

Paracoccidioidomicose disseminada com meningite sem acometimento pulmonar

Disseminated paracoccidioidomycosis with meningitis, but without pulmonary involvement



Vladimir Rosmel Peredo Chambi^{1*}

José Ernesto Vidal¹

Marcelo Nascimento Burattini²

¹ Instituto de Infectologia Emilio Ribas, - São Paulo - São Paulo - Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias - São Paulo - São Paulo - Brasil.



Submetido: 2 outubro 2024

Aceito: 23 fevereiro 2025

Publicado: 28 abril 2025

***Autor para correspondência:**

Vladimir Rosmel Peredo Chambi

E-mail: vladirosmel@hotmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20250249

RESUMO

A paracoccidioidomicose é a micose profunda de maior ocorrência na América Latina, mas é incomum em pessoas que vivem com HIV/aids, particularmente a neuroparacoccidioidomicose. Este estudo relata o caso de um homem de 33 anos, infectado pelo HIV e com imunossupressão grave. O paciente apresentou a “forma mista” da paracoccidioidomicose, definida pela presença concomitante das formas aguda/subaguda e crônica, contudo sem acometimento pulmonar. O principal diferencial neste contexto foi a toxoplasmose cerebral, sendo o diagnóstico final obtido pela reação imunológica no liquor e pela análise histológica de biópsias de linfonodo e mucosa oral.

Descritores: Sistema Nervoso Central; Toxoplasmose Cerebral; Paracoccidioidomicose; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; Relato de caso.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is the most common deep mycosis in Latin America, but it is uncommon in people living with HIV/AIDS, particularly neuroparacoccidioidomycosis. This study reports the case of a 33-year-old man, infected with HIV and with severe immunosuppression. The patient presented the “mixed form” of paracoccidioidomycosis, defined by the concomitant presence of acute/subacute and chronic forms, however without pulmonary involvement. The main differential in this context was cerebral toxoplasmosis, with the final diagnosis being obtained by histological analysis of the lymph node and oral mucosa, as well as through an immunological reaction in the cerebrospinal fluid.

Headings: Central Nervous System; Toxoplasmosis, Cerebral; Paracoccidioidomycosis; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Case Report.

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma doença fúngica sistêmica e endêmica na América Latina, cujo agente etiológico é o fungo *Paracoccidioides spp.* A sua prevalência atual no Brasil é desconhecida, pois ela não integra a lista de doenças de notificação compulsória.

Existem duas espécies patogênicas, *P. brasiliensis* e *P. lutzii*¹. Análises da sequência genômica de isolados do complexo *P. brasiliensis* permitiram seu agrupamento em cinco linhagens distintas (S1a, S1b, PS2, PS3, PS4). As linhagens de *P. brasiliensis* “sensu stricto” (S1a e S1b) são comumente encontradas na região sudeste e sul do Brasil, além de outros países da América do Sul; a linhagem *P. americana* (PS2) é encontrada no Brasil e na Venezuela; a linhagem *P. restrepiensis* (PS3), na Colômbia e em outros países da América do Sul, em menor proporção; e a linhagem *P. venezuelensis* (PS4), na Venezuela. O *P. lutzii* apresenta

uma distribuição mais concentrada no centro-oeste do Brasil¹.

Clinicamente, a PCM pode ser classificada em: (i) forma aguda/subaguda, a qual acomete crianças, adolescentes e adultos jovens, correspondendo a uma porcentagem de 1% a 20% dos casos, numa proporção semelhante entre homens e mulheres; e (ii) forma crônica, a qual acomete indivíduos entre 30 e 60 anos de idade e responde por 80% dos casos, na proporção de 15 homens para cada mulher². A forma aguda acomete principalmente as cadeias linfonodais, fígado e baço, invade a medula óssea, espaços osteoarticulares e as placas de Peyer. A forma crônica acomete pulmões, mucosas (oral, nasal, laringe e traqueia), adrenais, linfonodos e, menos frequentemente, tubo digestivo, sistema geniturinário, ossos, olhos e sistema nervoso central (SNC)².

O envolvimento do SNC é denominado neuroparacoccidiodomicose (NPCM) e pode ser consequência da reativação de um foco primário com disseminação hematogênica ou linfática ou, menos provavelmente, de uma reinfeção³.

A associação entre PCM e infecção por HIV é menos comum quando comparada com outras micoses sistêmicas (histoplasmose e a criptococose), inclusive em áreas endêmicas¹.

Além de um possível subdiagnóstico, é bem provável que este panorama possa ser justificado pelo uso amplo do sulfametoxazol associado a trimetoprim (SMZ-TMP) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), tanto para profilaxia quanto para o tratamento de outras doenças oportunistas como a toxoplasmose cerebral e a pneumocistose¹. Quando a coinfeção acontece, contudo, a PCM costuma apresentar manifestações concomitantes das formas aguda/subaguda e crônica, fato que caracteriza a doença como sendo disseminada diante do comprometimento de linfonodos, pele e pulmões (incluindo alterações pulmonares atípicas como cavitações e nódulos), podendo ainda cursar com hepatoesplenomegalia, lesões cerebrais e de outros órgãos e tecidos. Estas apresentações “mistas” são mais frequentes em PVHA com contagem de linfócitos T-CD4+ menor que 200 células/mL².

Neste relato descrevemos o caso de uma PVHA e imunodepressão grave, com PCM disseminada incluindo meningite, todavia, sem manifestações pulmonares.

RELATO DE CASO

Homem com 33 anos de idade, natural e procedente de São Paulo, procurou atendimento em Pronto Socorro com queixa de náuseas e inapetência há três dias, sendo que há duas semanas já vinha apresentando

astenia e cefaleia frontal de forte intensidade, pulsátil, com predomínio à esquerda, acompanhada de fono e fotofobia. Referia ainda perda de peso de 30 kg ao longo dos últimos quatro meses e diarreia líquida sem produtos patológicos há cerca de um mês, além de febre não aferida e sudorese noturna. Sabia ter o diagnóstico de infecção por HIV desde 2016, em uso irregular de tenofovir (TDF), lamivudina (3TC), darunavir e ritonavir (DRV/r). No momento estava desempregado, sendo que trabalhava antes em uma gráfica; negou viagem recente ou contato com práticas agrícolas. No atendimento inicial, encontrava-se em regular estado geral, hipocorado e desidratado. Na avaliação neurológica, pontuou 14 na escala de Glasgow, estando desorientado no tempo e espaço. Sua força muscular estava preservada, no entanto, apresentava reflexo de Hoffman positivo e reflexo rotuliano exaltado à esquerda. A tomografia computadorizada (TC) de crânio evidenciou múltiplas lesões intra-axiais, principalmente nos núcleos da base, sem efeito expansivo significativo e sem realce após administração do contraste (Figura 1A). A ressonância magnética (RM) demonstrou realce leptomeníngeo e confirmou a presença de múltiplas lesões expansivas (Figuras 2A e 2B). Na primeira punção lombar, a pressão de abertura do líquido foi de 23 cmH₂O, constatando-se 8 células/mm³ (95% linfócitos), glicorraquia de 51mg/dL e proteínas de 80mg/dL. A coloração de Gram, tinta da China, Ziehl-Neelsen, o exame GenXpert® MTB/RIF Ultra, látex para criptococo, as reações em cadeia de polimerase (PCR) para vírus Epstein-Barr, Herpes simplex e Varicela zoster, cultura bacteriana (aeróbios) e pesquisa de células neoplásicas foram todas negativas. A contagem de células CD4 no sangue foi de apenas 9 células/mL e a carga viral do HIV era de 19.206 cópias/mL. A pesquisa de anticorpos IgG anti-toxoplasma foi reagente no soro e, diante da presença de imunodeficiência grave, a neurotoxoplasmose foi considerada a principal hipótese diagnóstica; a neurotuberculose e o linfoma primário do SNC foram os outros diagnósticos diferenciais. Iniciou-se, assim, tratamento empírico com pirimetamina 50 mg/dia, sulfadiazina 1.000 mg a cada seis horas e ácido fólico 15 mg/dia, além da reintrodução do esquema antirretroviral (TDF+3TC+DRV/r). No oitavo dia do tratamento foi acrescentada dexametasona na dose de 4 mg a cada oito horas.

O paciente evoluiu com melhora parcial da sintomatologia neurológica e, depois de 14 dias, foi realizada nova TC de crânio para controle (Figuras 1B e 1C). Houve melhora parcial de algumas lesões, porém outras apareceram conforme evidenciado na Figura 1C. A RM de controle também mostrou redução das dimensões

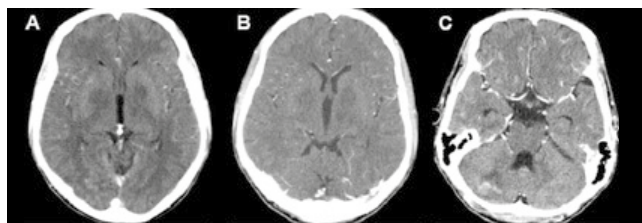


Figura 1. Imagens selecionadas das tomografias computadorizadas (TC) de crânio realizadas pelo paciente:

1A: TC com contraste realizada na admissão: corte axial mostrando áreas hipodensas arredondadas nos núcleos da base, bilaterais, sem realce nem efeito de massa evidentes.

1B: TC com contraste após duas semanas da admissão: corte axial evidenciando redução das lesões previamente descritas.

1C: TC com contraste após duas semanas da admissão, corte axial demonstrando aparecimento de lesão focal no hemisfério direito com realce irregular e sem efeito de massa evidente.

e do edema perilesional das lesões dos núcleos da base (Figuras 2C e 2D) e redução parcial do realce leptomeníngeo, confirmando o surgimento de novas lesões. A evolução clínica do paciente e os novos achados radiológicos fizeram com que se mantivesse a hipótese de toxoplasmose cerebral, porém possivelmente associada a alguma outra doença granulomatosa como a tuberculose ou a paracoccidioidomicose, apesar da radiografia e tomografias de tórax estarem normais. Considerando que na última TC de crânio também foi evidenciada linfonodopatia cervical e intraparotídea bilateral (ambas não palpáveis, mas com centro aparentemente liquefeito), decidiu-se por proceder a uma biópsia ganglionar com agulha, guiada por ultrassonografia. O estudo anatomopatológico desta amostra descreveu a estrutura linfonodal com reação inflamatória crônica granulomatosa em meio a áreas de necrose e numerosas estruturas compatíveis com microrganismos fúngicos, sugestivas de *Paracoccidioides spp* devido ao seu padrão característico da gemulação evidenciada pelas colorações de ácido periódico de Schiff (PAS) e Grocott. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) pela coloração de Ziehl-Neelsen resultou negativa. Outra biópsia realizada numa pequena lesão no palato duro também revelou formas fúngicas compatíveis com *Paracoccidioides spp*. Tratamento específico com anfotericina B complexo lipídico (300 mg/dia) foi logo iniciado, mantendo-se a sulfadiazina, pirimetamina, ácido fólico e dexametasona. Depois de 14 dias, a análise de uma nova amostra de líquor por punção lombar revelou 3 células/mm³, glicorraquia de 89 mg/dL, proteínas de 44 mg/dL e lactato de 22 mg/dL. A pesquisa de fungos foi negativa, mas a reação imunológica por ELISA para PCM nesta amostra de líquor foi reagente.

O paciente evoluiu com várias complicações e infecções a longo de uma internação hospitalar prolongada,

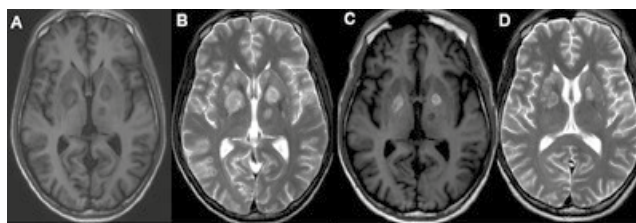


Figura 2. Imagens selecionadas dos exames de ressonância magnética (RM) do encéfalo:

2A: RM T1 - sem gadolínio realizada na admissão: corte axial mostrando áreas hipointensas arredondadas, nos núcleos da base, bilaterais, sem efeito de massa evidente.

2B: sequência T2 do mesmo exame: corte axial demonstrando discreto efeito de massa nas duas lesões principais localizadas nos núcleos da base.

2C: RM T1 - sem gadolínio, realizada após três semanas da RM anterior: aparecimento de hipersinal nas lesões dos núcleos da base previamente descritas, sugerindo conteúdo hemático.

2D: RM T2 - corte axial evidenciando redução das lesões e do efeito de massa das lesões nos núcleos da base.

destacando-se tromboembolismo pulmonar e episódios de sepse por *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus haemolyticus*. Apresentou ainda uma rinossinusite grave com perfuração septal, cuja biópsia com isolamento de *Candida glabrata* implicou numa abordagem cirúrgica para maxilectomia bilateral ampliada. Por fim, a aquisição intra-hospitalar de covid-19 levou o paciente a desenvolver um quadro de insuficiência respiratória grave que culminou em óbito após 47 dias de hospitalização. Não foi realizada necropsia.

DISCUSSÃO

A infecção por PCM inicia-se nos pulmões e pode se espalhar para outros órgãos e sítios por via linfática e/ou hematológica. É a partir desta disseminação que ocorre o envolvimento do SNC^{4,5}, descrito em até 27% dos casos de PCM, sendo uma forma grave, potencialmente incapacitante e até fatal. A NPCM compromete, preferencialmente, o parênquima cerebral e, secundariamente, as meninges⁵.

As manifestações clínicas dependem da topografia das lesões e as mais frequentes incluem cefaleia, sinais focais, crises convulsivas, hipertensão intracraniana, ataxia e alterações neurocognitivas. Raramente existe comprometimento medular⁵. As manifestações não neurológicas em pacientes com NPCM mais comumente observadas são os sintomas respiratórios (presentes em mais de 85% dos casos), os quais frequentemente precedem o quadro neurológico⁵. Justifica-se, assim, a busca ativa por achados radiológicos pulmonares para auxiliar no diagnóstico, visto que os pulmões são os mais atingidos⁶ – no nosso caso, todavia, a TC de tórax era normal. Por outro lado, a NPCM em pacientes com maior grau de imunossupressão pode estar associada

a sintomas agudos e graves de infecção disseminada envolvendo órgãos do sistema retículo-endotelial, pulmões, pele e mucosas (com sobreposição de formas clínicas), sem quaisquer sintomas neurológicos^{7,8}.

A NPCM compromete o compartimento supratentorial em 67% dos casos, afetando especialmente os hemisférios cerebrais⁷. Do ponto de vista radiológico, a RM é mais sensível do que a TC para identificar lesões pequenas e/ou de fossa posterior⁶. No presente caso, contudo, a TC já foi capaz de identificar adequadamente tanto as lesões iniciais quanto as evolutivas.

Os diagnósticos diferenciais variam se são pacientes imunocompetentes (neoplasias, tuberculomas ou criptococomas) ou imunodeprimidos (toxoplasmose cerebral, tuberculose e linfomas)⁶⁻⁹. Os protocolos para o manejo de lesões cerebrais expansivas em PVHA estão bem consolidados e incluem o tratamento presuntivo da toxoplasmose cerebral (nossa primeira hipótese), sendo que as lesões secundárias a esta doença oportunista costumam melhorar após 10 a 14 dias de tratamento empírico¹⁰.

A identificação do *Paracoccidioides spp.* é necessária para a confirmação diagnóstica, podendo ser obtida através de exame histopatológico (com a identificação micromorfológica do agente) ou pela cultura de fragmentos teciduais de outros sítios acometidos⁷ (no nosso caso, linfonodo cervical e palato). O líquido na NPCM tem valor limitado⁶: geralmente de aspecto límpido e pressão de abertura normal, sua análise costuma apresentar alterações inespecíficas que dificilmente definem o diagnóstico. A pesquisa direta do fungo ou seu isolamento em cultura também costumam ter resultados negativos³. Já a detecção de anticorpos no líquido apresenta alta sensibilidade e é menos demorada que a detecção do antígeno, embora possa apresentar reações cruzadas com outras doenças fúngicas, especialmente a histoplasmose³. A detecção dos antígenos glicoproteicos pg 43 e gp70 por teste de ELISA de inibição pode contribuir para o diagnóstico específico³. A dosagem de anticorpos anti-PCM no sangue frequentemente apresenta resultados falso-negativos, sobretudo nos casos de lesões muito localizadas e em hospedeiros imunodeprimidos¹ - não há registro de terem sido realizados testes sorológicos no nosso paciente.

Não há evidências sólidas que comprovem resistência da PCM aos medicamentos derivados azólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), sulfamídicos (cotrimoxazol, sulfadiazina) e à anfotericina B (desoxicolato, complexo lipídico e lipossomal)¹ - na prática clínica, são mais empregados o itraconazol, a associação SMZ-TMP e a anfotericina B. Para casos menos graves, o itraconazol oral durante 12 meses (em média) é a primeira

recomendação de tratamento, por sua elevada eficácia e segurança. SMZ-TMP é outra opção, eventualmente inclusive no comprometimento do SNC¹. Para casos graves e disseminados de PCM (nos quais a NPCM está inclusa), no entanto, o tratamento recomendado consiste em duas fases: uma primeira de indução com medicamentos intravenosos (mais comumente a anfotericina B) mantidos até que os parâmetros laboratoriais voltem ao normal e o quadro clínico seja controlado; e a segunda fase de manutenção com medicamentos orais por tempo indeterminado, também a depender da resposta clínica^{1,11,12}. É importante acrescentar a possibilidade de ser necessária uma abordagem neurocirúrgica em pacientes com hidrocefalia secundária a lesões cerebrais, na forma de derivação ventrículo-peritoneal ou ventricular externa - a ressecção de lesões por efeito de massa é pouco frequente¹².

CONCLUSÃO

A coinfeção HIV/PCM pode levar os pacientes à morte, embora não tenha sido esta a causa direta do desfecho desfavorável do caso aqui relatado. De qualquer forma, este relato ilustra a dificuldade de se estabelecer o diagnóstico definitivo de NPCM em PVHA, dentre outros porque as manifestações clínicas são comuns a outras doenças de maior frequência (sobretudo a neurotoxoplasmose), as imagens são heterogêneas, o rendimento das provas imunológicas é limitado e, ainda, pela dificuldade técnica de se obter amostras para estudo histopatológico - o que justifica a investigação concomitante de outros sítios possivelmente acometidos.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2017;50(5):715-40. DOI: [10.1590/0037-8682-0230-2017](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2017)

2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. [Acesso 2024 fev 6]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf
3. da Silva SH, Colombo AL, Blotta MH, Queiroz-Telles F, Lopes JD, de Camargo ZP. Diagnosis of neuroparacoccidiodomycosis by detection of circulating antigen and antibody in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 2005 Sep;43(9):4680-3. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4680-4683.2005
4. Aborghetti HP, Teixeira JA, Ginelli RF, Moreira BR, Senna MS, Malta RN, et al. Neuroparacoccidiodomicose: um relato de caso. *Braz J Infect Dis*. 2018;21(Suppl 1):33-144. DOI: 10.1016/j.bjid.2018.10.169
5. Reis F, Collier PP, Souza TF, Lopes GP, Bronzatto E, Silva Junior NA, et al. Neuroparacoccidiodomycosis (NPCM): magnetic resonance imaging (MRI) findings. *Mycopathologia*. 2013 Feb;175(1-2):181-6. DOI: 10.1007/s11046-012-9607-y
6. Cunha MLV, Onuki CA, Aymone Neto JFA, Piekala C, Pletz ALB. Neuroparacoccidiodomicose mimetizando metástase cerebral: relato de caso e revisão da literatura. *J Bras Neurocirur*. 2012;23(3):226-33. DOI: 10.22290/jbnc.v23i3.1191
7. Fagundes-Pereyra WJ, Carvalho GTC, Góes AM, Silva FCL, Sousa AA. Paracoccidiodomicose do Sistema Nervoso Central: Análise de 13 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2006Jun;64(2a):269-76. DOI: 10.1590/S0004-282X2006000200018
8. Silva-Vergara ML, Rocha IH, Vasconcelos RR, Maltos AL, Neves FF, Teixeira LAS, et al. Central nervous system paracoccidiodomycosis in an AIDS patient: case report. *Mycopathologia*. 2014 Feb;177(1-2):137-41. DOI 10.1007/s11046-014-9729-5
9. Carvalho Neto EG, Coletto A, Biazus PG, Santos LP, Rieder CR, Ribeiro MC. Neuroparacoccidiodomycosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Nov 7;6(1):e519. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000519
10. Bermúdez JEV. Manejo da toxoplasmose cerebral em pessoas vivendo com HIV/AIDS. Instituto de Infectologia Emilio Ribas [Internet]. Brasil; 2023. [Acesso 2024 jun 20]. Disponível em: https://www.intranet-emilioribas.org/_files/ugd/41a3e7_a511bfba5f0342029cab7c65e98598f1.pdf
11. Morais MV, Georgeto SM, Haddad ML, Amorin JGS, Scaliante LG, de Paula AL, et al. Neuroparacoccidiodomycosis: Case Report and Literature Review. *Arq Bras Neurocir*. 2018;37:134-9. DOI: 10.1055/s-0038-1641578
12. Elias J Jr, Santos AC, Carlotti CG Jr, Colli BO, Canheu A, Matias C, et al. Central nervous system paracoccidiodomycosis: diagnosis and treatment. *Surg Neurol*. 2005;63(Suppl 1):13-21. DOI: 10.1016/j.surneu.2004.09.019