

PARACOCCIDIOIDOMICOSE DISSEMINADA COM COMPROMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, TESTICULAR, PULMONAR E ADRENAL: RELATO DE UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

José Alexandre B. de Figueiredo Jr.,¹ Marcos Vinicius de Oliveira Alves,² Marcos Roberto Rezende,³ Paula Reis,⁴ Heloisa Catalá⁵

Resumo

Neste relato de caso, irá ser descrito um caso atípico de paracoccidioomicose. A Paracoccidioomicose é uma doença de alta prevalência no estado do Mato Grosso, o agente etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis*, é um fungo dimórfico que habita os solos, infectando lavradores entre a segunda e terceira década de vida. Seus sintomas, na forma mais prevalente, passam a se manifestar entre a quarta e quinta década de vida. Por ser uma doença granulomatosa, pode ter múltiplas facetas clínicas. Diante disso, será relatado um paciente com forma disseminada, manifestando a doença não pelas formas mais comuns: pulmonar e cutânea. Mas sim, com insuficiência adrenal, forma cerebral e testicular. Como não se sabia a etiologia, visto que não foi conseguido isolar o agente em diversos materiais, a forma cerebral levou o paciente a ser tratado para neurotoxoplasmose e neurotuberculose empiricamente. Todavia, foi a partir de uma lesão expansiva testicular à direita, que levou à orquiectomia, sendo identificado o patógeno no anátomo-patológico. Assim, pela peculiaridade do caso e pela alta incidência dessa afecção, devemos acrescentar paracoccidioomicose cerebral nos diagnósticos possíveis, quando há múltiplas lesões cerebrais com reforço anelar.

Palavras-chave: Paracoccidioomicose; Neuroparacoccidioomicose; Neuroimagem; Abscesso fúngico; Orquiectomia.

DISSEMINATED PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS WITH INVOLVEMENT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, TESTICULAR, LUNGS AND ADRENAL: REPORT OF A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Abstract

In this case report will be described an atypical case of paracoccidioomycosis. Paracoccidioomycosis is a disease of high prevalence in the state of Mato Grosso the etiological agent *Paracoccidioides brasiliensis* is a dimorphic fungus that inhabits soils infecting farmers between the second and third decade of life. Its symptom in the most prevalent form begin to manifest between the fourth and fifth decade of life. Because it is a granulomatous disease, it can have multiple clinical facets. On this, a patient with disseminated form will be reported manifesting the disease not by the most common forms: pulmonary and cutaneous. But yes, with adrenal insufficiency, cerebral and testicular form. As the aetiology was not known, since it was not possible to isolate the agent in various materials. The cerebral form led the patient to be treated for neurotoxoplasmosis and neurotuberculosis empirically. Nevertheless it was from an right testicular expansive lesion which led to orchietomy being identified the pathogen in the anatomopathological. Thus, due to the peculiarity of the case and by the high incidence of this condition we should add cerebral paracoccidioomycosis in possible diagnoses when there are multiple brain lesions with ring reinforcement.

Keywords: Paracoccidioomycosis; Neuroparacoccidioomycosis; Neuroimaging; Fungal abscesso; Orchietomy.

1. Professor do Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM), responsável pelo ambulatório de neurologia do HUJM, autor do relato. Endereço para mala postal: Rua Edgar Vieira, Boa Esperança, Cuiabá-MT Secretaria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso. E-mail: jr_alex@globocom
2. Acadêmico do 6º ano de medicina da Universidade Federal de Mato Grosso.
3. Acadêmico do 6º ano de medicina da Universidade Federal de Mato Grosso.
4. Residente de infectologia do HUJM.
5. Residente de clínica médica do HUJM.

Objetivo (Purpose)

Neste relato de caso, abordaremos o quão difícil pode ser o diagnóstico etiológico na apresentação por neuroimagem de lesões expansivas múltiplas no parênquima cerebral, pois a gama de diagnósticos diferenciais é extensa.

Será descrito um caso de paracoccidiodomicose do Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM) da Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT). É uma doença em que a história epidemiológica ajuda a guiar o diagnóstico, visto que a maioria dos pacientes tem em comum a história prévia de terem trabalhado como lavradores nas primeiras décadas de vida (1). A doença manifesta-se na 4^o à 5^o década de vida, tem alta incidência na América do Sul, por isso, também é chamada de Blastomicose Sul Americana (2). Por ser uma doença granulomatosa, pode acometer múltiplos órgãos, tendo predileção por vias aéreas inferiores, já que o contágio se dá aspirando o patógeno. Além da forma linfática e cutânea, como segundo sítio acometido. Já no caso abaixo, será narrado sítios com baixa frequência: cerebral (3,4%-36%) (2), adrenal (2,1-44%) (2), testicular (0,7-8%) (2). Assim, evidencia-se uma paracoccidiodomicose disseminada, onde o patógeno circula pela corrente sanguínea.

Descrição do caso (Case description)

Paciente de 63 anos, residente em Pontes e Lacerda-MT, trabalhou como lavrador por 20 anos (dos 17 aos 37 anos), etilista pesado por 30 anos e ex-tabagista 30 anos/maço.

Em 2013, procurou atendimento em serviço de emergência, devido hipotensão e consumpção (perdeu 10kg em menos de 6 meses), náusea e vômitos, além de astenia e escurecimento do tom da pele que já ocorria há, no mínimo, 1 ano.

Paciente foi referenciado para hospital geral universitário (HGU). Nos exames de entrada, notaram hiponatremia, associado a cortisol baixo e ACTH elevado. Fechado diagnóstico de doença de Addison. Paciente negou ter doenças endocrinológicas na família. Como exame de rastreio realizou Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, abdome (onde revelou aumento da adrenal direita – 3cm x 2cm, com calcificação grosseira e espessamento difuso da adrenal esquerda), PPD, escarro para BAAR e sorologia para paracoccidiodomicose (imunodifusão radial dupla em gel de agarose). Na TC de tórax não havia nenhum achado relevante. Recebeu alta com diagnóstico de Insuficiência Adrenal de etiologia autoimune, sendo medicado com Prednisona 20mg/dia e proposta de acompanhamento em ambulatório de endocrinologia e infectologia, a fim de melhor

esclarecimento do caso. Todavia, paciente retornou para sua cidade e não manteve seguimento ambulatorial.

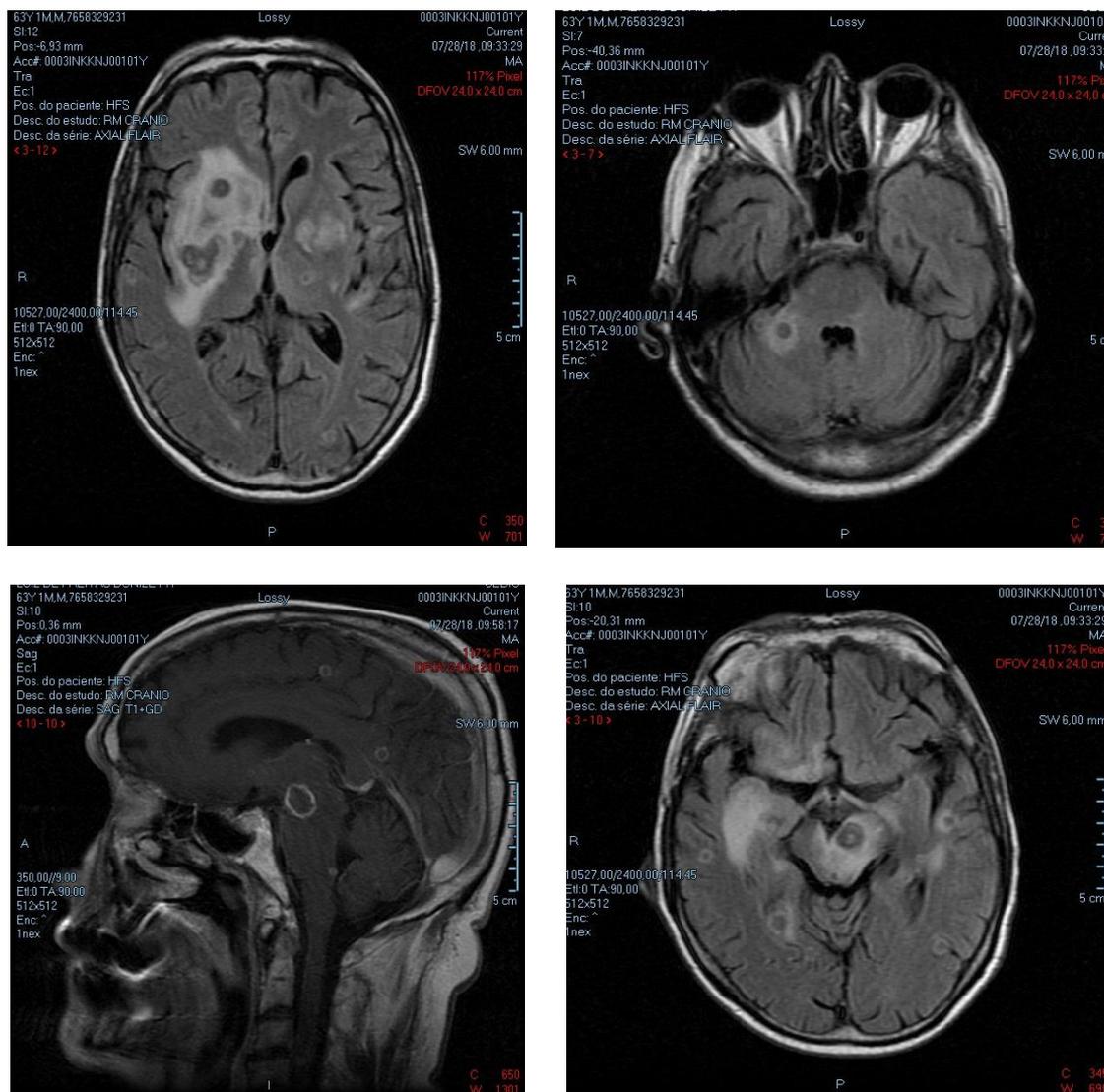
De 2013 até novembro de 2017 nega qualquer sintomatologia. Em novembro de 2017, após falecimento de sua filha, passou a ter vertigem, astenia e hipotensão algumas vezes durante a semana. Esses sintomas se acentuaram a partir de maio de 2018, tornando-se diários. Passou por diversas consultas com endocrinologistas de sua cidade, até conseguir consulta em nosso ambulatório de endocrinologia no dia 27/07/18.

Tabela 1- Exames complementares de 03/07/2018

HMG	Bioquímica	Eletrólitos
Hb:16.2; Leucocitos:10.200 PQT:369.000/mm ³	TGO:22; TGP:18 GamaGT: 29.6 Cálcio total: 10.8 Albumina: 4.3 Ureia:21 Creatinina: 0,8 Colesterol total: 234 LDL: 157 HDL:45 Triglicerídeos: 156 Glicemia: 92 Hemoglobina Glicada: 5.3 Cortisol: 5,46 ACTH: 166	Potássio:4.6 Sódio:134 Magnésio:2

Apresentava-se normotenso 100x60mmHg em ortostase, pesando 63kg, frequência cardíaca de 90bpm, hemoglicoteste de 98. Ao exame, corado, hidratado, anictérico, acianótico, sem alterações em aparelho cardíaco e respiratório. Abdome também sem alterações. Paciente estava desorientado (Escala de Coma de Glasgow: 14) com astenia, não conseguindo deambular, pele pigmentada, fala disártrica, dismetria a esquerda e hemiparesia à esquerda associado a paralisia facial padrão nuclear a direita (achados neurológicos originaram-se há 6 dias da avaliação). Apresentou incontinência urinária durante a consulta. Seus exames laboratoriais anotados constam na Tabela 1 acima.

Figura 1 - Sequência 1 RNM de Crânio demonstrando lesões cerebrais com reforço anelar



Foi encaminhado ao Pronto Socorro Municipal de Cuiabá onde evoluiu com piora do quadro neurológico, estando mais sonolento, além de apresentar um episódio convulsivo tônico-clônico. Após quatro dias, foi transferido para enfermaria de clínica médica do HJUM. No exame de Ressonancia Nuclear Magnética (RNM) de Crânio (sequência 1), foi evidenciado múltiplas formações nodulares no parênquima infra e supratentorial com áreas de edema perifocal, restrição à difusão e densificação pós contraste com características de processo infeccioso. No laudo aventada a hipótese de toxoplasmose.

Tabela 2 - Punção Liquórica 14/08/2018

Exame físico:	Volume: 3ml; Cor: Incolor; Aspecto límpido; Coágulo ausente
Citologia	Global: 2cel/mm ³ . Nenhuma célula do sist. imune e hemácia
Bioquímica	Glicose:70; Proteínas:53; Cloreto:111

Durante a admissão, apresentava o quadro descrito acima acrescido de midríase à esquerda, além de uma ataxia mais exuberante. Nos exames de entrada, as sorologias para Infecções Sexualmente Transmissíveis eram negativas. Demais exames normais, solicitada novamente sorologia para paracoccidiodomicose em sangue periférico, sendo negativa. Além disso, fez sorologia para toxoplasmose, pesquisa de BAAR no escarro negativos (3 amostras), além de cultura de escarro negativa para tuberculose.

Realizou no dia 09/08/2018 Eletroencefalograma, que não evidenciou alterações. O exame do líquido cefalorraquidiano com resultado normal (tabela 2). Ademais, realizou TC de Tórax evidenciando extensa área em padrão de vidro fosco bilateralmente. Já em TC de abdome, notou-se calcificação em ambas adrenais, além de dimensão reduzida bilateralmente.

Por fazer uso de corticoide há anos, paciente se encaixa em imunossuprimido por causa secundária. Associado à imagem sugestiva para toxoplasmose, passou a receber tratamento empírico para Neurotoxoplasmose (Sulfadiazina 6g/d e Pirimetamina 50mg por 42 dias). Devido hospital não ter serviço de neurocirurgia, paciente foi transferido, a fim de realizar biópsia estereotáxica.

Ao retornar, foi solicitado exame micológico, gene xpert (pcr-teste rápido para tuberculose), cultura em geral e BAAR. Todos negativos. Além de fragmentos terem sido mandados para o serviço de patologia. Nesse setor, foram preparadas lâminas que não evidenciaram granulomas. Nas técnicas de Grocott e Ziehl Neelsen também não foram evidenciados nenhum agente etiológico.

Continuou em tratamento para neurotoxoplasmose, sendo testado empiricamente esquema para neurotuberculose, todavia sem melhora clínica, mantendo-se desorientado, com déficit neurológico descrito acima e restrito ao leito.

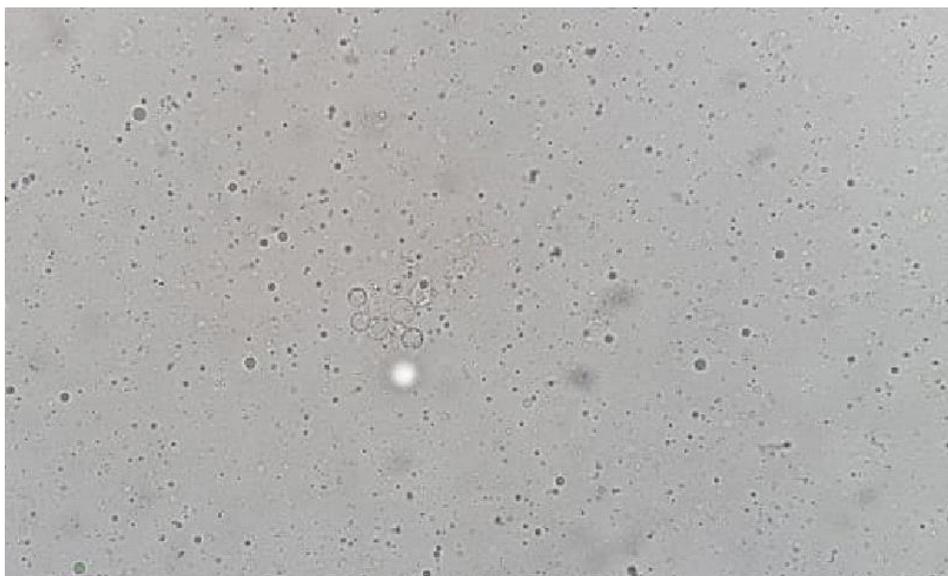
Em exame físico no início de setembro, foi evidenciado aumento testicular à direita isoladamente. Foi aventada a hipótese de neoplasia ou processo infeccioso. Mantinha-se sem adenomegalias, sem sintomas respiratórios.

Em USG de testículos, foi evidenciado alteração inflamatória comprometendo apenas testículo direito (presença de nódulos esparsos) com secreção anormal o banhando, além de

alteração em epidídimo direito (heterogêneo e espessado). Sem adenomegalias inguinais. O caso ainda era mais complicado, devido haver aumento discreto de CEA, Ca 19-9 e Ca125.

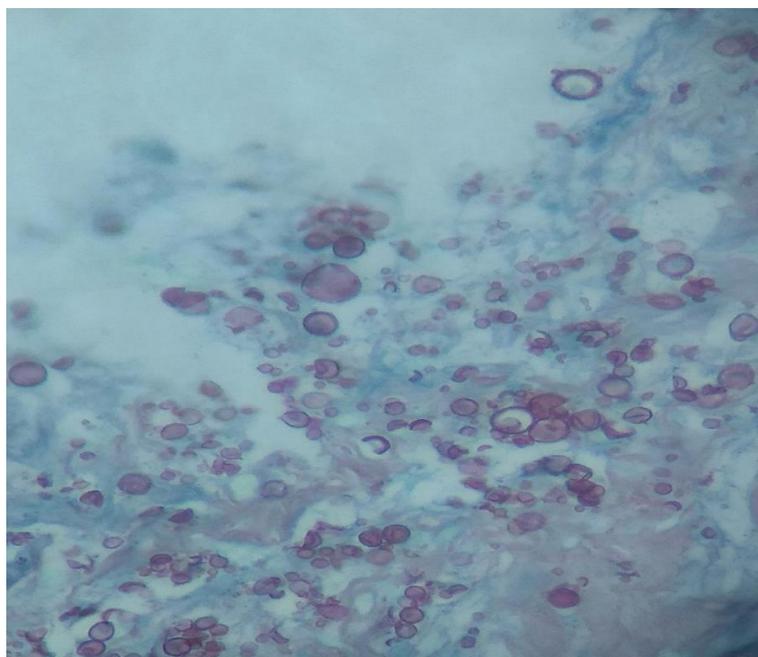
Foi realizado a orquiectomia unilateral. No testículo direito foi enviado ao serviço de patologia e o líquido que o banhava para o setor da microbiologia do hospital.

Figura 2 - Observa-se na seta em microscopia direta de líquido que banhava testículo (aumento em 40x) esporulação em formato de roda de leme



Em exame microbiológico direto de líquido que banhava o testículo, foi evidenciada esporulação em roda de leme, evidenciada em figura 2.

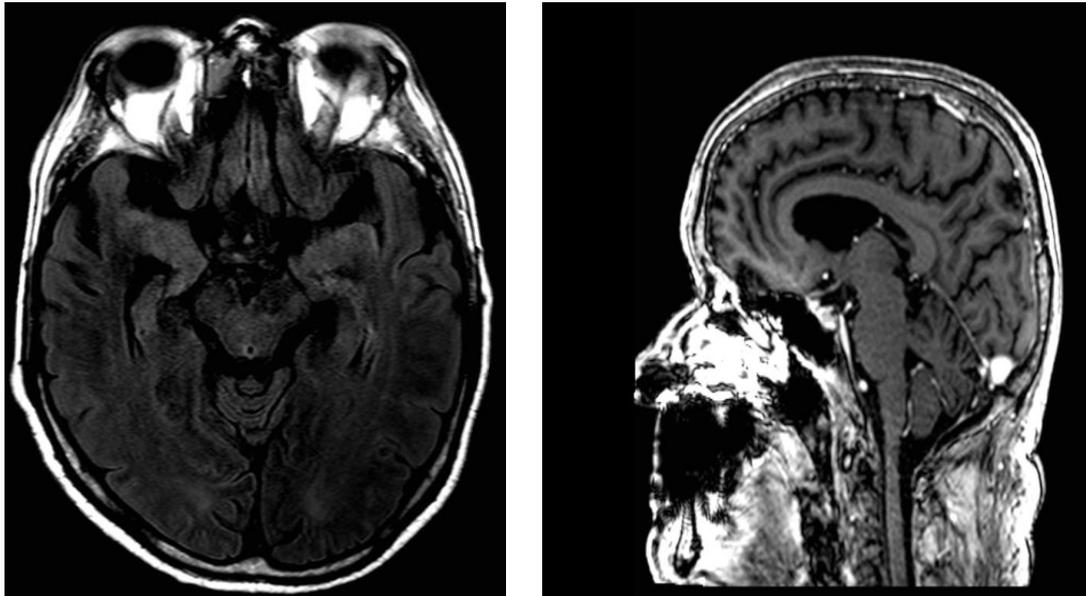
Figura 3 - Lâmina em método Grocott, sendo observado na seta, aspecto em roda de leme (esporulação) típica de Paracoccidiodomicose, serviço da patologia do H.U.J.M



Para confirmar o diagnóstico, no dia 26/09/18, o serviço da patologia relatou que em lâmina havia processo inflamatório crônico granulomatoso, extensamente necrótico, acometendo parênquima testicular e partes moles adjacentes. Em preparação com coloração de Grocott (figura 3) mostrou numerosos fungos esféricos e multiesporulados consistente com Paracoccidiodomicose. A pesquisa de BAAR por Ziehl-Neelsen foi negativa. Também não havia processo neoplásico.

Munidos dessas informações, adotou-se o esquema com Anfotericina B Complexo Lipossomal 200mg/durante um mês. Com proposta de fazer uso de Sulfametoxazol/Trimetropim 800/160mg durante 2 anos, conforme protocolos mais atualizados (3), além de acompanhamento ambulatorial em neurologia, infectologia e endocrinologia.

Figura 3 - Sequência 2 RNM Crânio após tratamento com Anfotericina B



Houve excelente resposta ao tratamento, todavia com o longo período de internação, têm-se as consequências: múltiplas infecções hospitalares e sarcopenia. Porém, das alterações neurológicas, paciente apresenta melhora, realizando imagem de controle no dia 06/11/18 (sequência 4).

Conclusão (Conclusions)

A paracoccidioidomicose tem elevada incidência na região Centro-Oeste, acomete com maior frequência homens da zona rural, na 4ª e 5ª décadas de vida, tendo maior prevalência em tabagistas (1) (2). Acomete mais o sistema respiratório, pele e linfonodos (2). No relato, há diversas manifestações atípicas. Em que o diagnóstico só foi possível após orquiectomia.

Quando o paciente foi admitido em enfermaria abriu-se um leque de diagnósticos diferenciais levando em consideração doenças que acometem adrenais, além de fazer múltiplas lesões em SNC. Assim consultando as referências (4), surgiu a hipótese de Tuberculose e Pbmicosose. Ao consultar a literatura sobre as lesões que acometem SNC na Pbmicosose (5,6,7), tornou-se um dos principais diagnósticos.

Referências

1. Nucci M, Colombo AL. Mycology and epidemiology of paracoccidioidomycosis. Uptodate. 2018 [acesso em 20/11/2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mycology-and-epidemiology-of-paracoccidioidomycosis?sectionName=EPIDEMIOLOGY&topicRef=2435&anchor=H3&source=see_link#H3.
2. Yasuda MAS, Mendes RP, Colombo AL, Telles FQ, Kono A, Paniago AMM et al; II Congresso Brasileiro em Paracoccidioidomicose; Brasília; Epidemiol. Serv. Saude, 27 (núm. esp.): e0500001, 2018.
3. Nucci M, Colombo AL. Treatment of paracoccidioidomycosis. Uptodate. 2018 [acesso em 20/11/2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-paracoccidioidomycosis?sectionName=Serologic%20testing&topicRef=2435&anchor=H22&source=see_link#H22.
4. Nucci M, Colombo AL. Clinical manifestations and diagnosis of chronic paracoccidioidomycosis. Uptodate. 2018 [acesso em 20/11/2018]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-paracoccidioidomycosis>.
5. Filho PMM, Hofmann A, Carli F, Araújo MA, Giacomelli R, Manfroi G et al; Paracoccidioidomicose brasiliensis em sistema nervoso central; Arq Bras Neurocir; 2016.
6. J. Elias, Santos AC, Cartolli CG, Colli BO, Canheu A, Matias C et al; Central nervous system paracoccidioidomycosis: diagnosis and treatment Surgical Neurology 63 (2005) S1:13–S1:21.
7. Pereyra WJF, Carvalho GTC, Góes AM, Silva FCL, Sousa AA; Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central: Análise de 13 casos; Arq Neuropsiquiatr 2006;64(2-A):269-276.