ulcera-

da, com exposição de musculatura, fístulas com secreção purulenta em regiões cervical direita e axilares, e adenomegalia nas regiões inguinais e face interna dos braços. Pulmões com murmúrio vesicular rude, alguns estertores subcrepitantes. Frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto, ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas. Abdome plano, sem visceromegalias (Fig.1).

O estudo de secreção ganglionar demonstrou a presença de *Paracoccidioides brasiliensis*. Iniciada a terapêutica, a paciente mostrou-se alérgica à sulfa, optando-se então pelo uso de anfotericina B, à qual se associou o quetoconazol a partir do 2o. mês.

Alguns exames de interesse: Janeiro/85. Eletroforese das proteínas séricas:

Albumina . . . . .	= 1,98 g%
Alfa-1-globulina . . . . .	= 0,75 g%
Alfa-2-globulina . . . . .	= 0,49 g%
Beta-globulina . . . . .	= 0,75 g%
Gama-globulina . . . . .	= 2,23 g%
Proteínas Totais . . . . .	= 6,20 g%

26/2/85. PPD = Não Reator.

26/3/85. Secreção ganglionar: presença de *P. brasiliensis*.

26/3/85. Eletroforese das proteínas séricas:

Albumina . . . . .	= 2,35 g%
Alfa-1-globulina . . . . .	= 0,47 g%
Alfa-2-globulina . . . . .	= 0,70 g%
Beta-globulina . . . . .	= 0,72 g%
Gama-globulina . . . . .	= 3,06 g%
Proteínas Totais . . . . .	= 7,30 g%

30/3/85. PPD = Não Reator.

09/4/85. Secreção de abscesso em região lombar: presença de *P. brasiliensis*.

Em 23.04.85, após melhora, recebeu alta hospitalar, fazendo uso de quetoconazol.



Fig. 1. Paciente com paracoccidioidomicose. Caquexia, lesões extensas no pescoço e face, adenomegalia generalizada.

Em 07.06.85, retornou ao ambulatório médico, em melhor estado geral, fazendo uso regular da medicação prescrita (quetocoazol).

### 3. COMENTÁRIO

A imunopatologia das doenças tropicais estuda, não somente os mecanismos imunológicos destas doenças, mas também a influência sobre o sistema de fatores ambientais e raciais, má nutrição e infecções crônicas.

Nos fatores ambientais realça principalmente o estudo dos alérgenos que são completamente diferentes, no que se refere a pólenes, insetos e plantas causadoras de dermatites.

A má nutrição, acometendo apreciável contingente da população tropical, influi na resposta imune por vários mecanismos, alguns não suficientemente elucidados. O mesmo acontece com infecções e parasitoses crônicas que podem provocar imunodepressão, ou aumentos significativos de IgE.

Várias razões contribuem para tornar o estudo da imunologia das infecções tropicais mais difícil e complicado, pois os parasitas representam mosaico extremamente complexo de antígenos e seus ciclos vitais podem consistir de diferentes aspectos morfológicos, possivelmente com diferentes estruturas antigênicas e que podem estar presentes no mesmo hospedeiro, simultânea ou sequencialmente. Além disso, o estímulo antigênico poderá provir de antígenos somáticos do parasita ou de várias substâncias secretadas ou excretadas pelo mesmo.

Outra importante característica de muitas infecções é a persistência do agente patógeno, apesar da existência de res-

posta imune adequada por parte do hospedeiro, conseguida à custa da chamada evasiva imunológica. Por este mecanismo imune o agente patógeno incorpora antígenos do hospedeiro, tornando-se tolerante; altera a sua antigenicidade ou a sua morfologia; elabora substâncias imunossupressoras; vive dentro dos macrófagos, após destruir ou anular a sua maquinaria; ou se encista.

Também de importância é a resistência inata. Pouco ainda é conhecido sobre a suscetibilidade do homem a determinadas infecções, mas receptores de membrana celular e antígenos de histocompatibilidade talvez sejam importantes.

A compreensão lógica dos mecanismos imunes das infecções tropicais deve abranger todos os elos da evolução da resposta imune, a fim de ser possível avaliar, situar ou prever a consequência de determinado defeito sobre a resposta imune global.

Na paracoccidiodomicose pode ser aplicada a concepção polar, na qual os pacientes podem desenvolver formas de alta resistência (pólo positivo) ou de baixa resistência (pólo negativo) entremeadas de um espectro de formas clínicas, com reatividades variáveis. As formas sistêmicas da doença, comprometendo órgãos internos, constituem o pólo anérgico, negativo, e a infecção adquirida por inoculação acidental representa o pólo positivo, alérgico, das infecções locais.

#### 3.1. CÉLULA - T

Na forma sistêmica grave a reação cutânea à paracoccidiodina é geralmente negativa, podendo ser positiva nas formas localizadas ou na infecção acidental. Em consequência da infecção há depressão da

função da célula - T a vários antígenos infecciosos, tais como tuberculina, tricoftina, levedurina, varidase, etc. e agentes químicos como dinitroclorobenzeno (DNCB) e até mesmo maior sobrevivência a aloenxertos cutâneos é observada.

A falta de resposta primária e específica, tem mecanismo obscuro, porém os dados conhecidos são mais compatíveis com um mecanismo de "desvio imune".

#### 3.2. LINFOCINAS

Na paracoccidiodomicose verifica-se correlação entre reações cutâneas de tipo tardio aos antígenos de paracoccidoides e outros antígenos, resposta à PHA "in vitro", fator inibidor blástico (BIF) e inibição da migração de leucócitos (MIF).

#### 3.3. CÉLULA - B

Inconstantes aumentos de IgG e IgM são verificados na forma sistêmica. Paradoxalmente o título de anticorpos aumenta à medida que se progride do pólo positivo (alérgico) para o negativo (anérgico). No entanto, somente uma pequena parcela destes anticorpos são específicos, sendo a maioria inespecíficos, sendo alguns auto-anticorpos. Por outro lado, anticorpos em títulos baixos ou ausentes são encontrados nas formas locais e sob controle terapêutico. A reação de fixação de complemento com títulos altos revela "gravidade" ou mau prognóstico da micose, e o seguimento da doença, no que se refere à resposta terapêutica, pode ser avaliado pelos títulos da reação sorológica. Anticorpos citotóxicos contra linfócitos parecem ser responsáveis, em parte, pela depressão da célula - T. Além disso

pelo fenômeno da "facilitação imune" os sítios antigênicos ou efetores da imunidade celular seriam bloqueados, impedindo que os linfócitos-T desempenhassem a sua ação, explicando a paradoxal ação negativa dos anticorpos.

#### 3.4. SISTEMA MACRÓFAGO

Na forma sistêmica da doença os macrófagos demonstram incapacidade e lentidão em lisar e dirigir o agente patógeno. Surpreendentemente, os mesmos macrófagos podem ser capazes de lisar outros agentes infecciosos, sugerindo que o defeito imune é específico.

Macrófagos podem ser ativados por estímulos específicos ou inespecíficos capazes de facilitar a destruição do agente patógeno. A destruição deste pode exigir mediação de linfócitos-T, macrófagos e anticorpos. Mecanismo possível de sobrevivência intracelular seria o de evasiva imune por bloqueio ou destruição do mecanismo interior do macrófago.

#### 3.5. SISTEMA LINFÓIDE PERIFÉRICO

O sistema linfóide periférico, representado por linfonodos e baço, mostra, na forma sistêmica da doença, intensa substituição das áreas timo-dependentes por macrófagos repletos do agente patógeno. Nas áreas de linfócitos-B há hipertrofia dos centros germinativos e intensa proliferação plasmocitária, indicando evidente atividade da célula-B.

O quadro histológico dos linfonodos nas áreas paracorticais espelha as alterações imunes verificadas no espectro desta infecção, que podem ser desde lesões discretas ou ausentes, nas formas alérgicas, até lesões destruidoras nas formas anérgicas.

O evidente distúrbio no tráfego de linfócitos-T, provocado pelas alterações estruturais dos linfonodos, contribui também para deprimir a resposta imune celular.

### 3.6. COOPERAÇÃO

É reconhecido grau variável de depressão não específica da célula-T. Esta depressão parece estar relacionada a várias causas:

- a) alterações nos órgãos linfóides periféricos;
- b) competição imunológica;
- c) paralisia imune parcial, por oferta excessiva de antígeno, às vezes em forma solúvel;
- d) proliferação de um clone de células supressoras ("suppressor cells") que podem ser linfócitos-T como linfócitos-B, competindo com células-T efectoras e bloquear os mecanismos de imunidade celular;
- e) fenômeno da "facilitação imunológica" que não parece viável nos casos em que o defeito é verificado na ausência de soro autólogo ou quando o soro doente não bloqueia a reatividade das células normalmente reativas ao agente patógeno.

A perda de controle da célula-B por parte da célula-T supressora parece ser responsável pela excessiva elaboração de imunoglobulinas, anticorpos inespecíficos e auto-anticorpos (3).

### 3.7. ANTICORPOS

Grande número de pesquisas sorológicas revelando que, nas fases mais ativas da doença, anticorpos são detectados em títulos elevados, na maioria dos pa-

cientes, parecia indicar que anticorpos em níveis elevados estivessem associados com doença mais ativa, imunidade celular baixa e pior prognóstico. Embora essas observações possam ser freqüentes, não constituem regra absoluta. Os estudos em que a competência imunológica celular foi comparada à resposta humoral demonstraram a independência entre tais mecanismos (4).

O sistema defensivo humoral responde ao estímulo dos antígenos do fungo com a produção de anticorpos específicos, de tal sorte que, no momento do diagnóstico mais de 90% dos pacientes têm anticorpos detectáveis. Ademais existe uma relação entre os resultados sorológicos e a severidade da afecção, encontrando-se que os títulos são usualmente mais altos nos pacientes com enfermidade severa. Os enfermos com menor comprometimento orgânico e aqueles que respondem ao tratamento específico, apresentam títulos significativamente menores. Igualmente, as recaídas se acompanham de um aumento nos títulos. A experiência acumulada até o presente, permite afirmar que os pacientes com paracoccidiodomicose não têm deficiências na produção de anticorpos. Pelo contrário, seu sistema humoral está hiperativo, especialmente durante a fase de maior atividade infecciosa.

Nos pacientes, os níveis séricos das várias imunoglobulinas são normais e inclusive, um pouco mais altos. Diferentes estudos têm demonstrado que através das várias fases da doença, os níveis de imunoglobulina M (IgM) e de imunoglobulina A (IgA) se mantêm dentro de limites normais.

A IgG está significativamente elevada tanto no momento do diagnóstico co-

mo durante o primeiro ano de tratamento. Posteriormente, ocorre um retorno a cifras normais.

Recentemente se demonstrou a presença de concentrações séricas elevadas de IgE; tais concentrações são maiores nos pacientes que apresentam comprometimento orgânico severo, diminuindo durante o tratamento, porém seu papel biológico permanece desconhecido. O aumento de anticorpos desta classe poderia refletir falta de controle por parte das células-T encarregadas de sua regulação.

A relação entre a concentração total das várias imunoglobulinas e a função de anticorpos anti-*P. brasiliensis* não tem sido estabelecida em todos os casos. Se tem assinalado que a concentração total de IgG correlaciona bem com os títulos de anticorpos fixadores do complemento. Igualmente parece demonstrado que os anticorpos detectados na prova de imunodifusão em gel de ágar pertençam a esta mesma classe de imunoglobulina. Os estudos mostram a presença de anticorpos IgM anti-*P. brasiliensis* em torno de 68% dos pacientes, porém não estabelecem uma relação entre a presença de tais anticorpos e a evolução ou gravidade da doença. Tampouco demonstram que estes anticorpos sejam os anticorpos funcionais na prova de precipitação, a qual por ser positiva especialmente nos casos recentes e nas recaídas, faz pensar neste tipo de imunoglobulina. A presença constante de anticorpos IgM específicos em períodos bem diferentes do processo micótico poderia estar de acordo com o caráter crônico e com o prolongado período de latência característicos da doença.

Ao contrário do que acontece com a IgM, a IgE, notoriamente elevada nos pacientes com doença em atividade, não

parece cumprir uma função como anticorpo específico. Alguns autores observaram que a hiperimmunoglobulinemia E correlaciona-se com a hiporreatividade das células-T.

Quanto à IgA, existe uma percentagem muito baixa de anticorpos específicos nesta classe de imunoglobulinas.

A aplicação de provas de imunofluorescência em tecidos com lesões produzidas pelo fungo tem permitido demonstrar a presença regular, em todos os casos, de plasmócitos produtores de IgG e de IgA. Estes últimos predominam nas lesões tegumentares. Igualmente se observam alguns plasmócitos tipo IgM cuja distribuição, de acordo com as formas clínicas, é irregular. Tampouco aqui se correlacionam a existência de células plasmáticas IgA ou IgM com a presença dos correspondentes anticorpos específicos anti-*P. brasiliensis*.

De uma forma geral, os anticorpos cooperam na proteção do hospedeiro, contra os microrganismos que se encontram extracelularmente, promovendo a opsonização, ativando o sistema complemento, neutralizando as toxinas e inibindo a aderência do microrganismo às células do hospedeiro. Uma vez que o patógeno se tenha localizado intracelularmente, o papel dos anticorpos desaparece, a menos que, a partir dali, o germe se converta em fonte de estímulo antigênico crônico, capaz de induzir a contínua produção de anticorpos e de ativar o sistema celular. Esta circunstância é bem possível no caso da paracoccidiodomicose. Em muitas destas funções, os anticorpos atuam de forma cooperativa com os vários componentes do sistema complemento assim como com as células fagocitárias. As IgG e IgM ativam o complemento pela via clássica.

sica; igualmente, a existência de receptores para o segmento Fc das imunoglobulinas nos linfócitos e macrófagos faz com que estas células tomem parte dos sistemas imunes tanto afetores como efetores (5).

### 3.8. SISTEMA COMPLEMENTO

O complemento amplifica a função opsonizante dos anticorpos específicos, e a sua ativação se dá por meio da via clássica (IgG, IgM) e da via alternativa (C3-9). O *P. brasiliensis* tem a propriedade de ativar a via alternativa do sistema complemento, por si mesmo e na ausência de anticorpos específicos, sendo necessária a sua ativação para que os polimorfonucleares sejam atraídos, ao sítio da infecção (5).

### 3.9. IMUNECOMPLEXOS

Na paracoccidiodomicose são vistas reações cutâneas tipo Arthus, pressupondo que a participação de imunocomplexos deve ter importância na doença (3).

Sabe-se que um estímulo antigênico prolongado, originado da persistência do antígeno ofensor, pode resultar na formação de imunocomplexos, os quais são encontrados no soro de pacientes com esta micose.

Pela técnica de união com Clq, se detecta imunocomplexos tanto em pacientes com a forma ativa, como naqueles com formas clínicas e micologicamente inativas. Os resultados são diferentes com células Raji, observando-se que os imunocomplexos predominam francamente nos pacientes com atividade micótica. Aqui, como no caso da hiperimunoglobulinemia por IgE, se nota uma aparente relação com a depressão da imunidade celular.

Postula-se que os imunocomplexos tenham uma ação inibidora sobre as células-T, ação esta que pode ser direta, a nível do sistema efetor, ou indireta, estimulando células supressoras (5).

### 3.10. SUBSTÂNCIAS SÉRICAS INIBIDORAS DA FUNÇÃO DOS LINFÓCITOS-T

Se tem postulado que nesta micose certos fatores plasmáticos interferem com a expressão da imunidade mediada por células. Tais fatores plasmáticos podem desaparecer durante o tratamento, com a conseqüente recuperação da função linfocitária. Por isto, se tem sugerido que os fatores plasmáticos inibidores poderiam corresponder a anticorpos, imunocomplexos ou à fração alfa-globulina (5).

### 3.11. REAÇÕES TISSULARES

Há variações morfológicas do complexo histiócito-macrófago, de acordo com a situação da forma clínica entre as formas polares alérgicas e anérgicas.

Granulomas de tipo tuberculóide com patógenos, raros ou ausentes, são vistos nas formas alérgicas, e conglomerados de macrófagos cheios de fungos, os chamados granulomas macrofágicos anérgicos, são encontrados na forma sistêmica da doença (3), (2)

### 3.12. EVASIVA IMUNE

Poder-se-ia sugerir que diferentes graus de infectividade e tropismo do *P. brasiliensis* e do *P. loboi*, causador da doença de Jorge Lobo, seriam, principalmente neste último, formas de evasiva imune. Além disso, a presença de fatores

inibidores do plasma, e responsáveis em parte pela depressão da célula-T, poderia ser considerada forma de evasiva.

Por analogia com outras infecções, deve ser aventada a possibilidade da existência de antígenos tolerógenos, especificamente capazes de "paralisar" a resposta do hospedeiro.

Outra possível forma de evasiva seriam as propriedades de superfície do parasita, tornando-o resistente a enzimas lisosômicos, permitindo que sobreviva e se multiplique dentro dos vacúolos fagolisosômicos.

### 3.13. IMUNOSSUPRESSÃO

Vários mecanismos imunes podem estar relacionados secundariamente à imunossupressão, tais como alterações no sistema linfóide periférico, competição imunológica, fenômeno da facilitação, oferta excessiva de antígeno e fatores bloqueadores do soro. Quando o defeito da célula-T é aparentemente primário tem-se sugerido verdadeiro estado de tolerância ou de "desvio imunológico"

Maior incidência de doenças malignas na paracoccidiodomicose constitui impressão clínica, ainda não suficientemente comprovada.

### 3.14. IMUNOTERAPIA

A imunoterapia deverá basear-se no conhecimento dos mecanismos da resposta imune:

a) estimulando o organismo por meio de vacinas ou corrigindo defeitos de cooperação da célula-T;

b) diminuindo ação imunossupressora do excesso de antígeno, por meio da quimioterapia e evitando as lesões no sistema linfóide secundário;

c) ativando o sistema macrófago;

d) impedindo o fenômeno da facilitação imunológica ou a ação de fatores plasmáticos bloqueadores;

e) e finalmente, impedindo a evasiva imune por parte do agente patógeno.

Transferência de linfócitos, fator de transferência, BCG, *C. parvum*, adjuvantes e levamisole têm sido usados com a finalidade de regular e estimular funções da célula-T e ativar macrófagos (3).

### 4. CONCLUSÕES

Malgrado a terapêutica efetiva, certamente constatada "in vitro" e "in vivo", até o momento atual existe uma tendência de a doença se perpetuar, "escapando" os fungos, de quando em quando, ao controle imposto pela terapêutica, o que implica em recidiva da doença com o aparecimento de disseminação do fungo.

O mecanismo pelo qual isto se processa é desconhecido, mas indubitavelmente deve estar ligado a mecanismos imunológicos, pois a falta de equilíbrio entre os dois segmentos efetores do sistema imune, é, praticamente, a regra nas micoses sistêmicas.

Daí, embora se conheçam, com segurança, fármacos ativos na terapêutica da paracoccidiodomicose capazes de impedir o metabolismo do fungo, impedindo seu desenvolvimento ou destruindo-o, não se logrou cura definitiva da doença, pois nos falta a compreensão do mecanismo íntimo da mesma e o manejo adequado das substâncias disponíveis (1), (5).

As doenças tropicais constituem o melhor modelo para o estudo, investigação e compreensão dos mecanismos que compõem a Imunologia Clínica (3), e a

