

Arq Neuropsiquiatr 2006;64(3-A):686-689

PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM HEMISFÉRIO CEREBRAL E TRONCO ENCEFÁLICO

Relato de caso

Manoel Baldoino Leal Filho¹, Guilherme Borges², Raimundo Gerônimo da Silva Jr³, Aline de Almeida Xavier Aguiar⁴, Bruno Ribeiro de Almeida⁴, Marcelo Adriano da Cunha e Silva Vieira⁴, Luciana Maria Ribeiro Pinheiro⁴

RESUMO - Relata-se sobre um homem de 36 anos com passagem quatro anos antes pela selva amazônica. Admitido após seis meses do aparecimento progressivo de tetraparesia, ataxia de marcha, disfagia, disartria, dispnéia e soluço. A ressonância magnética revelou lesão parietoccipital à direita e no bulbo, sendo esta última maior. Investigações para tuberculose e síndrome da imunodeficiência adquirida tiveram resultados negativos. Foi submetido a microcirurgia da lesão do bulbo. O estudo anatomopatológico revelou paracoccidiodomicose. Recebeu tratamento com anfotericina B até 2100 mg, e sulfametoxazol-trimetoprim por três meses, e fisioterapia. Voltou às atividades após seis meses do término do tratamento. Comenta-se sobre a participação do sistema imunológico e das citocinas (interleucinas).

PALAVRAS-CHAVE: paracoccidiodomicose, sistema nervoso central, sistema imunológico, citocinas, interleucinas.

Paracoccidiodomycosis in cerebral hemisphere and brainstem: case report

ABSTRACT - We report on a 36 years-old man that had been at the Amazon forest four years before. Six months before the admission he had developed a progressive quadriparesis, gait ataxia, dysphagia, dysarthria, difficulty in breathing and hiccup. The gadolinium-enhanced T1-weighted MRI showed a lesion into the right parietoccipital area and another into the medulla, that was the largest. There was any evidence of tuberculosis or AIDS. The patient was submitted to microsurgical approach to the medulla. Pathological examination revealed paracoccidiodomycosis. Treatment with anphoterin B till 2100mg was administered followed by sulfamethoxazole-trimetoprim for three months plus physical therapy. The patient went back to his activities six months after the end of the treatment. Comments are presented about the participation of the immunological system and of the cytokines (interleukines).

KEY WORDS: paracoccidiodomycosis, central nervous system, immunological system, cytokines, interleukines.

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma doença sistêmica causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, um fungo dimórfico, com prevalência maior na América do Sul, em regiões de florestas, principalmente no Brasil¹⁻⁵. A micose é adquirida através da inalação de conídeos e se manifesta frequentemente por envolvimento do sistema retículo-endotelial, a lesão inicial comumente ocorrendo ao nível da mucosa orofaríngea e se dissemina por via hematogênica¹⁻³. A lesão fúngica se instala principalmente nos pulmões, nas glândulas adrenais, baço, fígado, ossos e tracto gas-

trintestinal². O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) pode estar presente de forma variada, de acordo com os relatos da literatura, em torno de: 10%⁴, 13%⁵ ou 27% dos casos⁶, acometendo a medula espinhal, o tronco encefálico, o cerebelo e, mais comumente, os hemisférios cerebrais⁶.

Do ponto de vista do envolvimento do sistema imunológico e da participação de citocinas na PCM, uma experiência foi descrita recentemente, em que se observou uma imunodeficiência primária bem definida, pela PCM, com falha na subunidade beta 1 do

¹M.D., MSc, PhD, Neurocirurgia em Teresina PI Brasil, Pesquisador colaborador voluntário, Pós-doutorado, Universidade Estadual de Campinas SP, Brasil (UNICAMP); ²Neurocirurgia, Professor Livre Docente da UNICAMP; ³M.D. Patologista em Teresina, PI Brasil; ⁴M.D., Teresina PI, Brasil.

Recebido 13 Dezembro 2005, recebido na forma final 10 Março 2006. Aceito 3 Maio 2006.

Dr. Manoel Baldoino Leal Filho - Rua Thomaz Tajra 1222 / Apto. 300 - 64048-380 Teresina PI - Brasil. E-mail: manoelbaldoino@uol.com.br

receptor de interleucinas (IL-12 e IL-23), uma desordem que era conhecida anteriormente estando associada a falha na produção do interferon (IFN)-gama, evidenciada em infecção por micobactéria e salmonela⁷. Este fato chama a atenção para a peculiaridade da interação PCM-sistema imunológico-citocinas (IL).

O objetivo deste relato é chamar a atenção para os casos de indivíduos que estiveram em regiões de alta prevalência da micose e que desenvolveram quadro clínico neurológico de processo inflamatório-infeccioso, bem como fazer comentários sobre a interação sistema imunológico-infecção na PCM e a participação das IL, com base na literatura.

CASO

O presente estudo de caso foi aprovado pela Comissão de Ética e teve o Termo de Consentimento Informado assinado pelo paciente, o qual concordou e autorizou a publicação das informações referentes ao seu caso clínico. Trata-se de homem de 36 anos de idade, residente no interior do Piauí, que tinha aparentemente boa saúde e que quatro anos antes havia viajado para a região Amazônica. Seis meses antes da admissão hospitalar passou a desenvolver, de forma gradativa, queda do estado geral, perda de peso, déficit sensitivomotor nos quatro segmentos, principalmente nos membros superiores, e ataxia de marcha, seguida de perda da capacidade para deambular. Evoluiu com disartria, disfonia, disfagia, dispnéia e soluços. O exame

neurológico da admissão confirmou as alterações acima descritas e se caracterizou por síndrome piramidal deficitária e de liberação, síndrome cerebelar e alterações de nervos cranianos IX e X bilateralmente. Estas alterações permitiram definir o diagnóstico topográfico da lesão no bulbo. A radiografia de tórax não revelou lesão pulmonar e as pesquisas para tuberculose e síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) tiveram resultados negativos.

A ressonância magnética (RM) mostrou uma lesão na região parietoccipital direita (1,9x1,3x1,2 cm) e outra no bulbo (2,6x1,8x1,9 cm), com aspecto anelar captante de gadolínio em T1. A Figura 1 mostra as imagens antes da cirurgia e a Figura 2 as imagens após um ano do término do tratamento. A Figura 3 evidencia imagens fúngicas com múltiplas gemulações.

O paciente foi submetido a microcirurgia para lesão do bulbo, com biópsia e esvaziamento de cavidade abscedada. O estudo anatomopatológico evidenciou presença de leveduras com gemulações múltiplas típicas da PCM. Realizou-se tratamento anti-fúngico com anfotericina B até 2,1g durante três meses e depois sulfametoxazol-trimetoprim por mais três meses, bem como fisioterapia motora e respiratória. Houve melhora significativa do quadro clínico e após seis meses do término do tratamento o indivíduo retornou às suas atividades habituais. A RM após seis e 12 meses do término do tratamento mostrou redução das áreas previamente identificadas, sobretudo a bulbar. O paciente está há aproximadamente quatro anos do término do seu tratamento e inclusive voltou a trabalhar.



Fig 1. RM do encéfalo com imagens ponderadas em T1 e contrastadas com gadolínio observando-se no corte sagital (A) e axial (B) a lesão do bulbo e no corte para-sagital direito a lesão parietoccipital e no bulbo (C).

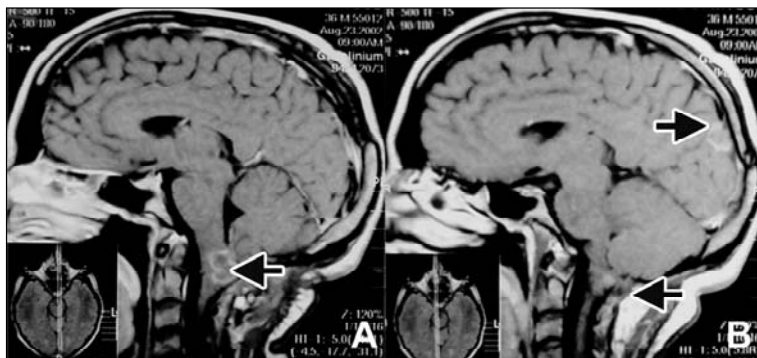


Fig 2. RM do encéfalo com imagens ponderadas em T1 e contrastadas com gadolínio, um ano após o término do tratamento, observando-se a redução das lesões através dos cortes sagital (A) e para-sagital direito (B).

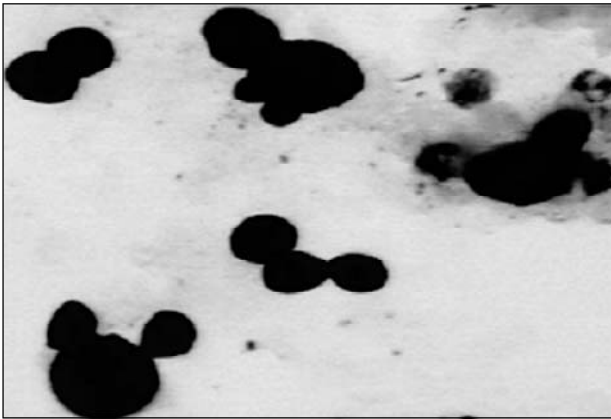


Fig 3. Esfregaço citológico (coloração de prata Gomori-Grocott, 400x) mostrando estruturas fúngicas arredondadas com múltiplas gemulações.

DISCUSSÃO

Dentre as doenças fúngicas mais comumente diagnosticadas no ser humano estão: aspergilose, blastomicose, candidíase, coccidiodomicose, criptococose, histoplasmose, mucormicose, faeohifomicose e paracoccidiodomicose⁸. Com exceção da *Candida albicans* que pode ser encontrada no tracto digestivo, a maioria dos fungos entra no corpo por inalação ou através da pele⁸. A invasão fúngica do SNC pode produzir uma ou mais das seguintes manifestações: meningite subaguda ou crônica, encefalite, abscesso, granuloma, mielopatia ou simular um evento vascular⁸.

A suspeita clínica pode ser difícil, os dados de neuroimagem ou do líquido inespécíficos e a comprovação pode acabar requerendo a demonstração do agente em fluidos ou tecidos⁸. O diagnóstico de PCM com envolvimento do SNC é difícil e a suspeita clínica pode ser a chave para uma tomada de decisão no sentido de se ter o diagnóstico precoce, o que pode resultar no tratamento clínico ou cirúrgico, e uma evolução favorável⁹.

As citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), IL-6, IL-1 beta e proteína inflamatória do macrófago (MIP) 2, seriam responsáveis pelo recrutamento de leucócitos em nível pulmonar, durante a fase inicial da infecção e influenciariam na organização da resposta imune, na presença do fungo¹⁰. No entanto, somente um pequeno percentual de indivíduos infectados pelo *Paracoccidioides brasiliensis* desenvolve PCM, que ocorre provavelmente devido a um defeito relacionado a IL-12, IL-23 e ao interferon gama (IFN-gama), que teriam um importante papel na proteção contra a micose⁷. Esta observação, no entanto, deve-se a observação de um

caso apenas e requer investigação mais abrangente e minuciosa.

A expressão gênica de várias citocinas, dentre elas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN-gama, TNF-alfa, fator de crescimento tumoral beta 1 (TGF-beta 1), e quimiocinas (CXCL8, CXCL9 e CXCL10) foi avaliada em três formas da doença: paracoccidiodomicose-infecção (PI), forma adulta (FA) e forma juvenil (FJ), para se comparar a resposta imunológica nestas situações¹¹. Na PI houve expressão precoce e níveis elevados de IFN-gama, TNF-alfa, CXCL9 e CXCL10 quando comparado com a FJ. A FA e PI apresentaram níveis similares de CXCL10 e IFN-gama e níveis elevados de CXCL9. Por outro lado a expressão de IL-4, IL-10, IL-5 e TGF-beta 1 foi elevada e precoce na FJ e na FA, quando comparada a PI. Algumas vezes foi possível diferenciar a FJ da FA, em relação a IL-4 e TGF-beta 1, com níveis elevados na FJ. Estes fatos chamam a atenção para o desenvolvimento ou não do processo inflamatório, causado pelo fungo, a depender da participação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Com o objetivo de se avaliar a resposta imune na lesão tecidual de pacientes com PCM, um estudo procurou observar o comportamento desta resposta nas duas formas, FA e FJ. Foram pesquisadas lesões na mucosa oral (forma localizada, FA) e em linfonodos (forma profunda, FJ), através da análise imuno-histoquímica. A maior expressão das citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF-beta) nas lesões de pacientes com FJ pode representar o mecanismo pelo qual o fungo se protege do sistema imune resultando em forma mais severa e disseminada da doença¹².

Os monócitos e os macrófagos produzem várias citocinas e participam na patogênese das doenças granulomatosas, sendo que o desequilíbrio na produção de citocinas pró- ou anti-inflamatórias pode estar associado com a patogênese da PCM¹³. Sobre a participação das quimiocinas e o recrutamento leucocitário verificou-se que o IFN-gama modula a expressão das quimiocinas e seus receptores, bem como do tipo celular que infiltra os pulmões de camundongos experimentalmente infectados com *Paracoccidioides brasiliensis*¹⁴.

A resistência orgânica a PCM depende da imunidade celular e da produção de IFN-gama, por outro lado verificou-se em camundongos geneticamente deficientes de IL-4, que a deficiência desta citocina funcionaria como fator protetor na PCM pulmonar¹⁵. Este fato também foi observado em outro experimento, em que o duplo envolvimento da IL-4 na PCM pulmonar pode ser observado e a IL-4 endógena induziu

p roteção ou exacerbação da doença, de acordo com perfil genético relativo a deficiência ou não desta citocina, sendo que os animais mais resistentes foram os que apresentavam deficiência de IL-4¹⁶.

Os pacientes com PCM apresentam uma imunossupressão antígeno-específica Th1 que está associada com a menor modulação da via IL-12, sendo que a IL-10 pode influir neste processo e que os pacientes tratados da PCM podem não recuperar a sensibilidade imune totalmente¹⁷.

No presente caso, o longo período entre a estadia do paciente em zona de maior prevalência da doença e o aparecimento das manifestações clínicas chama a atenção para a possibilidade do sistema imunológico ter sofrido modificações, de tal modo a permitir o aparecimento da doença.

O acompanhamento de 24 (13,9%) pacientes com PCM e acometimento do SNC, com o diagnóstico confirmado por demonstração do fungo através de biópsia (sete casos) ou por sorologia (DID, dupla imunodifusão) revelou que as manifestações neurológicas começaram antes das sistêmicas em 21%, simultaneamente em 33% e após em 46% e que a crise convulsiva foi a ocorrência mais freqüente (44%)¹⁸.

O quadro clínico inicial foi déficit sensitivomotor, principalmente devido às alterações no bulbo. Uma vez que o paciente havia piorado devido ao comprometimento do bulbo, onde estava a maior lesão (Fig 1), optou-se pela abordagem cirúrgica, com esvaziamento da cavidade, onde estava a lesão e a aquisição de material para estudo anatomopatológico. Um ano após o término do tratamento observou-se redução da lesão através da RM (Fig 2).

No presente relato o diagnóstico foi confirmado por biópsia e pela demonstração do fungo (Fig 3) e não houve confirmação de manifestação em outro órgão.

O tratamento com anti-fúngicos tem sido muito diversificado, aliado a complementação com trimetoprim-sulfametoxazol. A anfotericina B, o itraconazol e o trimetoprim-sulfametoxazol são opções terapêuticas¹⁹, sendo a anfotericina B uma das principais, mesmo sendo considerada a possibilidade da nefrotoxicidade, uma complicação possível, que aliado ao estado de imunossupressão a que estão sujeitos estes pacientes possa vir a influir no resultado final²⁰. A administração precoce de anfotericina B, associada ou não a novos antifúngicos tem sido indicada para evitar a evolução desfavorável da doença⁸. Na presente observação foi utilizada a anfotericina B seguida de trime-

toprim-sulfametoxazol, com término do tratamento medicamentoso após seis meses de uso. A boa evolução do paciente faz crer que dois pontos foram fundamentais: a confirmação diagnóstica pela presença do fungo e o uso da medicação específica.

REFERÊNCIAS

1. Colli BO, Assirati JA Jr, Machado HR, et al. Intramedullary spinal cord paracoccidioidomycosis: report of two cases. Arq Neuropsiquiatr 1996;54:466-473.
2. Pacheco RAB, Arruda WO, Hunhevicz SC, Tsubouchi MH, Torres LFB. Thoracic intraspinal paracoccidioidomycosis: case report. Arq Neuropsiquiatr 1996;54:474-478.
3. Tristano AG, Chollet ME, Willson M, Perez J, Troccoli M. Central nervous system paracoccidioidomycosis: case report and review. Invest Clin 2004;45:277-288.
4. Magalhaes AC, Caramelli P, Silva ED, et al. Magnetic resonance imaging in intracranial paracoccidioidomycosis. J Neuroimaging 1993;3:216-219.
5. de Almeida SM. Central nervous system paracoccidioidomycosis: an overview. Braz J Infect Dis 2005;9:126-133.
6. Silva CEAP, Cordeiro AF, Gollner AM, Cupolilo SMN, Quesado-Filgueiras M, Curzio MF. Paracoccidioidomycose do sistema nervoso central: relato de caso. Arq Neuropsiquiatr 2000;58:741-747.
7. Moraes-Vasconcelos D, Grumach AS, Yamaguti A, et al. Paracoccidioides brasiliensis disseminated disease in a patient with inherited deficiency in the beta 1 subunit of the interleukin (IL)-12/IL-23 receptor. Clin Infect Dis 2005;41:31-37.
8. del Brutto OH. Central nervous system mycotic infections. Rev Neurol 2000;30:447-459.
9. Elias J Jr, dos Santos AC, Carlotti CG Jr, et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis: diagnosis and treatment. Surg Neurol 2005;63(Suppl): S13-S21.
10. Gonzales A, Sahaza JH, Ortiz BL, Restrepo A, Cano LE. Production of pro-inflammatory cytokines during the early stages of experimental Paracoccidioides brasiliensis infection. Med Mycol 2003;41:391-399.
11. Mamoni RL, Blotta MH. Kinetics of cytokines and chemokines gene expression distinguishes Paracoccidioides brasiliensis infection from disease. Cytokine 2005;32:20-29.
12. Neworal EP, Altemani A, Mamoni RL, Noronha IL, Blotta MH. Immunocytochemical localization of cytokines and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in oral mucosa and lymph nodes of patients with paracoccidioidomycosis. Cytokine 2003;21:234-241.
13. Peracoli MT, Kurokawa CS, Calvi SA, et al. Production of pro- and anti-inflammatory cytokines by monocytes from patients with paracoccidioidomycosis. Microbes Infect 2003;5:413-418.
14. Souto JT, Aliberti JC, Campanelli AP, et al. Chemokine production and leukocyte recruitment to the lungs of Paracoccidioides brasiliensis-infected mice is modulated by interferon-gamma. Am J Pathol 2003;163: 583-590.
15. Pina A, Valente-Ferreira RC, Molinari-Madlum EE, Vaz CA, Keller AC, Calich VL. Absence of interleukin-4 determines less severe pulmonary paracoccidioidomycosis associated with impaired Th2 response. Infect Immun 2004;72:2369-2378.
16. Arruda C, Valente-Ferreira RC, Pina A, et al. Dual role of interleukin-4 (IL-4) in pulmonary paracoccidioidomycosis: endogenous IL-4 can induce protection or exacerbation of disease depending on the host genetic pattern. Infect Immun 2004;72:3932-3940.
17. Romano CC, Mendes-Giannini MJ, Duarte AJ, Benard G. The role of interleukin-10 in the differential expression of interleukin-12p70 and its beta 2 receptor on patients with active or treated paracoccidioidomycosis and healthy infected subjects. Clin Immunol 2005;114: 86-94.
18. Almeida SM, Queiroz-Telles F, Teive HA, Ribeiro CE, Werneck LC. Central nervous system paracoccidioidomycosis: clinical features and laboratory findings. J Infect 2004;48:193-198.
19. Duarte AL, Baruffa G, Terra HB, Renck DV, Moura D, Petrucci C. Systemic paracoccidioidomycosis with central nervous system involvement. Rev Soc Bras Med Trop 1999;32:439-442.
20. Fernandes YB, Ramina R, Borges G, Queiroz LS, Maldaun MVC, Maciel JA Jr. Orbital apex syndrome due to aspergillosis: case report. Arq Neuropsiquiatr 2001;59:806-808.