

AMAZÔNIA: DESAFIO NACIONAL

SBPC 2007:

Simpósio Patologia Tropical

MICOSES PROFUNDAS

Claudio Guedes Salgado

Laboratório de Dermato-Imunologia UEPA/UFGA/Marcello Candia

Departamento de Patologia

Universidade Federal do Pará

As micoses profundas englobam um grupo de doenças causadas por fungos e que atingem preferencialmente a derme e o tecido celular subcutâneo, produzindo reação inflamatória granulomatosa. Fazem parte deste grupo esporotricose, paracoccidiodomicose, feo e hialohifomicoses, histoplasmose, coccidiomicose, blastomicose norte-americana, criptococose, rinosporidiose, micetomas e zigomicoses, além da doença de Jorge Lobo (lobomicose), encontrada quase exclusivamente na Região Amazônica e da cromoblastomicose (CBM), com distribuição mundial, mas com alta prevalência no Estado do Pará. A lobomicose e a CBM serão objetos de apresentação e discussão neste simpósio de dermatologia tropical.

A lobomicose foi descrita inicialmente por Jorge Lobo em 1931, em um paciente atendido no Recife, proveniente da Região Amazônica, que apresentava lesões queloidiformes disseminadas pelo tegumento, atingindo inclusive os pavilhões auriculares. Ao realizar o exame micológico direto das lesões, Jorge Lobo observou a presença de células leveduriformes, de parede espessa, que formavam cadeias, o que indicava um novo agente etiológico que caracterizaria uma nova doença, hoje conhecida pelo epônimo de seu descritor.

O agente etiológico da lobomicose, que nunca foi cultivado em laboratório, é nomeado atualmente em homenagem a Jorge Lobo e ao Professor Carlos da Silva Lacaz, também um grande estudioso da doença, como *Lacazia loboi*. A distribuição geográfica da lobomicose restringe-se a áreas de floresta tropical úmida da América Latina, desde o México até o Brasil, com casos descritos em mais 10 países, Bolívia, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guiana, Guiana Francesa, Panamá, Peru, Suriname e Venezuela.

Apesar de nunca ter sido cultivado em laboratório, em meios artificiais, *Lacazia loboi* tem sido inoculado em tatus e em camundongos BALB/c, onde as diferentes cepas obtidas de tecido humano podem ser mantidas. No entanto, a impossibilidade do cultivo *in vitro* dificulta os estudos laboratoriais necessários para um melhor conhecimento da doença e de seu agente etiológico.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com quelóides e xantomias, além de outras doenças infecciosas que possam cursar com lesões nodulares- verrucosas, e.g. paracoccidiodomicose, leishmaniose, CBM e hanseníase virchowiana. O diagnóstico laboratorial é feito pelo exame direto, após clarificação com KOH 10%, onde são observadas estruturas leveduriformes, globosas, de parede espessa, usualmente com mais de 10 µm de diâmetro, dispostas em cadeia, com conexões tubulares (catenuladas). Utilizando-se o calcofluor, e observando-se o material com microscópio de fluorescência, pode-se detectar uma coloração azul brilhante na parede do fungo. Além do exame direto, a histopatologia também revela a presença de células leveduriformes catenuladas ou não, em um processo inflamatório granulomatoso, que pode ter células gigantes multinucleadas albergando o fungo.

Em relação ao tratamento, não há drogas antifúngicas eficazes na lobomicose. Em alguns casos com lesões únicas e pequenas, pode-se optar pela exérese cirúrgica eletrocoagulação ou crioterapia, mas os resultados nem sempre são satisfatórios, o que indica a necessidade de pesquisa clínica e, especialmente pesquisa básica com o agente etiológico, para que novas terapêuticas sejam propostas visando a cura destes pacientes.

A CBM ou doença de Lane-Medlar-Pedroso, descrita por estes três autores entre 1910 e 1920, caracteriza-se pela presença de lesões verrucosas que podem agrupar-se em pequenas placas circunscritas a uma determinada região do tegumento, um segmento do corpo humano (membro superior ou membro inferior) ou disseminar por toda a pele, quando é designada então de cromoblastomicose cutânea difusa. Mais de 80% dos casos brasileiros têm lesões localizadas nos membros inferiores, enquanto que no Japão a maioria dos casos possui lesões no tórax e membros superiores.

Apesar de a doença ter uma distribuição mundial, a maioria dos casos está localizada nas regiões tropical e subtropical. A ilha de Madagascar possui a maior prevalência mundial, com mais de 2000 casos

diagnosticados, seguida pela área do Estado de Falcón, na Venezuela, com quase 1000 casos e pelo Estado do Pará, com mais de 500 casos. Somente de 2001 a 2006, o Laboratório de Dermato-Imunologia (LDI) identificou mais de 100 casos, com diferentes apresentações clínicas, variando desde formas cutâneas localizadas anulares, até formas cutâneas difusas.

O exame micológico direto com KOH 10% confirma o diagnóstico clínico pela presença de células fúngicas de coloração acastanhada, apresentando divisão planária, denominadas células escleróticas ou muriformes, de onde podem surgir hifas demáceas septadas. O exame histopatológico apresenta hiperplasia pseudoepiteliomatosa associada a inflamação crônica granulomatosa, com células gigantes tipo Langhans contendo células escleróticas. Quanto mais exsudativa é a lesão, maior a quantidade de neutrófilos presentes no infiltrado inflamatório dérmico. Os aspectos clínicos, associados ao exame micológico direto são suficientes para a conclusão do diagnóstico da CBM.

Após o diagnóstico pode-se realizar a cultura, observando-se o crescimento de fungos negros, e o microcultivo para a confirmação da espécie responsável pela doença. Diferentes agentes etiológicos demáceos são citados como responsáveis por casos de CBM, mas as duas espécies mais importantes são *Cladophialophora carrionii*, encontrada em áreas secas, como o sul de Madagascar e o norte da Venezuela e *Fonsecaea pedrosoi*, encontrada em áreas úmidas da floresta Amazônica e ao norte de Madagascar. Até o momento, todos os casos de CBM diagnosticados no Estado do Pará são causados pela espécie *F. pedrosoi*.

A CBM também é doença de difícil tratamento e apenas o itraconazol possui indicação formal de uso. Apesar da eficácia da droga em destruir o fungo, o tratamento normalmente é muito longo, variando de 6 meses a mais de 3 anos e não existem estudos controlados que tenham acompanhado os pacientes por todo este período para verificar a real taxa de cura do itraconazol.

Em relação à pesquisa, temos nos dedicado especialmente a fisiopatologia do processo infeccioso, desde a sua origem, até a manutenção do fungo no hospedeiro. A inoculação do fungo na pele parece ter origem em espinhos de plantas ou restos de madeira e vegetais. Na Venezuela, demonstrou-se a presença de conídios e escleróticas de *C. carrionii* em cactáceas, enquanto que no Brasil, demonstramos a presença do fungo em espinhos da planta *Mimosa pudica*, possível fonte de inoculação na natureza.

Além disso, produzimos meios de cultura naturais e um meio de cultura quimicamente definido, que diminuiu o tempo de produção de escleróticas *in vitro* a partir de conídios de cerca de 40 dias com o meio de cultura Butterfield para apenas 24 horas, o que facilitou enormemente a pesquisa da interação fungo-hospedeiro, *in vitro*. Logo em seguida a definição do meio, começamos a trabalhar com a interação de conídios ou escleróticas com células de Langerhans (CL) isoladas e purificadas de camundongos BALB/c, e pudemos demonstrar que as CL respondem de modo desigual aos tipos celulares das diferentes fases do ciclo de vida do fungo. Enquanto os conídios inibem o aumento da expressão das moléculas coestimuladoras CD40 e B7-2, as escleróticas não interferem neste processo. Além disso, verificamos que as CL conseguem inibir a formação de hifas a partir de conídios ou escleróticas de *F. pedrosoi*. Estes resultados indicam que as CL possuem um importante papel na fisiopatologia da CBM, já que são as primeiras células de defesa do organismo e podem gerar estímulo ou tolerância imunológica de acordo com a presença ou ausência de moléculas coestimuladoras.