

Paracoccidioidomicose em crianças e adolescentes

Paracoccidioidomycosis in children and adolescents

Maria Gorete dos Santos Nogueira¹, Gláucia Manzan Queiroz Andrade²

DOI: 10.5935/2238-3182.20150046

RESUMO

Paracoccidioidomicose (PCM) é uma importante micose sistêmica, restrita à América Latina, sendo o Brasil o país mais afetado pela doença. Crianças e adolescentes representam cerca de 5 a 10% dos casos e cursam com a forma aguda da doença, que acomete o sistema fagocítico mononuclear, em especial linfonodos e órgãos abdominais. Acometimento de ossos e articulações tem sido observado mais frequentemente nessas faixas etárias nos últimos anos. Comprometimento sistêmico extenso, assim como ascite, icterícia e desnutrição, associa-se a pior prognóstico. A má-absorção intestinal é a mais grave sequela da doença em jovens. O tratamento com antifúngico deve ser mantido por 18 a 24 meses e rigoroso monitoramento clínico e laboratorial deve ser realizado, mesmo após a suspensão do tratamento específico. Recaídas da doença são frequentes, principalmente devido ao tratamento por tempo curto. Cerca de 10% das crianças e adolescentes com PCM evoluem para óbito.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose; Paracoccidioidomicose/terapia; Antifúngicos; Criança; Adolescente.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is an important systemic mycosis; it is restricted to Latin America, and Brazil is the most affected country. Children and adolescents account for approximately 5 to 10% of all cases with the acute form of the disease, which afflicts the mononuclear phagocytic system, in particular, lymph nodes and abdominal organs. Involvement of bones and joints has been observed more often in these age groups in recent years. Extensive systemic involvement as well as ascites, jaundice, and malnutrition is associated with worse prognosis. Intestinal malabsorption is the most serious sequel in young patients. Treatment with antifungal medication must be maintained for 18 to 24 months, and rigorous clinical and laboratory monitoring should be performed even after the suspension of the specific treatment. Disease relapses are frequent, mostly due to short treatments. About 10% of children and adolescents with PCM evolve to death.

Key words: *Paracoccidioidomycosis; Paracoccidioidomycosis/therapy; Antifungal Agents; Child; Adolescent.*

Recebido em: 27/08/2014
Aprovado em: 10/09/2014

Instituição:
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Maria Gorete dos Santos Nogueira
E-mail: dagor@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, muito prevalente no Brasil e responsável por cerca de 50% das mortes por micoses sistêmicas no país.¹ É causa de sequelas e incapacitações, sendo um problema de saúde que não tem recebido a visibilidade que lhe é devida.

Em crianças e adolescentes, a PCM manifesta-se, frequentemente, como doença sistêmica moderada ou grave, de evolução relativamente curta e óbito em cerca de 10% dos casos. O quadro clínico é polimorfo e a abordagem inicial deve considerar o diagnóstico diferencial com outros importantes agravos como linfoma, leucoses, colagenoses, tuberculose ganglionar e disseminada, histoplasmose e leishmaniose. É doença crônica que demanda tratamento e acompanhamento médico prolongados, mas que frequentemente são negligenciados, levando a recaídas da doença com reinternações hospitalares e piores prognósticos. O estadiamento inicial da doença e o melhor monitoramento do cuidado são influenciados pelo conhecimento e experiência médica na assistência de crianças com a micose, além da disponibilização de procedimentos diagnósticos. Nos últimos 10 anos, observa-se que a busca por assistência médica tem sido mais precoce nesses casos, mas o desconhecimento sobre a doença ainda é motivo de retardo do diagnóstico e do tratamento. Ressaltam-se, assim, a importância do melhor conhecimento da PCM pelos pediatras e a pertinência do presente artigo, que se trata de uma abordagem dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e do tratamento da doença, focados em crianças e adolescentes.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E PATOGÊNICOS

A PCM na criança foi descrita pela primeira vez por Montenegro², em 1911. Menores de 15 anos representam cerca de 4 a 10% dos casos publicados da doença.³⁻⁶ Muito raramente a micose ocorre em crianças abaixo de sete anos de idade, sendo descrita em pacientes acima de dois anos, diagnosticada em mais de 65% das vezes em maiores de sete anos e com distribuição semelhante entre os gêneros masculino e feminino.^{3-5,7-12} Assim como a PCM em todas as faixas etárias, a grande maioria dos casos na infância e na adolescência é oriunda de regiões endêmicas rurais do Brasil.^{6-8,12} Incaracteristicamente, a doença em crianças residentes em cidades e sem histórico de frequentar regiões rurais tem sido documentada.¹

A principal via de contaminação conhecida é a inalatória, em locais onde o fungo estaria presente, no solo ou em vegetações. Propágulos do fungo inalados formam o complexo primário pulmonar da

infecção, de forma assintomática, deixando lesão residual que pode conter o agente por toda a vida do hospedeiro. Em alguns casos, a infecção evolui para doença pulmonar sintomática e/ou disseminada para outros órgãos, por via linfática ou hematogênica.^{4,13} Em um único caso foi documentada infecção placentária, mas não há evidência de transmissão congênita ou de contagiosidade pela micose.^{6,13} Muito raramente observou-se mais de um caso em família e não há surtos epidêmicos.¹⁴ A baixa prevalência e a diversidade clínica da doença na criança, com evolução mais aguda e agressiva em relação ao adulto, têm sido associadas à menor exposição ambiental e à imaturidade imunológica, inerentes à baixa idade cronológica. Considera-se que a virulência do fungo e a suscetibilidade do hospedeiro, associados às pobres condições socioeconômicas, sanitárias e nutricionais, frequentes nas regiões endêmicas, contribuem para o desenvolvimento da doença em algumas crianças.^{6,11,13}

A PCM em crianças e adolescentes manifesta-se na forma aguda ou subaguda juvenil, diferindo da apresentação mais comum da doença, que é a forma crônica do adulto, incidente em maiores de 30 anos de idade. A doença é moderada ou grave, com mais disseminação e parasitismo. O tempo estimado entre a infecção e início dos sintomas é relativamente curto, cerca de meses.^{4,13} Há envolvimento do sistema fagocítico mononuclear, em especial linfonodos e órgãos abdominais. O acometimento pulmonar e de mucosas é infrequente e, quando presentes, ocorre em casos mais graves e avançados da doença.^{3,4,7,8,10} Após tratamento e acompanhamento adequados, podem ocorrer fibroses cicatriciais, configurando sequelas com perdas funcionais importantes. Especialmente na criança e no adolescente, a doença não diagnosticada e tratada em tempo hábil evolui com amplo acometimento sistêmico e morte em menos de um ano.^{8,13}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas mais comuns da PCM em crianças e em adolescentes decorrem do processo infeccioso e inflamatório envolvendo principalmente linfonodos, abdome, intestinos e vísceras abdominais, além de ossos e articulações (Tabela 1). A princípio, qualquer órgão ou sistema pode ser acometido pela micose, entretanto, localizações ocasionais como ocular e em aparelho genital masculino foram descritas em adultos e, muito raramente, em

adolescentes acima de 15 anos de idade.¹ Manifestações gerais como febre, mal-estar, emagrecimento e astenia são relatados em 40 a 80% das crianças com a micose.^{4,8,10,12} A extensão dos sintomas é proporcional ao grau de disseminação orgânica do fungo.

Tabela 1 - Manifestações da paracoccidiodomicose em crianças e adolescentes

Manifestações	n (%)
Linfadenomegalia superficial	90,0
Linfadenomegalia torácica e/ou abdominal	35,0
Febre	80,0
Hepatomegalia	60,0
Esplenomegalia	35,0
Desnutrição	35,0
Ascite	30,0
Massa abdominal	30,0
Icterícia	20,0
Varizes esofageanas e hipertensão portal	<5,0
Obstrução, estenose, compressão e perfuração intestinais	5,0
Diarreia e/ou enterorragia e/ou dor e distensão abdominal	20,0
Lesão em glândulas suprarrenais*	<1,0
Envolvimento de ossos e/ou articulações	26,0
Lesões de pele	35,0
Lesões de mucosas	11,0
Alterações radiológicas pulmonares	12,0
Comprometimento do sistema nervoso central (cérebro)*	<1,0

Dados segundo estudos de 13 a 143 casos.^{3-5,7-10,12,15}

*Referente a um caso, achado de autópsia.⁴

Linfonodos

A linfadenomegalia é a principal manifestação da PCM na criança e adolescente e o envolvimento linfático constitui a base indireta de outras importantes alterações orgânicas e funcionais, em especial no abdome. As linfadenopatias de expressão clínica mais significativas localizam-se, frequentemente, em cadeias ganglionares alvo ou adjacentes a focos da infecção em atividade. Linfadenopatia superficial é observada em 90 a 100% dos pacientes menores de 14 anos de idade, diferindo da doença no adulto, em que é relatada em menos de 50% dos casos.^{3-5,7-10,12} Investigação com linfangiografia mostra comprometimento de vasos linfáticos e linfonodos profundos de pacientes com a micose, inclusive linfedema sequelar, após fase de cicatrização e cura.¹⁶ O envolvimento de linfonodos endotorácicos é pouco observado radiologicamente.⁴

As cadeias linfáticas superficiais mais acometidas são as submandibulares, cervicais anteriores e posteriores, claviculares e axilares. A linfadenomegalia pode ser de pequena, média ou grande dimensões, com linfonodos palpáveis e, muitas vezes, visíveis, duros e indolores (Figura 1). Nas grandes linfadenomegalias, os linfonodos costumam ser fixos, devido à periadenite, e tendem a flutuar e fistulizar, drenando conteúdo amarelado rico em fungo. Pode ocorrer fusão de gânglios, formando grandes massas, simulando neoplasias malignas.



Figura 1 - Menina de 10 anos de idade, residente em zona rural, com linfadenomegalia generalizada, especialmente cervical, febre noturna e perda de peso de dois meses de evolução e diagnóstico da PCM por biópsia de linfonodo. Apresentava, também, linfadenomegalia periaórtica à ultrassonografia abdominal, sem visceromegalias. Tinha o *P. brasiliensis* no escarro, com radiografia de tórax compatível com linfadenomegalia hilar e tomografia de tórax considerada normal. A paciente foi tratada com cetoconazol, com boa resposta; encontra-se saudável, em monitoramento pós-terapêutico, por mais de cinco anos.

Abdome, intestinos e vísceras abdominais

O abdome, trato digestivo e vísceras abdominais são comumente afetados em crianças, adolescentes e adultos jovens com a PCM. Embora seja comum o acometimento de gânglios mesentéricos, complicações gastrintestinais não ocorrem com a mesma frequência. Podem acontecer alterações funcionais e compressões por massas linfáticas que causam dor abdominal em cólica, às vezes simulando abdome agudo cirúrgico, além de diarreia prolongada, disenteria, náuseas, vômitos, constipação intestinal e úlceras anais. Hepatomegalia, esplenomegalia e massas palpáveis são frequentes e, eventualmente, alterações abdominais discretas são observadas apenas em exames complementares.^{4,7,8,15,17-19}

O segmento intestinal mais afetado é a região jejuno-íleo-cecal e o comprometimento duodenal tem

sido descrito em crianças, embora seja considerado ocasional na PCM. Acometimentos do esôfago, estômago e reto também são raros, sendo descritos em adultos com doença muito avançada.¹⁸ Lesões nodulares secundárias à hipertrofia de formações linfoides da submucosa intestinal levam a dilatações, edema de alças e ulcerações necróticas, predispondo a enterorragias. A hipertrofia linfoide e enterite difusa contribuem para a má-absorção de nutrientes e extravasamento de linfa para a luz intestinal e cavidade peritoneal. Há formação de ascite e perdas de gorduras, proteínas, linfócitos, eletrólitos e outros nutrientes, juntamente com as fezes, agravadas pelas frequentes ulcerações intestinais, configurando quadro de grave desnutrição (Figura 2). As ulcerações podem evoluir para fibroses e tumorações que, juntamente com os linfonodos mesentéricos e retroperitoneais hipertrofiados, determinam compressões, obstruções e semiobstruções intestinais. Dessa forma, os quadros graves de desnutrição com distúrbio hidroeletrólítico e disproteinemia, de difíceis controles, podem ocorrer tanto em fases iniciais do tratamento quanto após o tratamento bem-sucedido da infecção.^{4,8,15,17-19} Peritonite decorrente de perfurações intestinais é uma complicação muito grave da micose na criança e no adolescente. Hipoalbuminemia, ascite e icterícia associam-se a pior prognóstico e mortes pela doença.^{8,15,18-20}

O fígado é uma das vísceras mais acometidas pela PCM, muitas vezes pela compressão do trato biliar por linfadenomegalia.^{15,19} Está aumentado de volume em até 60% dos casos, mas grande hepatomegalia ocorre em menos de 10%. Apesar do parasitismo, processo inflamatório em ductos biliares, bem como lesões granulomatosas e fibróticas teciduais ocorrerem em até 50% dos pacientes com a micose, a função hepática frequentemente está preservada ou pouco alterada. A icterícia, quando presente, mais comumente deve-se à compressão dos ductos biliares e do hilo hepático. Raramente há grande aumento das transaminases e da fosfatase alcalina e, usualmente, há aumento discreto das bilirrubinas, com predomínio da fração direta. Também são descritos processos inflamatórios e obstruções do ducto biliar pancreático, mas sem perturbação da função secretória do pâncreas.¹⁸⁻²⁰ Esplenomegalia é relatada em cerca de 35% dos casos. Associa-se a congestão, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupfer. São descritas calcificações esplênicas e lesões granulomatosas necróticas, contendo o fungo

no fígado e no baço, mas hipertensão portal e hematemese ocorrem excepcionalmente.^{8,9,12,19}

O comprometimento das glândulas suprarrenais com insuficiência funcional ou hiperplasia, conforme descrito na forma crônica da PCM em adultos, não é relatado em crianças.²¹ A afecção adrenal em adultos com a micose é comum e há registro de achados de lesão glandular em necrópsia de uma criança com a micose.⁴ Assim, frente às possibilidades de tratamento específico da insuficiência adrenal e prevenção de mecanismo de morte pela crise addisoniana, justifica-se a investigação de comprometimento funcional das glândulas suprarrenais nos casos graves da doença, em todas as faixas etárias.



Figura 2 - Adolescente, sexo feminino, 12 anos de idade, de procedência rural, com febre, anemia, astenia, linfadenomegalia generalizada, grande hepatoesplenomegalia e diagnóstico de PCM, após extensa terapêutica. Com o tratamento específico, apresentou regressão dos sintomas, durante internação hospitalar de 45 dias. Sem a manutenção do tratamento e sem acompanhamento médico regular, foi reinternada cerca de 18 meses após, com quadro grave de desnutrição, dispneia, alteração radiológica pulmonar e amplo comprometimento abdominal com visceromegalias, massa abdominal e diarreia. Evoluiu para falência de múltiplos órgãos e óbito em 15 dias de CTI, apesar do tratamento específico da micose.

Ossos e articulações

O acometimento de ossos e articulações pela PCM tem sido cada vez mais observado na literatura, em até 35% dos casos. Primeiramente, foi mais relatado em pacientes na quarta década de vida e com doença pulmonar, ou seja, com a forma crônica da doença.²² Nos últimos anos, tem sido descrito, com mais frequência, em pacientes jovens e com a forma aguda da micose, particularmente crianças, em cerca de 20% dos casos.^{1,3,4,8,12,23} O comprometimento de

ossos e articulações geralmente acontece na doença sistêmica avançada, mas pode ser a única ou a principal forma de apresentação da doença, fazendo com que a PCM seja incluída no diagnóstico diferencial das artrites, especialmente em pacientes de regiões endêmicas da micose.^{24,25} As lesões podem ser uni ou bilaterais e os principais sítios afetados são cintura escapular, tórax, membros superiores, tíbia e crista ilíaca, independentemente da faixa etária. O aspecto radiológico é de lesões osteolíticas bem delimitadas, em metáfises, epífises e diáfises. O fungo pode ser isolado do líquido sinovial da articulação afetada e da medula óssea. Nesta última, frequentemente observa-se importante eosinofilia em sangue periférico.^{25,26} Com o tratamento da micose, as lesões são substituídas por tecido fibrótico e neoformação óssea local. Entretanto, o estadiamento inicial da doença deve considerar o acometimento ósseo, mesmo nos casos sem sintomatologia específica, para a observação de cuidados de prevenção de fraturas ósseas e da realização seriada de radiografias, no monitoramento de cura.⁸

Pele e mucosas

As lesões de pele, manifestações comuns da PCM em adultos, são infrequentes em crianças, mas suas ocorrências revestem-se de importância, pois geralmente ocorrem em casos de mais gravidade, com ampla disseminação sistêmica da doença. As lesões de pele são mais frequentes do que as de mucosas e são descritas em até 45% das crianças e adolescentes com a micose. Geralmente decorrem da disseminação hematogênica, de contiguidades de lesões de mucosas, de linfonodos supurados, de focos de osteomielites e de procedimentos cirúrgicos como biópsias.^{4,8,27} Em fases precoces da doença podem-se detectar lesões papuloacneiformes, tipo variceliformes, que podem ser confundidas com varicela.^{1,8,19}

As lesões de mucosas, consideradas a segunda mais frequente manifestação da PCM no adulto, raramente acometem a criança.^{4-6,9,27} Todavia, alguns autores registram mais ocorrências, inclusive da forma clássica da estomatite moriforme, em 30-40% de jovens acima de 14 anos de idade, com a forma aguda da doença e muito disseminada.¹⁹ Os presentes autores observaram lesões de mucosas em 13% dos casos de crianças e adolescentes, localizadas no nariz, pál-

pebras e orofaringe, sendo frequente a contiguidade com a pele adjacente e a doença disseminada.⁸ É importante considerar o diagnóstico diferencial das lesões cutaneomucosas da PCM com lesões neoplásicas e outras doenças parasitárias, como a leishmaniose tegumentar. Deve ser realizado exame histopatológico para o diagnóstico definitivo, em especial nos casos de úlceras em mucosas.¹

Pulmões

Alterações clínicas ou radiológicas pulmonares da micose em crianças ocorrem em 3 a 10% dos casos e associam-se a manifestações importantes em outros órgãos. Os achados radiológicos são de infiltrado intersticial, nodulações disseminadas ou localizadas, derrame pleural e linfadenomegalia mediastinal, hilar e traqueobrônquica.^{3-5,7-10,12} Hipertrofia de linfonodo hilar é o achado mais frequente, observado em cerca de 30% dos casos.^{9,12,13} Alguns autores acreditam que o acometimento pulmonar pela micose na criança possa ser mais frequente e ressaltam a importância da radiografia de tórax em todos os casos da PCM.^{4,7}

Sistema Nervoso Central

A PCM no sistema nervoso central (SNC), neuroparacoccidioidomicose (NPC), usualmente é descrita em adultos com a forma crônica disseminada da doença. Mais frequentemente, ocorrem lesão granulomatosa pseudotumoral, no parênquima dos hemisférios cerebrais e sintomas de hipertensão intracraniana com *déficits* motores, sensitivos e cognitivos, cefaleia e convulsões. Forma meníngea e outras localizações são infrequentes. É relatada, em média, em 12,5% dos casos da PCM, porém referência à NPC em criança deve-se apenas a achado em autópsia.^{4,14} Entretanto, um menino de 10 anos de idade, acompanhado pelos autores, motivo de futura publicação de caso, manifestou a doença cerebral após 2,5 anos de tratamento, enquanto se encontrava em monitoramento pós-terapêutico da PCM. Apresentou paresia em membros inferiores, dormência da língua, dislalia e lesão cerebral. Foi instituído novo tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim, com boa resposta. Assim, destaca-se a importância da investigação da NPC em crianças com a micose.

DIAGNÓSTICO

Identificação do fungo

O diagnóstico é confirmado pelo fungo em secreções ou tecidos do hospedeiro. Utiliza-se a microscopia direta em raspados de lesão, secreção purulenta de linfonodos ou escarro, tecido biopsiado de linfonodo ou isolado em cultura, cujo crescimento demanda semanas a meses. A secreção ganglionar geralmente é rica em células características do *Paracoccidioides brasiliensis*. A histopatologia, menos sensível do que o isolamento, pode apresentar resultado falso-positivo por confusão de formas atípicas do agente da PCM com outros fungos.¹³ A biópsia de linfonodo tem especial importância no diagnóstico da micose em crianças e adolescentes, dados os aspectos da doença nessa faixa etária, com linfadenomegalia expressiva na grande maioria dos casos e reduzida incidência de manifestações cutaneomucosas e pulmonares, em relação à doença no adulto. A biópsia tem sido realizada, para fins do diagnóstico, em mais de 80% dos casos.^{5,12} Os fragmentos dos tecidos biopsiados devem ser acondicionados separadamente em solução salina estéril e formalina, para exame micológico e histopatológico, respectivamente.

Diagnóstico sorológico

Os pacientes com PCM produzem anticorpos específicos que persistem por longo tempo e correlacionam-se diretamente com a gravidade da doença. Assim, a sorologia é muito útil no diagnóstico e no seguimento dos casos. Para detecção dos anticorpos devem ser empregados antígenos espécie-específica, sendo mais utilizada a glicoproteína de 43-kD(gp43). Entre os vários testes desenvolvidos, os mais executados na rotina são a imunodifusão dupla (ID), o imunoensaio enzimático (ELISA) e *western blotting* (WB). Empregando-se técnicas padronizadas e antígenos adequados, esses testes apresentam sensibilidade entre 85 e 100%.²⁸ A ID é o teste mais disponível para a PCM, por apresentar sensibilidade de 90% e especificidade de 99 a 100%, além de ser de fácil execução e baixo custo. A realização de mais de um teste sorológico aumenta a sensibilidade diagnóstica.¹³ A sorologia pode ser positiva em indivíduos saudáveis residentes em áreas endêmicas. Diferenças dos

meios de cultura, do tempo de cultivo e das cepas usadas na produção dos testes podem levar a resultados de exames discrepantes, dificultando comparações. Outras limitações das sorologias são as reações cruzadas com outros fungos e a reduzida sensibilidade em pacientes imunocomprometidos, devido aos baixos níveis de anticorpos circulantes.^{13,28}

A detecção do antígeno poderá ser muito útil no diagnóstico de pacientes imunodeprimidos, especialmente com AIDS, nos quais a resposta de anticorpos pode ser falha. Em crianças com a forma disseminada da doença e adultos com a forma multifocal, os anticorpos podem não ser detectáveis, por estarem acoplados ao excesso de antígeno ou por incapacidade para criar anticorpos. Nesses casos, a detecção de antígenos circulantes não só permite o diagnóstico precoce, como também o monitoramento da resposta ao tratamento. Pode ocorrer resultado falso-negativo, devido ao polimorfismo do antígeno, e falso-positivo, devido a alguma reação cruzada com histoplasmoses ou lobomicose.¹³

Diagnóstico molecular

O diagnóstico molecular, pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e outras técnicas relacionadas, ainda está limitado a laboratórios de pesquisa. O método é essencial para distinguir e identificar genótipos circulantes. Demonstrou sucesso na detecção do *P. brasiliensis* quando há falha no isolamento e quando os níveis sanguíneos do antígeno ou dos anticorpos são muito baixos para o imunodiagnóstico. Assim como a técnica de imuno-histoquímica com anticorpo monoclonal ou policlonal do *P. brasiliensis*, a PCR é útil em casos da forma crônica da doença e de pacientes imunossuprimidos em que o *P. brasiliensis* também pode encontrar-se em formas diminutas, confundindo-se com outros fungos dimorfe, até mesmo com o *Pneumocystis jiroveci*. Entretanto, ressalta-se que as amostras positivas pela PCR nem sempre correspondem à doença e podem representar infecção latente ou colonização.^{1,13}

Exames complementares

Vários exames complementares são úteis na avaliação da extensão do comprometimento e na evolução do paciente. Os mais realizados são hemograma,

marcadores de atividade inflamatória como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) e níveis séricos de proteínas, eletrólitos, bilirrubinas, enzimas hepáticas, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase. Também são utilizados a dosagem de gordura fecal e exames de imagem como radiografia de tórax, abdome e ossos, radiografia contrastada dos intestinos, ultrassonografia abdominal e tomografia de crânio.

A criança ou adolescente com PCM apresenta frequentemente anemia normocítica e normocrômica, que regride com o tratamento em semanas ou meses. A anemia pode ser microcítica e hipocrômica e, nesse caso, é indicado o tratamento ferruginoso. Observam-se leucocitose leve a intensa, neutrofilia com desvio à esquerda e granulações tóxicas nos casos mais graves. Eosinofilia é bastante frequente e podem ocorrer linfocitopenia ou linfocitose e monocitose. A VHS e PCR usualmente estão aumentadas. Em relação às proteínas séricas, as alterações são mais acentuadas nos quadros agudos e disseminados da doença, em que se verificam hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia, especialmente da imunoglobulina G.^{5,8,12,17,29} Nesses casos, especialmente em caso de comprometimento intestinal significativo, a gordura fecal pode estar elevada e os níveis séricos de eletrólitos reduzidos. Bilirrubinas e enzimas hepáticas, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase geralmente estão elevadas, quando há extensas linfadenomegalias abdominais e grandes visceromegalias.^{8,17-20}

Nos exames de imagem de crianças e adolescentes com PCM, observa-se principalmente comprometimento abdominal e ósseo. Pode haver alteração em toda a extensão do intestino delgado, principalmente no íleo terminal, com padrão disabsortivo, sinal de compressão extrínseca das alças por gânglios e áreas localizadas de estenoses. No intestino grosso constata-se, eventualmente, perda das haustrações intercalada com estenose e oclusão intestinal.^{4,8,17,18} Ascite, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, dilatação das vias biliares, nodulações e calcificações esplênicas e ganglionares são detectadas à ultrassonografia abdominal.^{8,18,19} Lesões líticas sem reação periosteal podem ser registradas nos ossos.²³ O comprometimento pulmonar, incomum na criança, tem padrão de infiltrado intersticial bilateral no terço médio dos pulmões (“asas de borboleta”), hipertrofia de linfonodos mediastinais e derrame pleural.^{5,7} O comprometimento encefálico, observado em TCC de adultos, apresenta-se como outras lesões paren-

quimatosas granulomatosas, às vezes calcificadas.¹⁴ Podem ocorrer hiperproteïnorrquia e pleocitose com predomínio de mononucleares ou não haver alterações liquóricas.

TRATAMENTO

Casos com mais comprometimento sistêmico devem ser tratados inicialmente com anfotericina B, na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, não excedendo 25 mg/aplicação para crianças, dose cumulativa de 30 mg/kg. O sulfametoxazol/ trimetoprim (SMZ/TM), 30-40 mg/kg/dia de sulfametoxazol, em duas doses diárias, pode ser utilizado por via parenteral e constitui alternativa ao uso da anfotericina B. É especialmente indicado nos casos com a micose na SNC.^{14,28} Crianças ou adolescentes com doença moderada podem ser tratados, desde o início, com itraconazol ou SMZ/TM.

O itraconazol tem as vantagens de uso em dose única diária e associação com baixas ocorrências de recaídas (3-5%) e menos efeitos adversos em relação a outros azóis. O cetoconazol pode substituir o itraconazol, embora esteja relacionado a mais efeitos adversos e interações medicamentosas. O voriconazol tem se mostrado tão eficaz quanto o itraconazol no tratamento da PCM em adultos, mas não há estudos sobre seu uso em crianças. Fluconazol e voriconazol penetram bem no SNC e permitem sequenciamento da via venosa para oral.^{8,28,30}

Como a resposta clínica ao tratamento depende da intensidade do comprometimento e da resposta imune celular e humoral do paciente, é fundamental associar suporte nutricional e tratamento de outros agravos. Após melhora clínica, que geralmente ocorre entre três e seis semanas, o tratamento sequencial pode ser realizado com itraconazol, 5-10 mg/kg/dia, imediatamente após refeição e sem abrir a cápsula, ou SMZ/TM ou, ainda, cetoconazol, 5-8 mg/kg/dia. O uso dos derivados azóis deve ser monitorado com dosagem de enzimas hepáticas.^{8,28}

CRITÉRIOS DE CURA E MONITORAMENTO

Por se tratar de uma doença crônica e progressiva e as drogas disponíveis para o tratamento serem fungistáticas, realiza-se o tratamento em duas fases: ataque e manutenção. O tempo de cada fase e o tempo total de uso do antifúngico são variáveis e dependem

da evolução clínica do paciente e do esquema terapêutico utilizado. A fase de ataque encerra-se com a remissão clínica da doença e a fase de manutenção prolonga-se por meses ou anos. Se ocorrer remissão clínica entre dois e seis meses e a droga utilizada for itraconazol, o tempo de tratamento pode ser de 12 a 18 meses. Recaídas com uso de SMZ/TM (10-15%) têm sido associadas à baixa adesão ao tratamento ou curso terapêutico curto. Critérios para orientar a transição da fase de ataque para a manutenção e interrupção do uso do antifúngico baseiam-se em avaliações clínicas e exames laboratoriais inespecíficos, micológicos, radiológicos e sorológicos.^{28,29}

Anemia, eosinofilia, bilirrubinas e aminotransferases aumentadas revertem-se gradativamente a partir de 1-2 semanas de tratamento específico, normalizando-se em três a seis meses. Leucocitose, hipergamaglobulinemia e elevação da VHS reduzem-se precocemente com o tratamento bem-sucedido e normalizam-se até 12 meses do tratamento, sendo considerados importantes parâmetros na abordagem inicial e no monitoramento sequencial do tratamento.^{12,29} Títulos seriados da ID e ELISA declinam-se com a melhora clínica após 1-3 meses de tratamento.

Para obter o critério de cura sorológica, que geralmente ocorre em 10-12 meses de tratamento específico, é necessária a negatização ou estabilização da ID com titulações iguais ou inferiores a 1:2, obtidas em duas amostras de soro coletadas com intervalo de seis meses.^{28,29} Alterações clínicas ou laboratoriais, em especial elevação da VHS e da imunoglobulina IgG, e/ou aumento dos títulos sorológicos podem significar recaída da doença e o caso deve ser reavaliado, considerando-se reinício com novo esquema terapêutico, com ênfase na adesão e monitoramento.

Em alguns pacientes observa-se persistência de títulos sorológicos baixos por anos ou toda a vida. Após cerca de 24 meses do início do tratamento, permanecendo o paciente com critérios de cura, orienta-se reavaliações a cada seis a 12 meses por, pelo menos, cinco anos. Alguns pacientes podem apresentar inicialmente títulos abaixo de 1:4. Nestes casos, o critério sorológico pela ID terá valor limitado no monitoramento.^{28,29} Pesquisas recentes avaliam a padronização de técnicas de antigenemia e de biologia molecular para diagnóstico e seguimento do tratamento da micose.

Concluiu-se que a PCM é doença crônica infecciosa que progride sistemicamente com o acometimento imunológico específico e reversível contra o fungo. O

sucesso terapêutico depende da instituição do uso de antibióticos antifúngicos e de medidas suportivas, em estágios precoces da doença e por tempo prolongado. Experimentos com vacinas e associação de imunomoduladores aos antifúngicos são promissores quanto à redução do tempo de tratamento e minimização de sequelas orgânicas decorrentes de fibroses cicatriciais que se verificam em alguns casos, após a cura da infecção.³⁰ Na criança e no adolescente, ressalta-se a importância do diagnóstico e do início do tratamento nos primeiros meses de sintomatologia, pois o comprometimento de órgãos e vísceras abdominais – pela parasitemia, compressões e processos inflamatórios – associa-se a pior prognóstico e morte por micose.

REFERÊNCIAS

1. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(5):700-11.
2. Montenegro BAF Blastomicose. *Arch Soc Med Cir São Paulo*. 1911; (2):324-32.
3. Castro RM, Del Negro G. Particularidades clínicas da paracoccidioidomicose na criança. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1976; 31(3):194-8.
4. Londero AT, Melo IS. Paracoccidioidomycosis in childhood. *Mycopathologia*. 1983; 82:49-55.
5. Hildebrand TM, Rosário Filho NA, Telles Filho FQ, Costa O, Miasaki N, Mira JBS, et al. Paracoccidioidomycose na criança. Aspectos clínicos e laboratoriais em 25 casos. *J Pediatr (Rio J)*. 1987; 63(2):92-7.
6. Blotta MHSL, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér SA, Papairdanou PMO, Goveia A, et al: Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: A clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61:390-4.
7. Londero AT, Gonçalves AJR, Cruz MLS, Rozenbaum R, Cunha RQ, Machado ES. Paracoccidioidomycose disseminada "infanto-juvenil" em adolescentes. *Arq Bras Med*. 1987; 61(1):5-12.
8. Nogueira MG, Andrade GM, Tonelli E. Clinical evolution of paracoccidioidomycosis in 38 children and teenagers. *Mycopathologia*. 2006; 161(2):73-81.
9. Barbosa GL. Paracoccidioidomycose na criança. *Rev Pat Trop (Brazil)* 1992; 21:269-383.
10. Fonseca ERS, Pardal PPO, Severo LC. Paracoccidioidomycose em crianças do Belém do Pará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999; 32(1):31-3.
11. Gonçalves AJ, Londero AT, Terra GM, Rozenbaum R, Abreu TF, Nogueira SA. Paracoccidioidomycosis in children in the state of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a "Reservarea". *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1998; 40(1):11-3.
12. Pereira RM, Bucarechi F, Barison Ede M, Hessel G, Tresoldi AT. Paracoccidioidomycosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004; 46(3):127-31.

13. Benard G, Mendes-Giannini, MJS. Paracoccidiodomycosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison G, Kaplan SL, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 6^a ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2009. p.2762-76.
14. Pedroso VS, Lyon AC, Araújo AS, Veloso JM, Pedroso ERP, Teixeira AL. Long-term outcome of neuroparacoccidiodomycosis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(5):586-90.
15. Gonçalves AJR, Terra GMF, Rozenbaum R, Braga MP, Nogueira AS, Abreu TF, et al. Ascite na paracoccidiodomicose infantil. *Pediatr Atual*. 1999; 12(10): 11-2.
16. Simão C. Alterações radiológicas ganglionares na blastomicose sul-americana. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1975; 17(4):242-6.
17. Laudanna AA, Bettarello A, Bellen BV, Kieffer J. South American blastomycosis as a cause of malabsortion and protein-losing enteropathy. *Arq Gastroent S Paulo*. 1975; 12(3):195-8.
18. Martinez R. Digestive tract lesions. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo Moreno A, Del Negro, G, editors. *Paracoccidiodomycosis*. Florida: CRC Press; 1994. p.289-302.
19. Ferreira MS. Contribuição ao estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidiodomicose. *Rev Patol Trop*. 1993; 22:267-406.
20. Braga GM, Hessel G, Pereira RM. Hepatic involvement in pediatric patients with paracoccidiodomycosis: a clinical and laboratory study. *Mycopathologia*. 2013; 176(3-4):279-86.
21. Pereira RM, Guerra-Júnior G, Tresoldi AT. Adrenal function in 23 children with paracoccidiodomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006; 48(6):333-6.
22. Amstalden EMI, Xavier R, Kattapuram SV, Bertolo MB, Swartz MN, Rosemberg AE. Paracoccidiodomycosis of bones and joints. A clinical, radiologic, and pathologic study of 9 cases. *Medicine*. 1996; 75(4):212-24.
23. Monsignore LM, Martinez R, Simão MN, Teixeira SR, Elias J, Nogueira-Barbosa MH. Radiologic findings of osteoarticular infection in paracoccidiodomycosis. *Skeletal Radiol*. 2012; 41(2):203-8.
24. Michelin MS, Fernandes Ede A, Freitas LF, Ribeiro RH, Milano MM, Monteiro SS. Osteomyelitis and pyoarthrits resulting from local paracoccidiodomycosis in an immunocompetent patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2012; 6(1):342.
25. Pereira GH, Santos AQ, Park M, Muller PR, Padua S, Marchesi RF, et al. Bone marrow involvement in a patient with paracoccidiodomycosis: a rare presentation of juvenile form. *Mycopathologia*. 2010; 170(4):259-61.
26. Resende LS, Mendes RP, Bacchi MM, Marques AS, Barraviera B, Souza LR, et al. Infiltrative myelopathy by paracoccidiodomycosis. A review and report of nine cases with emphasis on bone marrow morphology. *Histopathology*. 2006; 48:377-86.
27. Gonçalves AJR, Braga MP, Terra GMF, Nogueira AS, Abreu TF, Caiubi MJ, et al. Estudo das lesões cutâneas, subcutâneas e mucosas na paracoccidiodomicose infantil. *Pediatr Atual*. 2001; 14(6):11-21.
28. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Guidelines in paracoccidiodomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39:297-310.
29. Nogueira MG, Andrade GM, Tonelli E, Diniz SN, Goes AM, Cisalpino PS. Laboratory evolutive aspects of children under paracoccidiodomycosis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39(5):478-83.
30. Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato PK, Sato P, Shikanai-Yasuda MA, et al. Paracoccidiodomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol*. 2013; 8(9):1177-91.