



Complexo
HUPES



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PNEUMOLOGIA

MATHIAS FIGUEREDO DOURADO

PARACOCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR COMO DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL DE NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO: RELATO DE CASO

Salvador
2024

MATHIAS FIGUEREDO DOURADO

PARACOCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR COMO DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL DE NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à comissão avaliadora do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como requisito parcial e obrigatório para conclusão da Residência Médica e obtenção do título de especialista em pneumologia.

Orientadora: Prof. Dra. Nélia Cláudia Neri

Salvador
2024

PARACOCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO: RELATO DE CASO

Mathias Figueredo Dourado¹
Nélia Cláudia Neri Araújo²

RESUMO

Introdução: a paracoccidiodomicose (PCM) constitui uma das principais micoses humanas, tendo como agente etiológico fungos do gênero *Paracoccidioides*, com ampla variedade de apresentação clínica e radiológica. **Relato de caso:** paciente masculino, 63 anos, ex-etilista com diagnóstico prévio de doença crônica parenquimatosa do fígado, internado em virtude de descompensação clínica. Exames de imagem do abdome compatíveis com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC). Equipe assistente iniciou avaliação da factibilidade de transplante hepático, ocasião em que paciente foi submetido a realização de exames de imagens de demais sítios para pesquisa de doença metastática. Identificada à tomografia computadorizada (TC) do tórax nódulo pulmonar espiculado, medindo 22 x 15 x 12 mm, no segmento anterior do lobo pulmonar superior direito, suspeito para neoplasia. Realizada biópsia transbrônquica percutânea guiada por tomografia, cujo estudo anatomopatológico revelou processo inflamatório crônico, granulomatoso, sem necrose, com presença de células fúngicas com criptoesporulação identificadas como *P. brasiliensis*. Iniciada terapia com triazólico, com escolha do itraconazol na dose de 100mg/dia, com duração de tratamento prevista para 06 meses. Consultas subsequentes foram agendadas para reavaliação precoce e monitoramento quanto a efeitos adversos e hepatotoxicidade. **Discussão:** a PCM apresenta cortejo clínico diverso, incluindo desde doença aguda/subaguda, a qual pode se apresentar na forma de acometimento multissistêmico com sintomas constitucionais e choque, até doença crônica, a qual pode ser oligossintomática ou mesmo assintomática, por vezes com diagnóstico incidental. Em sua forma crônica tipicamente se apresenta na forma de infecção pulmonar, podendo assumir distintos padrões de imagem ao estudo radiológico do tórax, os quais podem mimetizar afecções neoplásicas, linfoproliferativas, bem como demais condições infecciosas. Destacamos um caso de PCM crônica com acometimento pulmonar com tradução radiológica sugestiva de doença neoplásica. **Conclusão:** em áreas endêmicas, a exemplo do Brasil, diante do achado de nódulos pulmonares, é importante que se tenha alto nível de suspeição para doença fúngica, mesmo naqueles pacientes que compartilham múltiplos fatores de risco para doença oncológica. No caso aqui relatado a identificação de *Paracoccidioides* no nódulo pulmonar, com exclusão de neoplasia na amostrada examinada, implicou na decisão da equipe multiprofissional quanto a indicação de transplante hepático para tratamento da condição clínica de base.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose; Nódulo pulmonar; Neoplasia pulmonar.

¹ Residente em Pneumologia pelo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES-UFBA). Endereço eletrônico: mathiasfigueredo@hotmail.com

² Preceptora do programa de Pneumologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES-UFBA). Endereço eletrônico: nelianeri@gmail.com

PULMONARY PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS AS A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SOLITARY PULMONARY NODULE: CASE REPORT

Mathias Figueredo Dourado¹
Nélia Cláudia Neri Araújo²

ABSTRACT

Introduction: Paracoccidioidomycosis (PCM) is one of the main human mycoses, with fungi of the genus *Paracoccidioides* as the etiological agent, with a wide variety of clinical and radiological presentations. **Case report:** Male patient, 63 years old, former alcoholic with a previous diagnosis of chronic parenchymal liver disease, hospitalized due to clinical decompensation. Abdominal imaging tests were compatible with a diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). The attending team began to assess the feasibility of liver transplantation, at which time the patient underwent imaging tests of other sites to investigate metastatic disease. Computed tomography (CT) of the chest identified a spiculated pulmonary nodule, measuring 22 x 15 x 12 mm, in the anterior segment of the right upper lung lobe, suspicious for neoplasia. A percutaneous transbronchial biopsy guided by tomography was performed, and the anatomopathological study revealed a chronic granulomatous inflammatory process, without necrosis, with the presence of fungal cells with cryptosporulation identified as *P. brasiliensis*. Triazole therapy was initiated, with itraconazole chosen at a dose of 100 mg/day, with a treatment duration expected for 6 months. Subsequent consultations were scheduled for early reassessment and monitoring for adverse effects and hepatotoxicity. **Discussion:** PCM presents diverse clinical presentations, ranging from acute/subacute disease, which can present as multisystem involvement with constitutional symptoms and shock, to chronic disease, which can be oligosymptomatic or even asymptomatic, sometimes with incidental diagnosis. In its chronic form, it typically presents as a lung infection, and may assume different imaging patterns on chest radiography, which may mimic neoplastic and lymphoproliferative conditions, as well as other infectious conditions. We highlight a case of chronic PCM with lung involvement with radiological translation suggestive of neoplastic disease. **Conclusion:** in endemic areas, such as Brazil, when pulmonary nodules are found, it is important to have a high level of suspicion for fungal disease, even in patients who share multiple risk factors for oncological disease. In the case reported here, the identification of *Paracoccidioides* in the pulmonary nodule, with exclusion of neoplasia in the sample examined, implied in the decision of the multidisciplinary team regarding the indication of liver transplantation for treatment of the underlying clinical condition.

Keywords: Paracoccidioidomycosis; Pulmonary nodule; Lung neoplasm.

¹ Resident in Pulmonology at the Professor Edgard Santos University Hospital (HUPES-UFBA). E-mail address: mathiasfigueredo@hotmail.com

² Preceptor of the Pulmonology program at the Professor Edgard Santos University Hospital (HUPES-UFBA). E-mail address: nelianeri@gmail.com

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) constitui uma das principais micoses humanas, tendo como agente etiológico fungos do gênero *Paracoccidioides*, os quais são representados pelo complexo *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii* (Nucci *et al.*, 2024). Sua apresentação clínica é diversa, envolvendo desde doença aguda/subaguda, a qual pode se apresentar na forma de acometimento multissistêmico com sintomas constitucionais e choque, até doença crônica, a qual pode ser oligossintomática ou mesmo assintomática, por vezes com diagnóstico incidental (Armas *et al.*, 2012; Quintero-Álvarez *et al.*, 2017).

Em sua apresentação crônica, a PCM tipicamente se apresenta na forma de infecção pulmonar, podendo assumir distintos padrões de imagem ao estudo radiológico do tórax, os quais podem mimetizar afecções neoplásicas, linfoproliferativas, bem como demais condições infecciosas (Hahn *et al.*, 2022). Destacamos um caso de PCM crônica com acometimento pulmonar com tradução radiológica sugestiva de doença neoplásica.

RELATO DE CASO

Trata-se de paciente masculino, 63 anos, solteiro, natural do interior do estado da Bahia (região sul), procedente de Salvador-BA, gesseiro (afastado no momento), ex-tilista (consumo de destilados e fermentados desde a juventude, abstinência há 03 meses da admissão hospitalar), diagnóstico prévio de doença crônica parenquimatosa do fígado (DCPF), Child B9, secundário a doença alcoólica, com histórico de internações prévias por descompensações da doença de base. Foi admitido em leito de enfermaria da hepatologia em julho de 2024 para elucidação diagnóstica e condução de nova descompensação clínica, caracterizada por ascite e encefalopatia hepática.

O paciente possui como demais comorbidades insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (suspeita para cardiopatia alcoólica), anemia hipocrômica e microcítica (etiologia carencial) e doença ulcerosa péptica (pesquisa positiva para *Helicobacter pylori* – Sakita A1/Forrest 2C). Sem histórias de cirurgias prévias, alergias e hemotransfusões. Ex-tabagista (carga tabágica estimada em 56 anos-maço), abstinência há 03 meses da admissão. Vinha em uso irregular das seguintes medicações: bupropiona 300mg/dia, quetiapina 50mg/dia, espironolactona 50mg/dia, furosemida 80 mg/dia, lactulona 30ml/dia, carvedilol 12,5 mg/dia e omeprazol 40mg/dia.

Ao longo da internação realizou exames de imagem do abdome com evidência de múltiplos nódulos hepáticos hipervascularizados, com hiperrealce arterial e *washout*, classificados como LI-RADS 5, com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC). Nesse contexto, equipe assistente iniciou avaliação da factibilidade de transplante hepático. Paciente então foi submetido a realização de exames de imagens de demais sítios para pesquisa de doença metastática.

Realizou tomografia computadorizada (TC) contrastada do tórax que, entre outros achados, evidenciou nódulo com densidade de partes moles, contornos lobulados e espiculados, medindo 22 x 15 x 12 mm, no segmento anterior do lobo pulmonar superior direito, justacissural e com broncograma aéreo, suspeito para neoplasia (*vide* figura 1). Em todo o período paciente negou dispneia, febre, tosse e dor torácica. Sem queixas respiratórias. Em virtude do achado, foi submetido a biópsia transbrônquica percutânea guiada por tomografia, cujo estudo anatomopatológico revelou processo inflamatório crônico, granulomatoso, sem necrose, com presença de células fúngicas com criptoesporulação identificadas como *P. brasiliensis* (*vide* figura 2).

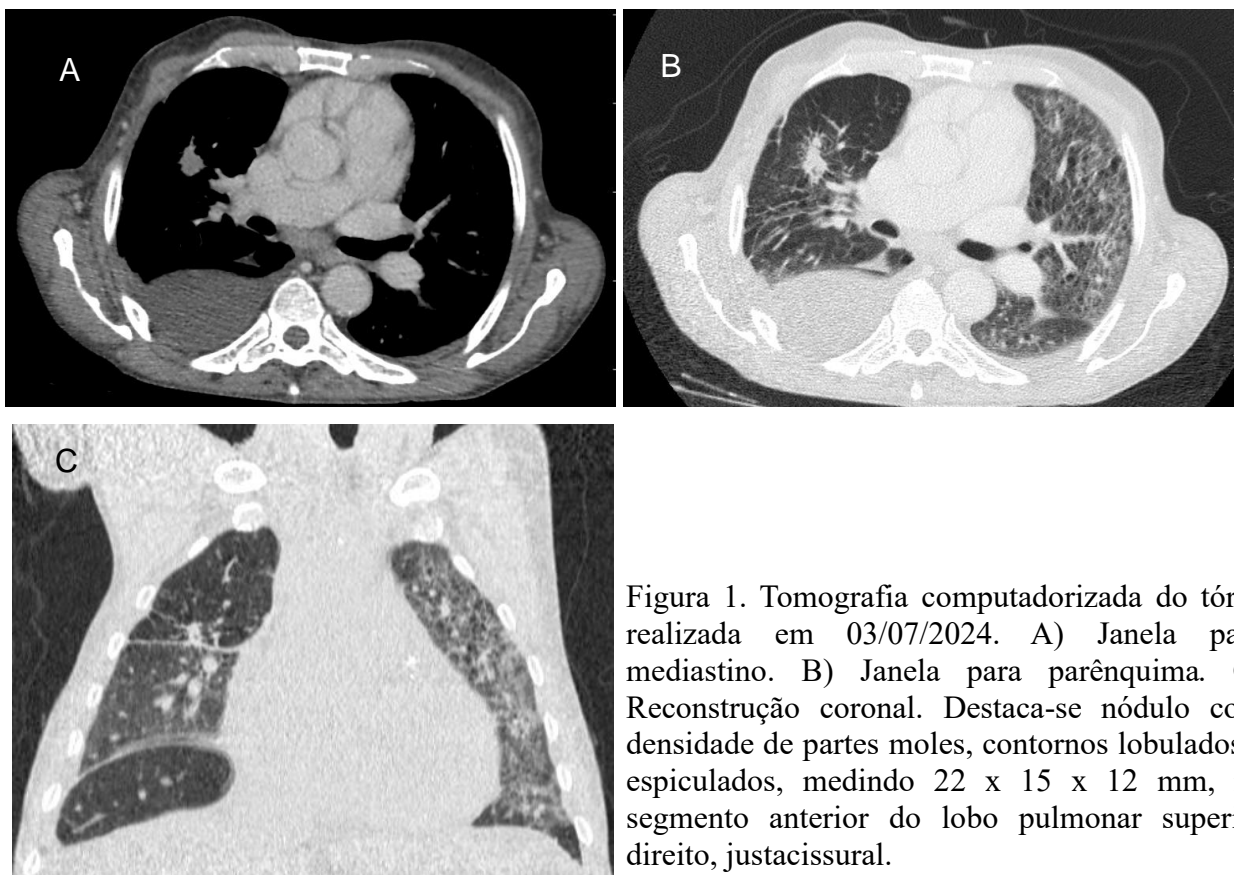


Figura 1. Tomografia computadorizada do tórax realizada em 03/07/2024. A) Janela para mediastino. B) Janela para parênquima. C) Reconstrução coronal. Destaca-se nódulo com densidade de partes moles, contornos lobulados e espiculados, medindo 22 x 15 x 12 mm, no segmento anterior do lobo pulmonar superior direito, justacissural.

Diante do diagnóstico de PCM crônica foi indicada terapia antifúngica tendo em vista perspectivas de transplante hepático futuro e imunossupressão associada. Após discussão multiprofissional, indicada terapia com triazólico, com escolha do itraconazol na dose de 100mg/dia, com duração de tratamento prevista para 06 meses. Consultas subsequentes foram agendadas para reavaliação precoce e monitoramento quanto a efeitos adversos e hepatotoxicidade.

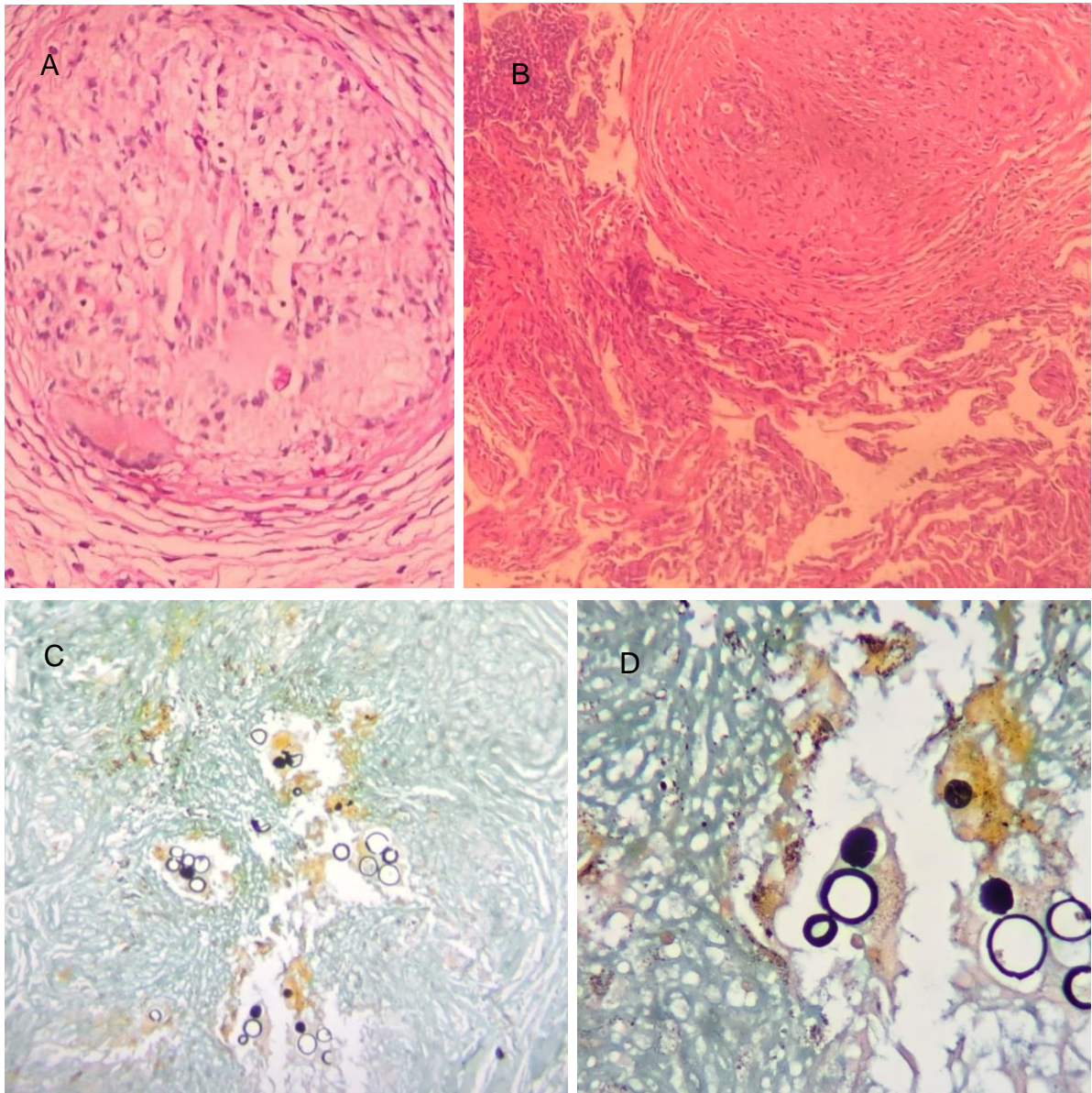


Figura 2. Biópsia transbrônquica. A e B: coloração pela hematoxilina-eosina. Destaca-se presença de granuloma. C e D: coloração pela técnica de Grocott – impregnação pela prata. Aspectos morfológicos das células de levedura *Paracoccidioides*. Observa-se células fúngicas em criptoesporulação, com evidência de vários brotamentos a partir de uma única célula mãe, achados que perfazem o característico sinal da “roda de leme” ou “Mickey Mouse”. Em nosso meio tais achados corroboram para infecção pelo *P. brasiliensis*.

Tabela 1. Exames laboratoriais

	16/07/2024
Hb (VR 12 - 16g/dL)	8,2
Ht (VR 36 - 46%)	25,6
Leucócitos (VR 4500 – 11000/mm ³)	10.760
Bastões (VR 0 – 4%)	0%
Neutrófilos (VR 45,5 – 73,5%)	74,6%
Eosinófilos (VR 0 – 4%)	4,3%
Linfócitos típicos (VR 20 – 47%)	12,6%
Linfócitos atípicos (VR 0%)	0%
Monócitos (VR 2 – 10%)	8,1%
Plaquetas (VR 150 a 500 mil/mm ³)	135 mil
Ureia (VR 15 – 39 mg/dL)	31
Creatinina (VR 0,57 – 1,11 mg/dL)	0,9
Sódio (VR 136 – 145 mmol/L)	140
Potássio (VR 3,5 – 5,1 mmol/L)	3,5
Cálcio (VR 8,4 – 10,2)	8,5
Magnésio (VR 1,8 – 2,6 mg/dL)	1,8
AST (VR 5 – 34 U/L)	59
ALT (VR 10 – 55 U/L)	33
Fosfatase alcalina (VR 0 – 55 U/L)	227
Gama GT (VR 5 a 55 U/L)	212
TP (VR 13,9 – 100%)	32%
Bilirrubina total (VR 0,2 – 1,2 mg/dL)	1,1
Bilirrubina direta (VR < 0,5mg/dL)	0,64
Bilirrubina indireta (VR < 0,8mg/dL)	0,46
Proteínas totais (VR 6,4 – 8,2 g/dL)	7,8
Albumina (VR 3,4 – 5,0)	1,8
Globulina (VR 1,8 – 4,4)	6,0
Sorologia HIV 1 e 2	NR
Anti-Hbc total	NR
HbsAg	NR
Anti-Hbs	NR
Anti-HCV	NR

NR: não reagente. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase.

DISCUSSÃO

A PCM foi primariamente reportada na cidade de São Paulo-SP, Brasil, em 1908 pelo médico epidemiologista Adolfo Lutz (Hahn et al, 2022). O *P. brasiliensis* é habitualmente encontrado no solo de regiões tropicais ou subtropicais, com índices pluviométricos elevados e temperatura moderadamente quente. Acredita-se que há aumento da liberação de esporos com o aumento da umidade absoluta do ar (Fabris et al., 2024). A distribuição geográfica de espécies de *Paracoccidioides* é restrita a regiões da América Central e América do Sul, especialmente no Brasil, país que representa cerca de 80% dos casos, seguido principalmente pela Colômbia, Venezuela e Argentina. A PCM constitui a micose endêmica mais comum na América Latina (Armas, 2012). Há registro

na literatura de casos no continente europeu, América do Norte, Ásia e África, porém em todos os casos os pacientes estiveram na América do Sul (Nucci et al., 2024).

O *P. brasiliensis* constitui fungo dimórfico, podendo se apresentar na forma micelial (hifas finas e septadas com clamidósporos e conídios) e na forma leveduriforme (células ovais ou arredondas em brotamento), habitualmente conhecida como “roda de leme” (Hahn, 2024). No processo de manipulação do solo ocorre a inalação para os pulmões, principal porta de entrada. Inicialmente, em caso de resposta imunológica satisfatória, ocorrerá formação de granulomas locais. Em caso de presença de formas viáveis de *Paracoccidioides*, na vigência de desequilíbrio imunológico futuro, a infecção pode progredir, se apresentando em sua forma crônica. Quando a infecção primária não é contida, a doença pode progredir sem período de latência, se apresentando em sua forma aguda/subaguda, normalmente com maior gravidade (Nucci et al., 2024; Quintero-Álvarez et al., 2017).

A PCM apresenta capacidade de acometimento de múltiplos órgãos e sistemas. Habitualmente os pulmões constituem os órgãos mais afetados, porém é vasta a descrição de acometimento mucocutâneo e linfonodal. Há ainda relatos de doença em glândulas adrenais, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, medula óssea (Hahn, 2024). Quanto ao acometimento pulmonar, em sua forma crônica, quando sintomáticos os pacientes podem apresentar tosse (habitualmente seca) e dispneia, considerados sintomas mais comuns. Hemoptise e febre não são habituais (Nucci et al., 2024; Armas et al., 2011).

A apresentação da PCM na radiologia do tórax é diversa, sem padrões de imagem específicos ou achados patognômicos (Armas et al., 2012). O exame de eleição é a TC de tórax. Barreto e colaboradores (2012) realizaram revisão narrativa com base em acervo pessoal de casos de PCM pulmonar, onde foram descritos os seguintes achados: infiltrado em vidro fosco – irregular, sem distribuição específica; consolidação – também descrito como forma pneumônica; fibrose, necrose e cavitação – evolução frequente da forma pneumônica; lesões cavitárias – podem ocorrer como resultado da necrose e posterior cavitação de consolidações, nódulos e massas, resultando em cavidades de paredes irregulares (Barreto et al., 2012; Nucci et al., 2024).

Outra forma frequente de apresentação radiológica da PCM é o padrão nodular, o qual pode se apresentar na forma de nódulos de grandes dimensões, isolados ou confluentes com ou sem necrose e cavitação. O padrão nodular também pode se apresentar na forma de nódulos pequenos, aleatórios, habitualmente associados a

confluência de granulomas (Armas et al., 2012; Barreto et al., 2012). Há ainda descrição de nódulos com distribuição miliar (Barreto et al., 2012).

Por fim, demais apresentações descritas na literatura incluem o padrão fibrótico - caracterizado por espessamento intersticial peribroncovascular, enfisema paracicatricial, bronquiectasias de tração e distorção arquitetural, bem como o padrão misto, com concomitância de apresentações distintas (Barreto et al., 2012). O sinal do halo e do halo invertido também podem estar presentes (Freitas-Filho et al., 2007).

Recomenda-se que todos os casos confirmados de PCM devem ser tratados (Hahn et al., 2022). Drogas que agem contra o *Paracoccidioides* incluem agentes azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol), anfotericina B e sulfonamidas (sulfametoxazol associado a trimetoprima – SMX-TMP) (Hahn et al., 2022). Destes agentes, o itraconazol é o mais estudado e com maior experiência de uso. Nos casos de doença leve a moderada, o itraconazol é a droga de escolha. No contexto de doença grave, sugere-se formulações de anfotericina. A duração do tratamento é controversa, porém recomenda-se que terapias com itraconazol se estendam por 06 a 12 meses, ao passo que pacientes com doença grave habitualmente requerem cursos mais prolongados, em geral superior a 02 anos (Nucci et al., 2024).

CONCLUSÃO

A PCM pode assumir apresentação clínica e radiológica diversa. Sua tradução tomográfica na forma de nódulo pulmonar implica em ampla gama de diagnósticos diferenciais, especialmente neoplasias. Em áreas endêmicas, a exemplo do Brasil, é importante que se tenha alto nível de suspeição para a condição, mesmo naqueles pacientes que compartilham de múltiplos fatores de risco para doença oncológica. No caso aqui relatado a identificação de *Paracoccidioides* no nódulo pulmonar, com exclusão de neoplasia na amostrada examinada, implicou na decisão da equipe multiprofissional quanto a indicação de transplante hepático para tratamento da condição clínica de base.

REFERÊNCIAS

Nucci M, Colombo AL, Kauffman C, Bogorodskaya M. Clinical manifestations and diagnosis of chronic paracoccidioidomycosis: introduction (23 oct, 2024) [Internet]. In: UpToDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; c2024 [cited 2024 oct 2024]. Available: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-paracoccidioidomycosis?search=paracoccidioidomycose&source=search_result&selectedTitle=2%7E26&usage_type=default&display_rank=2

Armas M, Ruivo B, Alves R, Gonçalves M e Teixeira L. Pulmonary paracoccidioidomycosis: A case report with high-resolution computed tomography findings. *Rev Port Pneumol* 2012 18(4), 190-193. [Acesso em 23 outubro 2024]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173511512000279>

Quintero-Álvarez FM, Báez-Duarte JP, Montes-Ortíz JP, Mendinueta-Giacometto SA, García-Habeych JM. Pulmonary paracoccidioidomycosis associated with septic shock in a immunocompetente patient. Case report. *Case Reports* 2017 3(2). [Acesso em 23 outubro 2024]. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2462-85222017000200060

Hahn RC, Hagen F, Mendes RP, Burger E, Nery AF, Siqueira NP, Guevara A, Rodrigues AM, Camargo ZP. Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends. *Clinical Microbiology Reviews* 2022 35(4). [Acesso em 23 outubro 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074014/>

Fabris LR, De-Oliveira NG, Bortolomai BE, Batista LCF, Sobral ME, Ribeiro AE et al. The Effect of Geoclimatic Factors on the Distribution of Paracoccidioidomycosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Journal of Fungi* 2024 10(165). [Acesso em 24 outubro 2024]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2309-608X/10/3/165>

Barreto MM, Marchiori E, Amorim V, Zanetti G, Takayassu TC, Escuissato DL, Souza AS, Rodrigues RS. Thoracic Paracoccidioidomycosis: Radiographic and CT Findings. *RadioGraphics* 2012 32(1), 71-84. [Acesso em 02 novembro 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236894/>

Freitas-Filho M, Gonçalves FG, Basílio MAR, Mançano AD, Cherulli B, Barreiros MRC. Paracoccidioidomycose pulmonar: relato de dois casos enfatizando o sinal do halo invertido. *Radio Bras* 40(5), 355-357. [Acesso em 02 novembro 2024]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/94FnH9Ts9bHtqY3dNBWbQXp/#>