

RELAÇÃO DA MANIFESTAÇÃO DE PARACOCCIDIODOMICOSE COM A IMUNIDADE DO INDIVÍDUO.

Moisés Cabral de Arruda

INTRODUÇÃO

As micoses sistêmicas constituem um grupo de infecções adquiridas por meio da inalação de propágulos de fungos dimórficos que vivem no solo, em animais e pela inalação de conídios liberados no ar. Têm distribuição geográfica limitada e, ocorrem principalmente nas Américas, com exceção da criptococose que é cosmopolita. Os agentes das micoses sistêmicas, exceto *Cryptococcus neoformans*, são dimórficos, tanto em meio de cultura ou meio ambiente. Causam lesão pulmonar primária com tendência à regressão espontânea no hospedeiro imunocompetente. Em determinadas situações pode ocorrer infecção mais profunda, aproveitando-se da imunodepressão do paciente. Quanto à distribuição das infecções pulmonares causadas por fungos, observa-se relativa frequência em grupos etários acima de 30 anos, sendo os agentes principais desse grupo etário: coccidiodomicose, paracoccidiodomicose, aspergilose, histoplasmosse e criptococose.

Com ênfase para paracoccidiodomicose (PCM), problema de saúde pública emergente, pois há um aumento significativo das infecções em transplantados, em consequência do uso de drogas imunossupressoras, em pacientes imunossuprimidos e com doenças autoimunes. Além desses fatores o uso indiscriminado de antimicrobianos, em especial aos de linhagem antifúngica, por longos períodos. Outro fato agravante é o difícil diagnóstico, pois as manifestações fúngicas são variadas e freqüentemente de difícil caracterização, sendo necessária a medida, não aconselhada no caso de estar diante de pneumonia subaguda ou crônica não responsiva a terapia antimicrobiana não evidenciada etiologia por bactéria, micobactéria ou vírus.

A imunidade celular é um dos principais fatores que podem expor o indivíduo a contaminação por fungos, se o indivíduo estiver com a imunidade comprometida, ou por algum motivo, mesmo que temporária, ineficiente, a micose pode manifestar de forma grave e com certa progressão do quadro infeccioso. Pacientes portadores de doenças que ocasionam

imunodepressão são os mais afetados por micoses sistêmicas, principalmente portadores do vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), com relação entre a imunidade celular do indivíduo com a infecção pelo fungo, há íntima relação, tendo em vista que a pessoa com baixa imunidade fica mais propícia não só ao acometimento da contaminação, mas também a manifestação da moléstia.

Sendo a imunidade celular na paracoccidioidomicose mais significativa do que a humoral, visto que anticorpos circulantes possam ser produzidos, mas parece não ter ação protetora. Ainda que reconheça o possível papel sobre a virulência da cepa infectante e do volume de inóculo possam ter na evolução do processo infeccioso, é a capacidade da resposta imune celular expressa pelo balanço de citocinas secretadas, que definirá a evolução clínica subsequente. A classificação clínica utiliza como base o reconhecimento da imunidade celular como reguladora da história natural posterior ao encontro agente-hospedeiro.

Na infecção por paracoccidioidomicose, é uma doença sistêmica, onde a resposta imune do hospedeiro ao agente infectante se dá com um processo inflamatório granulomatoso crônico, ocasionando fibrose. No ápice da resposta inflamatória ocorre grande aumento de citocinas que induzem a formação de colágeno, dentre as citocinas produzidas, destaque para o fator de necrose tumoral (TNF- α) e fator de crescimento transformador (TGF- β). Com o acúmulo de colágeno e formação de fibrose podem levar a alterações anatômicas e funcionais dos órgãos acometidos, em particular os pulmões. Lesões no sistema nervoso central e adrenal são acometidos pelo fungo, decorrente do processo de formação de fibrose.

As várias micoses sistêmicas podem resultar tanto da inalação de estruturas do fungo como da reativação de algum foco preexistente. A manifestação da doença é baseada nos tipos clínicos apresentados, se de forma mucocutânea ou tegumentar, linfática ou ganglionar, visceral e mista. O evento de contaminação pulmonar vai depender de múltiplas variáveis para real ação do fungo, sintetizadas como aquelas ligadas a fatores intrínsecos ao fungo, como virulência; meio ambiente no qual vive o hospedeiro, que determina a quantidade e tempo de exposição ao inóculo; capacidade inerente a cada hospedeiro, ligadas a genética inata de respostas aos agentes infecciosos; possível papel hormonal; pois na parede existem receptores para estrógenos, capazes de bloquear a transformação de micélio a forma leveduriforme infectante.

Embora manifestação cutânea seja mais freqüente, a infecção sistêmica resulta em 75% dos casos quando da inalação dos conídios que atingem os pulmões. Manifestações no sistema nervoso central são mais raras.

OBJETIVO

Relacionar a manifestação de *Paracoccidioides brasilienses* (PCM) com a capacidade imunológica do indivíduo.

MÉTODOS

Durante a infecção, avalia-se que neutrófilos humanos não são capazes de destruir leveduras, mas têm a capacidade de exercer efeito fungistático, associando a resposta imune resistente no início da infecção. Em modelos *in vitro* foram mostrados deficiências de atividade antifúngica de neutrófilos humanos não ativados que se revertia na presença de *interferon* (IFN- γ), TNF α ou fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Macrófagos têm sido apontados com um papel essencial da imunidade ao *P. brasilienses*. O controle da infecção depende da resposta imune celular efetiva, geralmente associada ao padrão tipo I da resposta imunológica, que resultam na formação de granulomas compactos, permitindo o controle da replicação do fungo. Mas formas quiescentes podem persistir no interior do granuloma. Em pacientes que manifestam a doença, há um declínio na resposta imune do tipo I, correlacionada com a gravidade da enfermidade. Com o predomínio da resposta do tipo II – em virtude do tipo I estar deficiente – ocorre maior ativação de linfócitos B, hipergamaglobulinemia e altos títulos de anticorpos específicos, informação complementada pela queda visível e importante do número de linfócitos CD4 nos pacientes portadores das formas mais graves. O granuloma paracoccidióidico está intimamente relacionado com a resposta imune do hospedeiro, onde a infecção benigna, com resposta imune celular intacta, apresenta granulomas epiteloídes compactos com poucos fungos. Já a infecção disseminada, anérgica, apresenta inflamação granulomatosa frouxa, exsudativa, com numerosos fungos. Chama atenção a associação de paracoccidioidomicose e imunossupressão onde a micose causada por *Paracoccidioides brasilienses*, aproveita-se do quadro clínico apresentado pelo indivíduo e manifesta a infecção. Casos de neuroparacoccidioidomicose são relatados em pacientes imunocompetentes.

Quanto aos fatores de virulência do PCM, o fungo apresenta na fase filamentosa polissacarídeos do tipo β -glucanas e na fase leveduriforme apresenta polissacarídeos do tipo α -glucanas. O componente antigênico específico desse fungo é uma glicoproteína localizada na superfície do fungo ou que é excretada para o meio externo.

Estudos realizados atualmente tem demonstrado uma metodologia para investigar a expressão de citocinas através da expressão de RNAm. O RNA total de amostras teciduais de fígado, baço, linfonodos inguinais e pulmões de camundongos infectados com *P.brasiliensis* foi purificado em diferentes períodos do estágio de infecção, transferido para membrana de náilon e, posteriormente, hibridizado com sonda genética de cDNA de interleucina (IL-2). Com isso foi constatado uma diferença de expressão de RNAm para interleucina-2 (IL-2) da primeira semana após a infecção com relação a décima semana, onde ocorreu uma diminuição dos níveis de RNAm para IL-2, devido a capacidade efetuada pelo fungo, de enfraquecer a imunidade celular, uma vez que a IL-2 constitui o principal fator de crescimento de linfócitos T, além de amplificar atividades dos linfócitos B, monócitos, macrófagos e células NK.

Relato de caso raro ocorrido num paciente masculino de 53 anos de idade, procedente do Estado da Bahia, apresentava história clínica de dores abdominais, perda de peso, sudorese noturna e adinamia acentuada, onde foi realizada biópsia de um linfonodo da região inguinal direita e diagnosticado paracoccidioidomicose em linfonodo, ou seja, segundo pesquisadores que acompanharam este caso, tratava-se de um caso de imunossupressão onde a disseminação do fungo é facilitada ocasionando lesões ganglionares.

Fator que dificulta a vida de quem sofre deste tipo de micose, é o difícil diagnóstico e, quando feito, é de forma errônea devido ser de fácil confusão com infecções de origem bacteriana. O diagnóstico clínico muito das vezes é considerado suficiente, pois a análise de elementos fúngicos sugestivos de PCM em exame a fresco ou de escarro, raspado de lesão, aspirado de linfonodos e fragmentos de órgãos supostamente acometidos para biópsia.

Para confirmar o tipo de micose é de suma importância para um melhor diagnóstico a história epidemiológica do local onde vive o paciente. Blastomicose e coccidioidomicose raramente são encontradas fora da zona endêmica, por isso são consideradas micoses de importação. Esporotricose raramente tem sido diagnosticada como micose sistêmica. Histoplasmose e paracoccidioidomicose são as mais frequentes.

Estudos demonstram também a influência do clima, ou seja, a relação do clima com a micose, em específico a paracoccidioiodomicose, onde se observou que o fungo cresce, em longo prazo, quando há no meio um aumento da armazenagem de água no solo e, em curto prazo, quando aumenta a umidade absoluta do ar, ocorre maior liberação de esporos. Com isso, demonstra que trabalhadores agrícolas são especialmente afetados, pois lidam diariamente com a terra contaminada com esporos dos fungos. Por estar sendo, na atualidade, uma das micoses mais comuns em pacientes imunodeprimidos, particularmente em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), onde acometem principalmente o sistema nervoso central.

Recursos adicionais para sorodiagnóstico são encontrados apenas em centros de referência ou de pesquisa. Dentre os usados, o ELISA torna-se mais rápido e mais apropriado para grandes quantidades de exames.

Exames comumente utilizados como ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta, entre outros, utilizando técnicas padronizadas e antígenos adequados, apresentam sensibilidade entre 85% e 100%. Lesões muito localizadas, hospedeiros portadores do vírus HIV e imunodeprimidos podem ocasionar resultados falso-negativos. Resultados falso-positivos podem ocorrer em soros de pacientes com histoplasmose e apertilose.

Problema a ser enfrentado a respeito das micoses, principalmente nos casos mais graves de infecção, é o fato de regulamentar as micoses como doenças de notificação compulsória, o que não ocorre, exigindo para tanto, legislação específica. Outro fato agravante é o difícil diagnóstico, pois as manifestações fúngicas são variadas e freqüentemente de difícil caracterização, muitas vezes confundidas com infecções causadas por bactérias. Essa confusão por infecção bacteriana tem como consequência início de terapia medicamentosa com uso de antimicrobianos, sendo que a causa é de natureza fúngica, daí nota-se um dispendioso processo ao qual irá submeter o paciente. Quando é sugerida a coleta de amostras para verificação da origem fúngica, observa-se que ocorre coletas inadequadas, as vezes com profissionais despreparados. Casos também de tratamento para moléstia, com suspeita fúngica, sem investigação laboratorial correta para identificação de qual etiologia é a micose, tratando-se apenas com suspeitas clínicas dispensando a análise laboratorial, o que pode ocasionar maiores erros no tratamento.

CONCLUSÃO

Realizar exames de identificação do fungo precocemente ainda é a melhor forma de elucidar os problemas causados por eles, e sistematizar uma abordagem clínica melhor e mais eficiente. Dirimir problemas quanto às notificações dos diversos tipos de micoses, com vistas a situação epidemiológica da origem do paciente é essencial para um melhor diagnóstico e terapia. Diagnóstico precoce com uso dos diversos métodos imunológicos é de suma importância.

RESUMO

As micoses sistêmicas são enfermidades que acometem desde formas leves a graves, em alguns casos levando o paciente a óbito ou a sérias deformações. Em destaque para a Paracoccidioidomicose, a contaminação é decorrente, principalmente, em pessoas que lidam com terra (floristas, jardineiros) diariamente. A partir da contaminação, desencadeia no organismo do indivíduo uma resposta imunológica de primeiro encontro, onde as células de defesa envolvidas, principalmente neutrófilos, têm ação fungistática, mas não têm capacidade de destruir o fungo, muitas vezes contida e a não progressão da enfermidade. O que ocorre é a contenção do organismo invasor. Em pessoas com a imunidade de alguma forma prejudicada, o fungo se instala de forma mais agressiva. Nesses casos a resposta do tipo I (humoral) ocasiona a formação de granulomas compactos, mas que por vezes não contem a replicação do fungo no interior do granuloma. Tendo em vista que a resposta humoral é ineficiente ocorre ativação de linfócitos B para conter a evolução da carga fúngica. Com a manifestação do processo inflamatório granulomatoso crônico, começa ocorrer formação de fibrose e acúmulo de colágeno, tendo como consequência a instalação da doença e maior proliferação da micose, com visível alteração anatômica e funcional dos órgãos acometidos, em particular os pulmões. Lesões no sistema nervo central e adrenal também ocorrem como consequência do processo de formação de fibrose.

BIBLIOGRAFIA

BACCHI, Maura. **Imunopatologia do granuloma da Paracoccidiodomicose murina: composição celular e distribuição de antígenos.** Botucatu, s.n. p.134. 1988.

BRUM, Albino; et al. **Comprometimento do sistema nervoso central na paracoccidiodomicose em paciente imunocompetente. Relato de caso.** Rev. Soc. Bras. Clín. Méd; v.1, p.8, 2010.

FARIA, Gabriele. **Avaliação da resposta humoral e antígenos imunodominantes em *Calomys callosus* infectados experimentalmente com *Paracoccidioides brasiliensis*.** Tese de mestrado, Universidade Federal de Uberlândia-MG, 2009.

FILHO A, et al. **Manifestações cutaneomucosas da coccidiodomicose: estudo de trinta casos procedentes dos estados do Piauí e Maranhão.** An Bras Dermatol.v.1, p.45-51, 2010.

MOREIRA T. et al. **Criptococose. Estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes.** Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006.

PASSOS, X. et al. **Atividade Anti-fúngica de *Caryocar brasiliensis* sobre *Cryptococcus neoformans*.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v 6. p 623-627. 2002.

RINALDI, Márcia. **Principais infecções fúngicas de interesse médico.** Monografia. Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto-SP, 2004.

SANTURIO J, et al. **Pitiose: uma micose emergente.** Acta Scientiae Veterinariae. V.34 p.1-34. 2006.

SCAVONE R. **Paracoccidiodomicose: Acompanhamento de parâmetros de imunidade adquirida e do estado de ativação de fagócitos em camundongos isogênicos suscetíveis submetidos à terapia antifúngica.** Tese Doutorado – Universidade de São Paulo, 2009.

SCHINAKAI-YASUDA, Maria Aparecida; et. al.; **Consenso em paracoccidiodomicose.** Relatório Técnico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006.

TRABULSI, L. R., Alterthum, F.; **Microbiologia**, 4^a ed., Editora Atheneu, 2004.