



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas
Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

GISELLE DE MELO BRAGA

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mendes Pereira

Co-Orientador: Prof. Dr. Gabriel Hessel

**ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS:
UM ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL E HISTOLÓGICO**

**HEPATIC INVOLVEMENT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH
PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS: A CLINICAL, LABORATORY AND
HISTOLOGICAL STUDY**

Tese de mestrado apresentada à Pós-Graduação
Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp para obtenção do Título de Mestre em
Saúde da Criança e do Adolescente

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pela aluna Giselle de Melo
Braga e orientada pelo Prof Doutor Ricardo Mendes Pereira

CAMPINAS

2012



UNICAMP

GISELLE DE MELO BRAGA

**ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS:
UM ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL E HISTOLÓGICO**

**HEPATIC INVOLVEMENT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH
PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS: A CLINICAL, LABORATORY AND
HISTOLOGICAL STUDY**

CAMPINAS

2012



**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas**

GISELLE DE MELO BRAGA

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mendes Pereira

Co-Orientador: Prof. Dr. Gabriel Hessel

**ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS:
UM ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL E HISTOLÓGICO**

**HEPATIC INVOLVEMENT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH
PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS: A CLINICAL, LABORATORY AND
HISTOLOGICAL STUDY**

Tese de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de Mestre em Saúde da
Criança e do Adolescente

Master`s degree thesis presented to the Medical Sciences
Postgraduated Programme of the School of Medical Sciences of
the University of Campinas to obtain the Master grade in Child
and Adolescent Health

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pela aluna Giselle de Melo Braga e orientada pelo Prof Doutor Ricardo Mendes Pereira

CAMPINAS

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

B73a	<p>Braga, Giselle de Melo, 1982 - Acometimento hepático na paracoccidiodomicose em pacientes pediátricos: um estudo clínico, laboratorial e histológico / Giselle de Melo Braga. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.</p> <p>Orientador : Ricardo Mendes Pereira. Coorientador: Gabriel Hessel. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Paracoccidiodoides. 2. Fígado. 3. Pediatria. I. Pereira, Ricardo Mendes. II. Hessel, Gabriel. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.</p>
------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Hepatic involvement in pediatric patients with
paracoccidiodomycosis: a clinical, laboratory and histological study.

Palavra-chave em inglês:

Paracoccidiodoides

Liver

Pediatrics

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Ricardo Mendes Pereira [Orientador]

Fábio Bucarechi

Gilda Porta

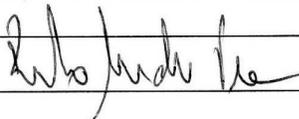
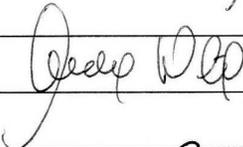
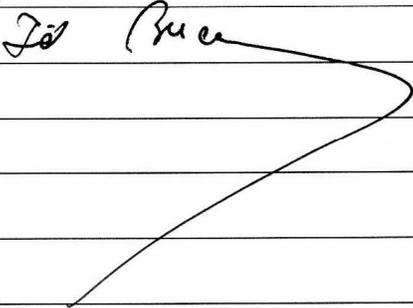
Data da defesa: 10-04-2012

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Aluna Giselle de Melo Braga

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mendes Pereira

Membros:	
Professor Doutor Ricardo Mendes Pereira	
Professora Doutora Gilda Porta	
Professor Doutor Fábio Bucarechi	

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas.

Data: 10/04/2012

À minha família, por tudo que vivemos unidos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Mendes Pereira, pela disponibilidade para discussão, apoio e incentivo durante todo o trabalho; por ter compartilhado o banco de dados; e pelo modelo que representa como médico e professor.

Ao Prof. Dr. Gabriel Hessel, pela co-orientação e por ter sido exemplo de dedicação e saber na minha graduação, residência em Pediatria e em Gastropediatria.

À Prof^a Dr^a Cecília Fazzio Escanhoela, pela co-orientação e apoio.

À Profa. Dr^a Izilda Aparecida Cardinalli, por ter cedido material anatomopatológico do Centro Infantil Boldrini para o trabalho.

Ao Prof. Paulo Latuf, por ter permitido e realizado o estudo de imunohistoquímica.

Ao setor de Bioestatística da FCM- Unicamp, especialmente a Helymar Machado, pelo apoio para análise estatística.

RESUMO

RESUMO

A paracoccidiodomicose é uma micose sistêmica, endêmica em alguns países da América Latina. O objetivo do estudo foi descrever a frequência e as características clínicas, laboratoriais e histológicas do acometimento hepático em crianças.

Foram incluídos 102 pacientes menores de 16 anos, admitidos entre 1980 e 2010, com diagnóstico confirmado pela demonstração do fungo em exame anatomopatológico. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir do prontuário desses pacientes. O tecido hepático foi obtido a partir de uma necropsia e 12 biópsias. Até setembro de 2007, as biópsias foram realizadas em pacientes com icterícia persistente, dilatação da árvore biliar intra-hepática ou hipertensão portal. De outubro de 2007 a abril de 2010, a indicação de biópsia hepática foi a elevação de aminotransferases e hipoalbuminemia. Foram utilizadas as colorações com hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson, além de imunomarcagem com CK 7 e CK 19.

Essa é a maior casuística pediátrica em paracoccidiodomicose de que encontramos relato. Do total de 102 pacientes, quarenta e um pacientes apresentaram acometimento hepático. As principais alterações clínicas foram linfonomegalia generalizada (n=39), emagrecimento (n=34) e febre (n=32). Aproximadamente um terço dos pacientes teve icterícia. Houve maior proporção de meninos, menor média de idade e maior proporção de desnutridos nos pacientes com acometimento hepático. A apresentação clínica nesses pacientes foi mais exuberante, com maior frequência de queixas como emagrecimento, adinamia, anorexia e palidez. Ocorreu aumento predominante das enzimas canaliculares. Os pacientes com acometimento hepático apresentaram valores estatisticamente mais baixos de albumina ($p < 0,001$) e hemoglobina ($p = 0,002$). Pode-se utilizar ponto de corte de albumina ($< 3,05 \text{ g/dL}$) e hemoglobina ($< 9,2 \text{ g/dL}$) para inferir acometimento hepático. A hipoalbuminemia é mais intensa em pacientes com acometimento hepático (mediana de $2,4 \text{ g/dl}$), podendo indicar pior função hepática ou complicação da doença (linfangiectasia intestinal). Houve óbitos (6) apenas entre os pacientes com acometimento hepático.

No estudo histológico hepático, observamos intensa fibrose em pacientes com história clínica de aproximadamente um mês e meio e com tratamento iniciado poucos dias antes da biópsia. Foi observada associação entre quantidade de fungo e intensidade da fibrose. A pesquisa de reação ductular mostrou que a imunohistoquímica é mais sensível para detectar alteração, podendo demonstrá-la mais precocemente que a

coloração com hematoxilina-eosina. Foi encontrada agressão inflamatória a células ductais biliares, o que contribui na patogênese do acometimento hepático pela doença.

A paracoccidiodomicose hepática em pacientes pediátricos tem características clínicas e laboratoriais específicas. Pacientes com intensa hipoalbuminemia e menor idade estão mais sujeitos a apresentarem acometimento hepático pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. O acometimento hepático está associado a maior número de óbitos. A lesão do epitélio biliar por células inflamatórias pode explicar o aumento predominante de enzimas canaliculares.

ABSTRACT

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is a systemic mycosis, endemic in some countries of Latin America. The study aimed to describe the frequency, the clinical, laboratory and histological characteristics of liver involvement in children.

The study has included 102 patients less than 16 years, treated between 1980 and 2010, with diagnosis confirmed by demonstration of the fungus in a pathologic examination. The clinical and laboratory data were obtained from patient charts. The liver tissue was obtained from one necropsy and 12 biopsies. Until September 2007, the biopsies were taken from patients with persistent jaundice or portal hypertension. Between October 2007 and April 2010, the indication of biopsy was elevation of aminotransferases and low level of albumin. The hematoxylin-eosin, Masson's trichrome and immunohistochemical (CK7 and CK 19) staining were used.

This is the largest pediatric series that we have read about. Among 102 patients, forty one had liver involvement. The clinical findings were generalized lymphadenopathy (n=39), weight loss (n=34) and fever (n=32). Approximately one third of patients had jaundice. There was a higher proportion of boys, of undernourished and lower mean age in patients with liver involvement. The clinical presentation in these patients was more exuberant, with higher frequency of weight loss, adynamia, anorexia and pallor. There was a predominant increase of canalicular enzymes. There were differences in albumin ($p<0,001$) and hemoglobin levels ($p=0,002$) between patients with and without liver involvement, and the lowest values were found in the liver involvement group. A cutoff of albumin ($<3,05\text{g/dL}$) and hemoglobin ($<9,2\text{g/dL}$) can be used to infer liver involvement. Hypoalbuminemia is more intense in patients with liver involvement (median= $2,4\text{g/dL}$), which may indicate worsening of liver function or disease complication (such as intestinal lymphangiectasia). Deaths (6) occurred only among patients with liver involvement.

In liver histology, we found intense fibrosis in patients that were sick for about a month and a half and whose treatment was started few days before the biopsy. There was association between amount of fungus and severity of fibrosis. The study of ductal proliferation showed that immunochemistry is more sensitive to detect such reaction and it could be demonstrated earlier than the hematoxylin-eosin staining. There was bile

duct cells lesion by inflammatory cells, which contributes in the pathogenesis of liver involvement.

Liver paracoccidioidomycosis in pediatric patients has specific clinical and laboratorial presentation. Younger patients and those with severe hypoalbuminemia are more likely to present liver involvement by *Paracoccidioides brasiliensis*. Liver involvement is associated with more deaths. The bile duct cells lesion by inflammatory cells may explain the predominant increase of canalicular enzymes.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: alanina aminotransferase
AST: aspartato aminotransferase
AUC: área sob a curva
BD: bilirrubina direta
BT: bilirrubina total
CK: *cytokeratin*
DB/EP: relação ducto biliar espaço porta
DP: desvio padrão
FALC: fosfatase alcalina
GGT: gamaglutamiltransferase
IC; Intervalo de confiança
Ig: imunoglobulina
IL: interleucina
LN: limite da normalidade
Máx: valor máximo
Med: mediana
Mín: valor mínimo
N: número de casos
NK: célula *natural killer*
OR: *odds ratio*
p: valor de significância estatística
P.brasiliensis: Paracoccidioides brasiliensis
PCM: paracoccidioidomicose
Q1: primeiro quartil
Q3: terceiro quartil
RNI: razão normalizada internacional
T0: momento da admissão
T1: 1 mês de seguimento
T3: 3 mês de seguimento
T6: 6 mês de seguimento
T12: 12 meses de seguimento
T18: 18 mês de seguimento

Th: (linfócito) T helper

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Frequência das manifestações clínicas dos 102 pacientes pediátricos com paracoccidiodomicose.....	29
Tabela 2: Queixa principal na admissão dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.....	30
Tabela 3: Sinais e sintomas na admissão dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.....	31
Tabela 4: Órgãos e sistemas acometidos na admissão ou achados de necropsia dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.....	31
Tabela 5: Valores mínimo, primeiro e terceiro quartis, mediana, máximo e média da relação paciente valor normal de hemoglobina, leucócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas nos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.....	32
Tabela 6: Valores mínimo, primeiro e terceiro quartis, mediana, máximo e média da relação paciente valor normal de AST, ALT, FALC, GGT e BD nos pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.....	36
Tabela 7: Frequência de alteração das concentrações de AST, ALT, FALC, BD, albumina e gamaglobulina nos pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.....	36
Tabela 8: Valores mínimo, primeiro e terceiro quartis, mediana, máximo e média da relação paciente valor normal de Albumina, Alfa1 globulina, Alfa2 globulina, Beta globulina e Gamaglobulina nos pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.....	40
Tabela 9: Frequência de complicações dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.....	43
Tabela 10: Comparação de dados clínicos entre pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático e sem acometimento hepático na admissão.....	46
Tabela 11: Comparação da média da concentração de hemoglobina e contagem de leucócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas a admissão entre pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático.....	48
Tabela 12: Comparação da média da concentração de albumina alfa-1 globulina, alfa-2 globulina, betaglobulina e gamaglobulina a admissão entre pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático.....	49
Tabela 13: Análise de regressão logística univariada para variáveis clínicas e laboratoriais para pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61) a admissão.....	50
Tabela 14: Análise de regressão logística multivariada para variáveis clínicas e laboratoriais para pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (30) e sem acometimento hepático (49) a admissão.....	51
Tabela 15: Resultados das ANOVAs para medidas repetidas de exames laboratoriais para pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático nos tempos T0, T1 e T6.....	53
Tabela 16: Fatores associados a hipoalbuminemia.....	56
Tabela 17: Características clínicas dos pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático de acordo com época de admissão do paciente.....	57
Tabela 18: Análise de regressão logística univariada para óbito.....	58
Tabela 19: Análise de regressão logística multivariada para óbito.....	58
Tabela 20: Estudo histológico de pacientes com acometimento hepático.....	59
Tabela 21: Correlação entre casos de óbito e acometimento hepático em diferentes estudos.....	70

Tabela 22: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC e GGT a admissão, paciente 1.....	86
Tabela 23: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e BT após abandono de tratamento por 10 meses - paciente 1	87
Tabela 24: Resultado de hemograma, albumina, AST, FALC, GGT e RNI na segunda internação, paciente 1.....	88
Tabela 25: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI após 21 dias da associação do itraconazol com sulfametoxazol-trimetoprim, paciente 1.....	88
Tabela 26: Resultado AST, ALT, FALC, GGT após suspensão do itraconazol, paciente 1	89
Tabela 27: Resultado AST, ALT, FALC, GGT na alta ambulatorial, paciente 1	89
Tabela 28: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 3.....	90
Tabela 29: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e BD a admissão - paciente 4.....	91
Tabela 30: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e BD a admissão - paciente 5.....	92
Tabela 31: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 6.....	93
Tabela 32: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 7.....	94
Tabela 33: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 8.....	95
Tabela 34: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 9.....	96
Tabela 35: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 10.....	97

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de hemoglobina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	33
<u>Figura 2:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação contagem de leucócitos do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	34
<u>Figura 3:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação contagem de linfócitos do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	34
<u>Figura 4:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação contagem de eosinófilos do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	35
<u>Figura 5:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação contagem de plaquetas do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	35
<u>Figura 6:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de BD do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 14 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	37
<u>Figura 7:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de FALC do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 33 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	37
<u>Figura 8:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de GGT do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 24 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	38
<u>Figura 9:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de AST do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 33 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	38
<u>Figura 10:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de ALT do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 33 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	39
<u>Figura 11:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de albumina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 39 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	40
<u>Figura 12:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de alfa1 globulina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 30 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	41
<u>Figura 13:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de alfa2 globulina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 30 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	41
<u>Figura 14:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de beta globulina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 30 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	42
<u>Figura 15:</u> Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de gama globulina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 30 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.	42
<u>Figuras 16 e 17:</u> Comparação da idade (meses) entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61) na admissão.	44

<u>Figura 18:</u> Frequência do gênero, em porcentagem, entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61).....	45
<u>Figura 19:</u> Frequência do diagnóstico de desnutrição entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (59) na admissão.....	45
<u>Figuras 20 e 21:</u> Comparação da relação hemoglobina/LN em T0 entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61).....	46
<u>Figuras 22 e 23:</u> Comparação da relação linfócitos/ LN em T0 entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61).....	47
<u>Figuras 24 e 25:</u> Comparação da relação plaquetas/ LN em T0 entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (60).....	47
<u>Figuras 26 e 27:</u> Comparação da concentração de albumina (g/dL) em T0 entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (39) e sem acometimento hepático (61).....	48
Teste de Mann Whitney para concentração de albumina: $p = 0,001$	48
<u>Figuras 28 e 29:</u> Comparação da concentração de alfa1 globulina (g/dL) em T0 entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (30) e sem acometimento hepático (50).....	49
<u>Figura 30:</u> Resultados da análise da curva ROC para exames laboratoriais em pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático na admissão.....	52
<u>Figura 31:</u> Evolução da concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos, linfócitos e eosinófilos, concentração de albumina e gamaglobulina nos pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático em T0, T1 e T6.....	55
<u>Figura 32:</u> Fungos com brotamentos e criptoesporulação.....	61
<u>Figura 33:</u> Reação granulomatosa.....	62
<u>Figura 34:</u> Infiltrado inflamatório portal.....	62
<u>Figura 35:</u> Agressão ao epitélio ductal e alterações degenerativas ductais.....	63
<u>Figura 36:</u> Imunohistoquímica.....	64

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1	
<i>PARACOCCIDIOIDOMICOSE</i>		2
<i>A FORMA AGUDA/SUBAGUDA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE</i>		4
<i>O FÍGADO</i>		8
<i>PARACOCCIDIOIDOMICOSE E ACOMETIMENTO HEPÁTICO</i>		11
OBJETIVOS	15	
<i>OBJETIVO GERAL:</i>		16
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>		16
CASUÍSTICA E MÉTODOS	17	
<i>CASUÍSTICA E MÉTODOS</i>		18
<i>BIÓPSIA HEPÁTICA</i>		19
<i>DEFINIÇÕES</i>		20
<i>VARIÁVEIS ANALISADAS</i>		21
<i>METODOLOGIA ESTATÍSTICA:</i>		24
<i>COMITÊ ÉTICA E PESQUISA</i>		26
RESULTADOS	27	
<i>DESCRIÇÃO GERAL DOS CASOS</i>		28
<i>DESCRIÇÃO DOS CASOS COM ACOMETIMENTO HEPÁTICO</i>		30
<i>COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM E SEM ACOMETIMENTO HEPÁTICO</i>		44
<i>ACHADOS HISTOLÓGICOS</i>		59
DISCUSSÃO	65	
<i>DISCUSSÃO – ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL</i>		66
<i>DISCUSSÃO - HISTOLOGIA</i>		72
CONCLUSÕES	74	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76	
APÊNDICES	81	
<i>FICHA DE COLETA DE DADOS</i>		82
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>		84
<i>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</i>		85
<i>DESCRIÇÃO DOS CASOS SUBMETIDOS À BIÓPSIA HEPÁTICA</i>		86

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A paracoccidioidomicose (PCM) foi descrita pela primeira vez em 1908 por Adolfo Lutz como uma doença de lesões ulcerativas graves na cavidade oral provocada por um fungo dimórfico semelhante ao *Coccidioides immitis*. A doença ficou conhecida como blastomicose sul-americana, doença de Lutz ou doença de Lutz-Splendore-Almeida. Após 1971, quando houve reunião de micologistas do continente americano em Medelin, foi oficializado o termo paracoccidioidomicose (1).

A doença é provocada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, que apresenta dimorfismo termo-dependente: forma saprofítica filamentosa à temperatura ambiente e forma parasitária leveduriforme quando cultivado a 35-37° C (1).

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica, granulomatosa crônica, cujos órgãos e sistemas mais acometidos são: pulmões, sistema fagocítico macrofágico e tecidos mucocutâneos. Ocorre apenas na América Latina, com maior incidência no Brasil (80% dos casos), Venezuela, Colômbia, Equador e Argentina (2,3). Pelo fato de não ser uma doença de notificação compulsória, sua prevalência real não é conhecida, porém, estima-se que a taxa de incidência seja de 1-3/100000 habitantes por ano no Brasil. É a oitava causa de mortalidade por doença predominantemente crônica entre as infecciosas e parasitárias, e a que apresenta maior taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas. A taxa de mortalidade por PCM registrada no Brasil de 1980 a 1995 foi de 1,45 casos por milhão de habitantes (4). No Brasil, há casos descritos em todas as regiões, com maior incidência no sudeste (1,2). Tradicionalmente descrita como doença típica de regiões rurais, vem-se observando aumento de focos de infecção periurbano, com descrição de casos em área urbana sem antecedente de viagem a áreas endêmicas (5,6,7). A distribuição epidemiológica heterogênea no território brasileiro se deve às diferenças das características sócio-econômicas regionais, fluxo migratório, diferentes estruturas de serviço de saúde e de características ambientais e biológicas do agente etiológico e do hospedeiro (4).

A infecção ocorre pela inalação de conídios. Já foi discutida a inoculação transtegumentar, a partir inicialmente da observação das lesões orais e do hábito de mascar gramíneas. Atualmente, não se considera essa via como sendo de importância

clínica. Assume-se a importância da via inalatória por comprovação experimental e ainda pelo fato de, mesmo em pacientes sem sintomas respiratórios, poder-se encontrar o fungo na secreção pulmonar (8).

O fungo pode, após inoculação inalatória, ser destruído no parênquima pulmonar por células fagocíticas, ou se multiplicar com envolvimento do linfonodo hilar pulmonar (complexo primário). Essas lesões podem regredir espontaneamente (forma subclínica da doença) ou pode haver disseminação linfo-hematogênica a partir do complexo primário (forma juvenil ou aguda). Pode ainda ocorrer a forma crônica por reativação de lesões quiescentes (1,9).

A reação inflamatória induzida pelo fungo é a formação de granulomas, cuja evolução está relacionada a resposta imune do hospedeiro e aos componentes da parede liberados pelo patógeno. As manifestações clínicas dependem de fatores ligados ao *P.brasiliensis* (virulência, patogenicidade e composição antigênica) e ao hospedeiro (susceptibilidade genética, faixa etária, sexo, tabagismo, etilismo, desnutrição e deficiência do sistema imunológico) (1).

Estima-se que 50% dos habitantes de zonas endêmicas tenham sido expostos ao *P.brasiliensis*, porém apenas uma proporção muito pequena desenvolve manifestações clínicas. A infecção é adquirida geralmente nas duas primeiras décadas de vida, mas as manifestações clínicas são incomuns nessa faixa etária (9).

De acordo com as manifestações clínicas e parâmetros imunológicos, a paracoccidioidomicose pode ser dividida em três formas. A PCM-infecção é observada em indivíduos assintomáticos com testes cutâneos positivos para paracoccidioidina. A PCM-doença apresenta duas formas: a aguda (juvenil) e a crônica (adulta). A primeira forma representa menos de 10% dos casos, afetando jovens de ambos os sexos. É clinicamente agressiva e envolve principalmente o sistema retículo endotelial. A forma crônica é a mais frequente, caracterizando-se por evolução lenta, predomínio de indivíduos do sexo masculino (até 90% dos casos) na faixa etária de 30 a 50 anos. Pode ser uni ou multifocal. Acomete principalmente os pulmões e o tecido mucocutâneo. A PCM-residual constitui-se das sequelas da doença mesmo após tratamento apropriado. As principais sequelas são: pulmonar, adrenal, laríngea, digestiva, encefálica e tegumentar (1,9,10).

Com relação aos fatores imunológicos envolvidos na forma clínica, observa-se que na forma aguda/subaguda há depressão do padrão Th1 e o padrão Th2 de imunidade

predomina, com altos níveis das citocinas IL-4, IL-5, IL-10, elevação de IgE, subclasses de IgG e eosinofilia (11).

O padrão-ouro do diagnóstico é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *P.brasiliensis* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico, e/ou fragmento de biópsia. A pesquisa de anticorpos auxilia o diagnóstico e permite monitorar o tratamento. É possível que a identificação molecular de fragmentos de DNA de *P.brasiliensis* possa vir a ser aplicada para diagnóstico (1).

O tratamento pode ser feito com itraconazol ou cetoconazol (por 6 a 12 meses) ou com sulfonamidas (sulfadiazina ou sulfametoxazol-trimetoprim, por 12 a 24 meses). Atualmente, há a tendência do uso do itraconazol para formas leves e moderadas. O largo uso de sulfametoxazol-trimetoprim se deve à eficácia e à disponibilidade na rede pública de saúde. O uso parenteral de anfotericina B é reservado para a doença disseminada grave, infecção refratária ou imunossupressão (9,12,13,14).

A FORMA AGUDA/SUBAGUDA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Esta forma acomete predominantemente crianças e adolescentes, podendo acometer indivíduos de até 35 anos. A distribuição entre os sexos é semelhante, mas pode haver ligeiro predomínio masculino entre adultos jovens. Caracteriza-se por evolução mais rápida, com procura ao serviço médico entre 4 a 12 semanas após a instalação da doença (9).

Epidemiologia

No Brasil, a porcentagem dos casos em pacientes menores de 15 anos é de 3,5%. A Venezuela, o segundo país com maior número de casos da doença (prevalência de 0,6 por milhão de habitantes), apresenta de 2,5-8% de casos da forma aguda/subaguda (ou juvenil). Colômbia, Equador e Argentina apresentam também percentuais semelhantes, enquanto no Uruguai não há descrição de casos juvenis (4,8).

Em revisão de casos de PCM em crianças de 0 a 14 anos no Brasil, foram levantados 269 casos de 1911 a 1994. A doença ocorre com maior frequência nos estados entre as latitudes 14°S a 26°S. A porcentagem de casos em crianças variou de 0,67% (2/298 casos de PCM) no Rio Grande do Sul a 5,95% (14/ 235 casos de PCM) em Goiás. Em São Paulo, a proporção é de quase 4% (15).

A raridade da doença na infância tem sido atribuída ao pouco contato da criança com o habitat natural do fungo e a possibilidade de um grande período em que o fungo pode permanecer quiescente no hospedeiro após a infecção, isto é, mesmo sendo inoculado na infância, o indivíduo pode apresentar a doença apenas na vida adulta. A infecção geralmente é adquirida na infância, como demonstram os estudos de intradermoreação à paracoccidioidina. Observa-se que há aumento da positividade da intradermoreação entre 6 e 20 anos (8,16).

História

O primeiro caso dessa micose na infância foi descrito por Montenegro em 1911. O autor relatou o caso de um paciente de 13 anos com febre, linfonomegalia generalizada, ulcerações nas amígdalas, abscessos subcutâneos e esplenomegalia (17). Nos anos seguintes, os relatos dessa forma da doença foram de casos graves, na sua maioria fatais pela ausência de tratamento específico até então. Foram descritos casos de acometimento linfático, intestinal (pela primeira vez em 1915), neurológico (em 1919), icterícia (1936), acometimento ósseo (1944), hepático (1960), adrenal (1961), síndrome de má-absorção (1972). A primeira grande casuística de paracoccidioidomicose foi publicada em 1946, em São Paulo, com 750 casos, sendo 268 deles pacientes com menos de 30 anos. Essa é uma característica do estado de São Paulo: a área de maior endemicidade e maior ocorrência de formas juvenis (8). Em 1976, há a primeira publicação sobre as particularidades clínicas da paracoccidioidomicose na infância. São descritos 52 casos de doentes menores de 14 anos, com distribuição igual entre os sexos, acometimento extenso de cadeias linfáticas, lesões pulmonares infrequentes, prognóstico ruim, com letalidade de 31% (18). Em 1985 foram descritos os mais jovens doentes com PCM: paciente de 3 anos de idade, com múltiplos abscessos subcutâneos, e lesões ósseas líticas (8). Em 2002, em levantamento sobre mortalidade por paracoccidioidomicose no Brasil, há relato de casos de idade muito baixa, com diagnóstico da doença obtido a partir do atestado de óbito em 2 pacientes menores de 1 ano (4 e 10 meses) (4).

Caracterização clínica

Chama bastante atenção na caracterização clínica da forma aguda/subaguda da PCM, em relação à forma crônica, o acometimento extenso dos linfonodos (menos evidente na forma crônica), com envolvimento pulmonar infrequente (sendo a manifestação pulmonar comum na forma crônica). O acometimento cutâneo pode ocorrer nas duas formas, porém diferentemente: lesões cutâneas decorrentes da fistulização de linfonodos ou lesões hematogênicas múltiplas, papulosas ou úlcero-crostosas de pequeno tamanho na forma aguda, e lesões ulceradas da mucosa orofaríngea na forma crônica (8). Nas séries de casos, observa-se a frequência semelhante do sexo feminino e masculino. Após 10 anos de idade, começa a haver um predomínio do sexo masculino (18,19,20,21,22,23).

Os sinais e sintomas descritos em estudos sobre paracoccidiodomicose em crianças são linfonodomegalia (superficial, hilar pulmonar ou abdominal, podendo haver formação de massas, compressão de estruturas, fistulização), febre, hepatomegalia, perda de peso, lesões cutâneo-mucosas, esplenomegalia, sintomas osteoarticulares, icterícia, ascite, acometimento hepático, síndrome de má-absorção, lesões intestinais, envolvimento de supra-renais, sintomas pulmonares (como infrequente manifestação primária antecedendo a disseminação da doença). Devido à linfonodomegalia marcante, é frequente a confusão diagnóstica inicial com linfoma, leucemia e tuberculose (8,18,21,22,23).

Londero et al (22), a partir de uma casuística de 45 pacientes, propuseram em 1987, a classificação da PCM disseminada “infanto-juvenil” em 6 grupos, de acordo com a manifestação clínica principal: linfonodomegalia periférica, acometimento ósseo, envolvimento do trato gastrointestinal, comprometimento do estado geral com sinais de infecção, lesão nodular cutânea e manifestação de infecção respiratória antes da disseminação.

Os achados laboratoriais mais frequentes entre as crianças são: hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia, inversão da relação albumina/globulina, aumento da fração alfa-2 globulina, elevação de mucoproteínas e VHS (guardando relação com a disseminação e a gravidade da doença), anemia hipocrômica e normocítica (relacionada com o tempo de evolução e a gravidade do quadro clínico), leucócitos normais ou aumentados com tendência de desvio à esquerda, e eosinofilia (20).

Os achados radiológicos da PCM na criança variam: no tórax, alargamento dos linfonodos hilares, infiltrados miliares ou condensações localizadas (infrequentes); nos ossos, lesões líticas em qualquer localização; no intestino, obstrução ou sub-oclusão por aumento de linfonodo, ulceração de mucosa ou estenose secundária à fibrose (16).

A ultrassonografia abdominal pode mostrar linfonodomegalia mesentérica e/ou para-aórtica, dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas por compressão do colédoco por massas de linfonodos coalescidos, ascite, hepatomegalia e esplenomegalia, eventualmente com calcificações esplênicas (8).

A mortalidade entre os pacientes pediátricos com PCM fica em torno de 13% (16,23).

O FÍGADO

O fígado é formado de tecido altamente organizado, com 5 tipos diferentes de células especializadas e células de interação. Ocupa o quadrante superior direito do abdome, aderido à superfície inferior do diafragma. Seu peso corresponde a 1/20 do peso de um neonato e 1/50 do peso de um adulto. A organização estrutural do fígado e seus elementos vasculares o coloca em posição central do metabolismo. É uma interface entre o sistema digestório e o sangue (24).

O fígado começa a se desenvolver a partir da terceira semana de gestação a partir de uma invaginação do intestino anterior para o mesoderma do septo transversal. Os ductos intrahepáticos surgem na 8ª semana e a secreção biliar inicia na 12ª semana (24).

O órgão é dividido anatomicamente em lobos direito, esquerdo, quadrado e caudado. Pode ser dividido em 8 segmentos, baseado na vascularização e drenagem biliar. O lobo caudado corresponde ao segmento 1, o quadrado ao segmento 4, o lobo direito aos segmentos 5 a 8 e o lobo esquerdo aos segmentos 2 e 3. O suprimento sanguíneo aferente do fígado é feito pela veia porta (70-80% do fluxo) e artéria hepática. Pela veia porta chega todo material absorvido pelos intestinos, com exceção dos quilomícrons, que chegam pela artéria hepática. Esses vasos penetram pelo pedículo hepático na superfície pósterio-inferior do lobo direito. A circulação sanguínea converge para a rede sinusoidal e flui dos espaços-porta em direção ao centro do lóbulo, formando as veias centrolobulares. A circulação eferente do fígado é feita pelas veias hepáticas direita e esquerda, que drenam para a veia cava inferior (25).

O sistema biliar começa no canalículo biliar, que é um canal entre 2 ou 3 hepatócitos, formado por segmentos especializados da parede desses hepatócitos. A bile formada é excretada para o canalículo, flui para o canal de Hering (ou ductulo biliar) e a seguir para os ductos interlobulares na periferia dos espaços-porta. A bile flui então para ductos de calibres progressivamente maiores ao redor dos ramos portais, chegando aos ductos segmentares e por fim aos ductos hepáticos direito e esquerdo. Esses 2 se unem no portahepatis para formar o ducto hepático comum, que se une ao ducto cístico, proveniente da vesícula biliar, onde a bile é armazenada. A junção desses ductos forma o ducto colédoco, que se abre na segunda porção do duodeno (24).

A unidade funcional do fígado é o lóbulo hepático, que mede de 0,8 a 2mm, podendo haver de 50000 a 100000 lóbulos individuais no fígado humano. É formado de

uma veia central eferente de onde partem placas de hepatócitos. Essas placas geralmente tem a espessura de 2 células, que delimitam o canalículo biliar. A placa termina no espaço porta. Entre placas de hepatócitos, situam-se os sinusóides, por onde o sangue flui da veia porta para a veia centrolobular. Septos fibrosos separam lóbulos adjacentes (26).

O parênquima hepático pode ser classificado em zona centrolobular, médio-sazonal e periportal (ou periférica). Pode-se utilizar também a classificação acinar em zonas 1, 2 e 3, sendo a zona 1 a mais próxima do espaço-porta (correspondendo à zona periférica) e a zona 3, a mais distante. A oxigenação decresce da zona 1 para 3 e os hepatócitos de diferentes zonas têm funções predominantes que diferem entre si (25).

As células encontradas no fígado são: a) hepatócitos (80% do volume do órgão), com funções endócrinas, exócrinas, de armazenamento, detoxificação e transporte de substâncias. Realiza síntese de proteínas para sua manutenção e para exportação, como albumina, protrombina, fibrinogênio, lipoproteínas e várias enzimas. Armazena glicogênio. Sintetiza esteróides, colesterol e ácidos biliares e conjuga a bilirrubina hidrofóbica; b) células de Kupfer (15% da população celular do órgão), que fazem parte do sistema mononuclear-fagocítico, desempenhando papel importante de fagocitose nos espaços-porta; c) células endoteliais, que revestem os sinusóides; d) células de Ito (ou estreladas), que têm papel no metabolismo da vitamina A e na fibrogênese hepática; e) células ductais biliares; f) células *Pit*, que são linfócitos associados ao fígado, principalmente linfócitos NK (25).

Quanto à fisiologia do fígado, podemos resumir da seguinte forma (26):

- metabolismo de carboidratos: armazenamento de glicogênio, conversão de galactose e frutose em glicose, gliconeogênese (transformação de aminoácidos e glicerol dos triglicerídeos em glicose) e formação de produtos intermediários do metabolismo de carboidratos
- metabolismo de gorduras: oxidação de ácidos graxos para produção de energia, formação da maioria das lipoproteínas, síntese de fosfolípídeos e colesterol (dos quais 80% são convertidos em sais biliares), conversão de carboidratos e proteínas em gorduras.
- metabolismo de proteínas: desaminação de aminoácidos, formação de uréia para remoção de amônia dos líquidos corporais, formação de praticamente todas as proteínas plasmáticas, interconversão entre os diferentes aminoácidos
- armazenamento de vitaminas A (em maior quantidade), D e B12.

- síntese de proteínas da coagulação, como fibrinogênio, protrombina, fatores VII, IX e X
- armazenamento de ferro através da ferritina
- metabolismo e excreção através da bile de drogas e de hormônios como tiroxina, estrogênio, cortisol e aldosterona.

PARACOCCIDIOIDOMICOSE E ACOMETIMENTO HEPÁTICO

Desde o período inicial de reconhecimento da PCM, foram observadas lesões em órgãos abdominais, porém essas eram consideradas pouco frequentes. Posteriormente, os exames radiológicos, laboratoriais e histológicos demonstraram lesões subclínicas nesses órgãos. A criança e o adulto jovem são os que mais frequentemente têm comprometimento de órgãos abdominais, sendo as lesões mais exuberantes encontradas na chamada forma linfático-abdominal da doença. O fígado é uma das vísceras mais atingidas na paracoccidioidomicose (27).

O primeiro relato nacional de icterícia na paracoccidioidomicose foi registrado em 1931. Seguiram-se outras séries de caso, nas quais houve presença de icterícia em alguns pacientes, porém foi em 1960 que foi publicada a primeira abordagem sistematizada do comprometimento hepático e icterícia na paracoccidioidomicose. Os autores descrevem 10 casos, todos do sexo masculino, com idade entre quatro e 36 anos. Oito pacientes apresentavam icterícia obstrutiva (comprometimento do colédoco por lesão granulomatosa ou cicatricial, ou compressão do colédoco por linfonodos coalescidos). Dois pacientes apresentavam icterícia por lesão hepática parenquimatosa. Do total de casos, seis foram a óbito, assinalando a gravidade da doença (28).

A frequência com que o fígado é atingido pela paracoccidioidomicose varia entre os autores. Em estudos de 50 necropsias de pacientes com a doença, Boccalandro & Albuquerque (28) encontraram 18 casos com acometimento hepático (36%). Esses autores consideram que o comprometimento hepático é frequente, embora a manifestação clínica nem sempre seja evidente. Outros estudos brasileiros de necropsia mostraram lesão hepática em proporção que variou de 21% a 56,7% (29,30). Autores sulamericanos encontraram acometimento hepático entre 21,4% a 24,4% de autópsias (27).

A ocorrência de hepatomegalia em série de casos varia de 44 a 59,7%. A frequência de icterícia varia de 2,2 a 6,6% dos casos (27,31).

Apesar de haver vários casos com manifestações clínicas pouco evidentes do comprometimento hepático, são descritos casos graves com evolução para encefalopatia e outros para hipertensão portal com formação de varizes de esôfago. Em 1964, foi descrito um caso de paciente de 18 anos, com icterícia colestática, equimoses cutâneas, encefalopatia e evolução para coma hepático por paracoccidioidomicose. O caso teve

evolução fatal. Na casuística desses autores (n=140 autópsias), houve 3 casos de coma hepático. (32). Daher (31) descreve um caso de hipertensão portal com pseudonodulação do parênquima hepático à biópsia. Não há referência à idade do paciente (31). Barbosa (16) apresenta um caso de uma criança de 4 anos de idade com hipertensão portal, ascite, circulação colateral e presença de varizes de esôfago à endoscopia (16). Nogueira (23) relata em casuística dois casos de paracoccidiodomicose em crianças com varizes de esôfago.

O fígado é invadido pelo fungo vindo de outros tecidos, particularmente do abdome, através de disseminação linfático-hematogênica, podendo haver invasão por contiguidade (27).

Daher (31) propõe a classificação dos casos de paracoccidiodomicose em que existe a participação do fígado em 2 grupos, sendo que ambos se enquadram na forma disseminada da doença. O primeiro grupo compreende pacientes em bom estado geral e que apresentam hepatomegalia ao exame físico. O fígado mostra-se aumentado de volume, raramente palpável além de 5 cm do rebordo costal direito, de consistência pouco aumentada e superfície lisa, podendo ser doloroso à palpação. Nesses paciente, a biópsia demonstra infiltrado inflamatório portal, com predomínio de linfócitos. Não existe comprometimento da função hepática.

O segundo grupo inclui pacientes com acentuado comprometimento do estado geral, anemia, muitas vezes edema de membros inferiores, febris, frequentemente ictericos, com linfonodomegalia generalizada e algumas vezes com lesões cutâneo-mucosas. O fígado é francamente palpável, de consistência aumentada, liso e doloroso. Pode ser possível palpar a vesícula biliar. Geralmente ocorre esplenomegalia. Esses pacientes evoluem com complicações como hemorragia digestiva e ascite (31).

No quadro laboratorial do acometimento hepático pela paracoccidiodomicose, destaca-se hipoalbuminemia, elevação geralmente discreta de transaminases e aumento frequente de fosfatase alcalina (27).

Quanto à anatomia patológica, descreve-se macroscopicamente um fígado aumentado de volume, com pontilhado miliar e áreas estelares esbranquiçadas ao corte sagital. Microscopicamente, observa-se processo granulomatoso predominantemente portal. Os espaços porta geralmente estão alargados. Os granulomas podem conter fungos, isolados ou em criptoesporulação. Na periferia dos granulomas pode haver compressão de ductos biliares interlobares, com colestase. Há hiperplasia do sistema retículo-endotelial. Os hepatócitos estão preservados (27,33).

A inflamação paracoccidióidica pode ser de padrão granulomatoso-epitelióide, necrosante-exsudativa ou mista. No primeiro tipo, o granuloma pode ser: a) compacto, com células epitelióides confluentes formando nódulos, com presença de células gigantes multinucleadas do tipo Langhans ou corpo estranho, com fibrose ao redor e infiltrado inflamatório contendo linfócitos, macrófagos, plasmócitos e eosinófilos; b) frouxo, com pequenos agrupamentos de células epitelióides e infiltrado inflamatório contendo polimorfonucleares e mononucleares. Ocorre transformação em tecido fibroso cicatricial que se inicia ao redor da reação granulomatosa ou das áreas de necrose e progride substituindo as alterações inflamatórias e necróticas (27).

Em estudo de 60 autópsias de pacientes com paracoccidioidomicose, de 4 a 68 anos (média de 41,4 anos), Teixeira (30) distingue 4 tipos de alterações histopatológicas hepáticas: a) fígado normal ou quase normal, apenas com infiltrado inflamatório crônico inespecífico nos espaços-porta; b) áreas extensas de necrose com infiltrado neutrofílico nos espaços-porta; c) granuloma tuberculóide frequentemente rodeado de infiltrado inflamatório crônico inespecífico; d) alargamento dos espaços porta devido à fibrose. Alterações de ductos biliares foram frequentes em todos os grupos (30).

Apesar do acometimento hepático ser mais frequente em crianças e adultos jovens, não há estudo detalhado do acometimento hepático em pacientes pediátricos. Encontramos numa série de casos que relata apenas crianças com PCM a descrição de achados histológicos hepáticos.

Barbosa (16) relata em sua casuística (n=30) 5 casos em que o exame histológico do fígado foi o método que permitiu diagnóstico micológico. O autor descreve três estudos histológicos, tendo um deles sido repetido durante a evolução do paciente. No primeiro caso, o exame inicial mostrou espaços-porta alargados por processo inflamatório granulomatoso com tendência fibrosante, grande número de parasitas, infiltração por polimorfonucleares eosinófilos, acentuada compressão dos ductos biliares, panvasculite, além de agressão à placa limitante. O exame posterior (com intervalo de 3 meses) mostrou alteração da arquitetura hepática devido à fibrose, reação inflamatória com células gigantes multinucleadas contendo o fungo, agressão ao parênquima do tipo saca-bocado. Nesse paciente, a fibrose esteve associada à hipertensão portal com presença de varizes de esôfago. Os níveis de transaminases eram pouco aumentados (AST= 61 e ALT= 47 U/L). O segundo estudo histológico, obtido de biópsia por punção *post-mortem*, revelou denso parasitismo, expansão fibrótica dos espaços porta, poucos granulomas, presença do fungo em sinusóides e colestase extra-

hepática. No terceiro caso, a biópsia hepática mostrou infiltrado mononuclear com fibrose portal e periportal, proliferação ductular, fibrose periductal, arcabouço reticular alterado, hiperplasia e hipertrofia do sistema retículo-endotelial (com presença de pigmento biliar), colestase centro-canalicular e infarto biliar, hepatócitos atróficos, picnóticos ou degenerados e com poucas alterações regenerativas, granulomas numerosos e células gigantes contendo fungos. Esse caso, segundo os autores, teve boa evolução durante os dois anos seguintes de acompanhamento (16).

A maior parte dos trabalhos em que o acometimento hepático foi avaliado estudou pacientes com icterícia. Os mecanismos responsáveis pela icterícia podem ser: obstrução biliar extra-hepática (infiltração do colédoco por granuloma, compressão extrínseca por linfonodos abdominais ou retração do colédoco por fibrose) ou por hepatite granulomatosa (28,31). Entretanto, a icterícia não é o único indício de comprometimento hepático. Mesmo a demonstração de lesão hepática por exames laboratoriais nem sempre é viável e satisfatória. A punção-biópsia hepática seria o método adequado para revelar o diagnóstico, extensão e característica da lesão (28).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

1. Descrever o acometimento hepático na paracoccidiodomicose em pacientes na faixa etária pediátrica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem acometimento hepático.
2. Comparar a evolução clínica e laboratorial dos pacientes com e sem acometimento hepático.
3. Determinar pontos de corte dos exames laboratoriais para inferir o acometimento hepático.
4. Determinar as alterações histológicas do parênquima hepático nos pacientes com acometimento hepático.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os pacientes pediátricos com paracoccidioomicose atendidos no Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp a partir de 1980 foram acompanhados clinicamente e as informações registradas em prontuário passaram a alimentar um banco de dados referentes à admissão e evolução clínica e laboratorial. Esse estudo é uma continuidade do trabalho iniciado na década de 1980.

Fizeram parte do estudo todas as crianças menores que 16 anos de idade atendidas no Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp durante o período de janeiro de 1980 a setembro de 2007 (estudo retrospectivo) e os casos novos durante o período de 1º de outubro de 2007 a 31 de abril de 2010 (estudo prospectivo). Foi feito o mesmo tratamento para as variáveis do estudo prospectivo e retrospectivo.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO: 1. Diagnóstico definido de paracoccidioomicose estabelecido por demonstração do fungo em exame anatomopatológico (linfonodo, fígado, osso, pele ou medula óssea) ou em cultura de secreção pulmonar ou de linfonodo com fistulização.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO: 1. Associação com outras doenças que possam levar a envolvimento hepático. Não foram incluídos pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

GRUPO DE ESTUDO

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o acometimento hepático: Grupo A – com acometimento hepático e Grupo B – sem acometimento hepático.

BIÓPSIA HEPÁTICA

No estudo retrospectivo, a biópsia foi realizada nas seguintes situações: icterícia que persistiu após 3 meses de tratamento e sinais ecográficos de hipertensão portal. No estudo prospectivo, a biópsia foi realizada nos casos em que havia aumento de enzimas hepáticas e hipoalbuminemia, após consentimento informado pelo responsável pelo paciente.

A biópsia foi feita por via percutânea, sob anestesia local e com sedação do paciente, estando esse com pelo menos 6 h de jejum, em venóclise, com atividade de protrombina normal, hemoglobina maior que 10g/dl e contagem de plaquetas maior que 50.000/mm³. A técnica empregada foi a descrita por Mowat (24) sendo o local da biópsia orientado por ultrassonografia abdominal. Foi incluído no estudo uma biópsia cirúrgica realizada no intra-operatório de esplenectomia. Foi incluída ainda o material de uma necropsia.

Obtido o fragmento do tecido hepático, esse foi colocado em frasco de formalina a 10% e imediatamente encaminhado para o serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Unicamp. Para avaliação histológica do fígado, foram utilizadas as colorações em hematoxilina-eosina, tricômico de Massom, impregnação argêntica para fibras reticulínicas e Perls (azul da Prússia). Foi realizado ainda estudo de imunohistoquímica nos materiais provenientes de biópsia. Foram utilizados CK7 e CK19, que são citoqueratinas fortemente expressas por ductos biliares interlobulares, dútulos biliares intralobulares e intraportais e células do epitélio biliar que delineiam o canal de Hering (representando células hepáticas progenitoras) (36).

A análise morfológica do fígado incluiu os seguintes parâmetros:

1. Semiquantificação da densidade do granuloma
2. Discriminação da celularidade do infiltrado inflamatório
3. Caracterização das alterações citológicas ductais
4. Contagem de ductos biliares originais e de espaços-porta, estabelecendo-se a relação ducto-biliar/espaços-porta (avaliação de ductopenia)
5. Avaliação da proliferação ductal pela imunohistoquímica com CK7 e CK19
6. Semi-quantificação da quantidade de fungos
7. Semi-quantificação e análise topográfica da fibrose

DEFINIÇÕES

Acometimento hepático: Aumento dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas (AST, ALT, FALC ou GGT). A elevação isolada de FALC não foi considerada critério de acometimento hepático devido à possibilidade de aumento dessa enzima por envolvimento ósseo.

Desnutrição: utilizamos os critérios de Gomez (34). A curva de crescimento utilizada no Ambulatório e na Enfermaria de Pediatria é a curva de Tanner e Whitehouse (35).

Leucocitose: contagem maior que 10.000 mm³

Leucopenia: contagem menor que 4.000 mm³

Linfocitose: contagem maior que 4.000 mm³

Linfopenia: contagem menor que 1.000 mm³

Eosinofilia: contagem maior que 500 mm³

Plaquetose: contagem maior que 400.000 mm³

Plaquetopenia contagem menor que 150.000 mm³

Hipoalbuminemia: menor que 3,2 g/dL

Hipergamaglobulinemia: maior que 2,1 g/dL

Tempos de evolução: Para avaliação dos resultados de exames na evolução dos pacientes, foram utilizados os seguintes momentos: **T0:** admissão do paciente, **T1:** um mês de tratamento, **T6:** seis meses de tratamento. A opção por esses períodos ocorreu devido à data de retorno dos pacientes no ambulatório para seguimento e por haver maior número de registros de exames laboratoriais nos momentos T0, T1 e T6.

Variável/LN: relação que equivale ao resultado do exame laboratorial para o paciente dividido pelo LN (limite da normalidade). Foi utilizado o limite superior quando a média da variável estava acima do valor de referência, enquanto o limite inferior foi utilizado quando a média da variável estava abaixo do valor de referência. Optamos por apresentar a distribuição dos valores da variável de exames laboratoriais na forma dessa relação variável/ LN em virtude da variação dos valores de referência do laboratório ao longo do período do estudo. Exemplo: para um paciente com hemoglobina de 9,0 g/dL, a relação hemoglobina/LN seria $9/12=0,75$.

Paciente / LN (média): Calculada a relação “variável/LN” para cada paciente, foi obtida a média dessa relação. Exemplo: paciente/ LN (média) para hemoglobina: média da relação hemoglobina/LN obtida para cada paciente.

Proliferação ductal: presença de múltiplas estruturas biliares ductulares, geralmente sem um lúmen prontamente identificável, que são vistas na periferia dos espaços-porta em várias doenças hepáticas agudas e crônicas. Sinônimos: reação ductular, hiperplasia ductular.

Ductopenia: ausência de ductos biliares em mais de 50% dos espaços porta no fragmento da biópsia.

VARIÁVEIS ANALISADAS

- idade na admissão em meses.
- sexo.
- tempo da evolução da doença em meses até o diagnóstico.
- classificação do estado nutricional pelos critérios de Gomez.
- concentração sérica de albumina, alfa-1 globulina, alfa-2 globulina, beta globulina, gamaglobulina, por eletroforese de proteína.
- concentração de AST, ALT, FALC, GGT.
- concentração de hemoglobina.
- contagem de leucócitos totais, linfócitos, eosinófilos e plaquetas.

Os valores de referência empregados foram os adotados no laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp e apresentados abaixo:

AST – Aspartato aminotransferase:

Até junho/1997: <37 U/L.

De junho/1997 a abril/2000: <35 U/L.

De abril/2000 a abril/2001: 1 a 3 anos: < 55 U/L; 4 a 6 anos: < 38 U/L; 7 a 12 anos: < 49 U/L; 13 a 17 anos, masculino: < 34 U/L; 13 a 17 anos, feminino: < 26 U/L.

De abril/2001 a agosto/2006: 1 a 3 anos: < 47 U/L; 4 a 6 anos: < 35 U/L; 7 a 12 anos: < 46 U/L; 13 a 17 anos, masculino: < 28 U/L; 13 a 17 anos, feminino: < 24 U/L.

Após agosto/2006: 1 a 3 anos: < 56 U/L; 4 a 6 anos: < 52 U/L; 7 a 12 anos: < 51 U/L; 13 a 17 anos, masculino: < 35 U/L; 13 a 17 anos, feminino: < 27 U/L.

ALT - Alanina aminotransferase:

Até junho/1997: <40 U/L.

De junho/1997 a dezembro/1998: <33 U/L.

De dezembro/1998 a abril/2000: <40 U/L.

De abril/2000 a maio/2002: 1 a 3 anos: < 38 U/L; 4 a 6 anos: < 28 U/L; 7 a 12 anos: < 38 U/L; 13 a 17 anos < 25 U/L.

De maio/2002 a junho/2005: masculino > <40 U/L; feminino <30 U/L.

De junho/2005 a agosto/2006: masculino > <40 U/L; feminino <35 U/L.

Após agosto/2006: 1 ano - 12 anos: < 39 U/L; 13 a 17 anos, masculino: < 26 U/L; 13 a 17 anos, feminino: < 23 U/L.

FALC - fosfatase alcalina:

De junho/1997 a abril/2000: <647 U/L.

De abril/2000 a agosto/2006: <15 anos: <640 U/L; 15 a 17 anos: < 480 U/L.

Após agosto/2006: 1 a 3 anos: < 281 U/L; 4 a 6 anos: < 269 U/L; 7 a 12 anos: < 300 U/L; 13 a 17 anos, masculino: < 390 U/L; 13 a 17 anos, feminino: < 187 U/L.

GGT - Gamaglutamiltransferase:

Até abril/2000: feminino: < 32 U/L; masculino <50 U/L.

De abril/2000 a maio/2006: feminino: < 35 U/L; masculino <40 U/L.

De maio/2006 a agosto/2006: feminino: < 42 U/L; masculino <71 U/L.

Após agosto/2006: 1 a 3 anos: < 18 U/L; 4 a 6 anos: < 23 U/L; 7 a 12 anos: < 17 U/L; 13 a 17 anos, masculino: < 45; 13 a 17 anos, feminino: < 33 U/L.

Bilirrubina direta:

Até abril/2000: <18 anos: < 0,4 mg/dL.

De abril/2000 a agosto/2006: < 0,2 mg/dL.

Após agosto/2006: < 0,30 mg/dL.

Albumina:

Até fevereiro/2002: 3,5 a 5,0 g/dL.

Após fevereiro/2002: 3,2 a 5,4 g/dL.

Alfa 1- Globulina:

Até fevereiro/2004: 0,1 - 0,3 g/dL.

Após fevereiro/2004: 0,1 - 0,4 g/dL.

Alfa 2 - Globulina:

Até fevereiro/2004: 0,4 - 1,0 g/dL.

Após fevereiro/2004: 0,4 - 1,1 g/dL.

Beta-Globulina:

Até fevereiro/2004: 0,5 a 1,1 g/dL.

Após fevereiro/2004: 0,7 - 1,6 g/dL.

Gamaglobulina:

Até fevereiro/2004: 0,8 a 1,6 g/dL.

Após fevereiro/2004: 0,9 - 2,1 g/dL.

Hemoglobina: Homem: 14-18g/dL e Mulher: 12-16g/dL

Leucócitos totais: 4-10x10³/mm³

Linfócitos: 1-4 x10³/mm³

Eosinófilos: 0-0,5 x10³/mm³

Plaquetas: 150-400 x10³/mm³

Para os exames mais antigos, para os quais o laboratório utilizava outra tabela de valores de referência, foi realizada a relação entre o valor do paciente e o valor de referência da época.

Para essas determinações laboratoriais, foi utilizado o método cinético sem piridoxal fosfato para ALT e AST; método DGKC até 13/02/2004 e método IFCC modificado após essa data para FALC; método enzimático colorimétrico Szasz para GGT; método colorimétrico (Diazo DPD e Wahelefeldt et al) para bilirrubina direta; método de gel de agarose para eletroforese de proteínas séricas.

Os dados foram colhidos em ficha desenvolvida pelos pesquisadores (Apêndice 1).

METODOLOGIA ESTATÍSTICA:

Foi realizado estudo descritivo e analítico dos dados à admissão desses pacientes e estudo longitudinal da evolução clínica e laboratorial nos casos em que o registro do prontuário permitiu a coleta desses dados.

No estudo descritivo e de corte transversal foram utilizadas tabelas de frequência para as variáveis categóricas e estatísticas descritivas para as variáveis contínuas. Para analisar a associação entre 2 variáveis categóricas foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5). Para comparação de variáveis numéricas, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Para analisar os fatores de risco para o acometimento hepático foi utilizada a análise de regressão logística, modelos univariado e múltiplo com critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

Para a obtenção de pontos de corte para as medidas laboratoriais na admissão que diferenciem os acometidos hepáticos dos não acometidos foi utilizada a análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*).

No estudo longitudinal foi utilizado para comparação das variáveis numéricas entre os 2 grupos e entre os 3 tempos de coleta a análise de variância para medidas repetidas (*ANOVA for repeated measures*), seguida do teste post-hoc de comparação múltipla de Tukey para comparar 2 grupos em cada momento, e o teste de perfil por contrastes para analisar a evolução entre os 3 tempos, em cada grupo. As variáveis foram transformadas em postos (*ranks*) devido à ausência de distribuição Normal.

Para registro do banco de dados e confecção das tabelas e gráficos foi utilizado o programa SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Sciences), versão 10.0.7

Para análise estatística foram utilizados os programas computacionais: SAS for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3.SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, USA e SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Sciences), versão 10.0.7. SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, IL, USA.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$). e o intervalo de confiança foi de 95% (quando o intervalo de confiança contiver o valor nulo, o resultado é sem significância estatística).

As figuras serão apresentadas em gráficos do tipo “box-plot”. Para as variáveis laboratoriais, esses gráficos foram feitos a partir da relação variável/ LN e não a partir

do resultado simples do exame laboratorial. O limite inferior e superior das linhas verticais representam, respectivamente, o valor mínimo e máximo da variável. No retângulo, a linha horizontal superior e inferior designam o primeiro e terceiro quartis, respectivamente. A linha intermediária representa a mediana da variável. A linha correspondendo ao valor 1 indica quando o valor da variável foi igual ao valor da normalidade, mostrando a distribuição da variável em relação ao valor de referência. Foi usado também o gráfico “error-bar”, que mostra o intervalo de confiança para a média de uma variável. Se os intervalos de confiança dessa variável em dois grupos diferentes não se sobrepõem, as médias desses grupos são estatisticamente diferentes. Se houver sobreposição, pode não haver diferença estatística ou pode ser necessária uma amostra maior para comprovar a diferença, visto que quanto menor a amostra, maior o intervalo de confiança e maior a chance de sobreposição. Foram usados também gráficos de barra.

COMITÊ ÉTICA E PESQUISA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme consta no SISNEP (CAAE - 0493.0.146.000-07).(Apêndice 2)

RESULTADOS

RESULTADOS

DESCRIÇÃO GERAL DOS CASOS

No período de 1980 a 2010, foram acompanhados 102 pacientes menores de 16 anos com diagnóstico de paracoccidiodomicose. No estudo retrospectivo, 96 pacientes foram incluídos. Após setembro de 2007, 6 pacientes foram acompanhados.

Os pacientes foram procedentes do interior do estado de São Paulo (n=72) e Minas Gerais (n=24).

Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (59,8%) e habitantes da zona urbana (66,7%). A mediana da idade dos pacientes foi 8,4 anos, variando de 2 a 16 anos.

Quanto ao estado nutricional de acordo com a classificação de Gomez, 35% dos pacientes eram eutróficos, 31% apresentavam desnutrição grau I, 22% desnutrição grau II, 11% desnutrição grau III e 1% era obeso.

A queixa principal mais frequente foi linfonodomegalia (69,6%). Dor abdominal e febre ocorreram em frequência semelhante, de 7,8%. Dor osteoarticular ocorreu em 5,9% dos casos. A mediana da duração da queixa principal foi de 60 dias.

As manifestações clínicas detectadas na anamnese e exame clínico foram: linfonodomegalia generalizada (84,3%), febre (75,5%), emagrecimento (69,9%) e adinamia (47%), conforme a tabela 1.

Tabela 1: Frequência das manifestações clínicas dos 102 pacientes pediátricos com paracoccidioidomicose

Manifestação clínica	N=102	%
Linfonomegalia generalizada	86	84,3
Febre	77	75,5
Emagrecimento	71	69,6
Adinamia	48	47,0
Hepatomegalia	31	30,4
Anorexia	30	29,4
Palidez	30	29,4
Esplenomegalia	26	25,5
Sintomas osteoarticulares	17	16,7
Lesões cutâneas	16	15,7
Icterícia	12	11,8
Tosse	5	4,9
Fistulização de linfonodo	5	4,9
Linfonomegalia localizada	3	2,9
Ascite	3	2,9
Edema	2	2,0
Dispnéia	1	1,0
Diarréia	1	1,0
Distúrbios hemorrágicos	1	1,0

O fungo acometeu mais frequentemente os linfonodos (94,1%). Entre os pacientes acompanhados nesse período, 41 (40,2%) tinham acometimento hepático.

As principais alterações laboratoriais encontradas foram anemia, eosinofilia, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. A concentração mediana de hemoglobina à admissão foi de 9,7 g/dL. A mediana da contagem de eosinófilos foi 1124/mm³. Os valores medianos de albumina e gamaglobulina foram respectivamente 2,9 g/dL e 3,2 g/dL.

Oitenta por cento dos pacientes receberam tratamento com sulfametoxazol e trimetoprim. Dois foram tratados com anfotericina e 1 com cetoconazol. Os demais pacientes (n=17) realizaram tratamento com mais de uma droga.

DESCRIÇÃO DOS CASOS COM ACOMETIMENTO HEPÁTICO

O acometimento hepático foi encontrado em 41 pacientes. Treze pacientes eram do sexo feminino e 28 do sexo masculino. A idade variou de 2 a 13 anos, com mediana de 7 anos e 10 meses.

O estado nutricional mais frequente foi de desnutrição protéico-calórica grau I (17/41). Oito pacientes eram eutróficos, 11/41 apresentavam desnutrição grau II, e 5/41 tinham desnutrição grau III.

A duração da queixa principal variou de 15 a 365 dias, com mediana de 60 dias. A principal queixa foi linfonomegalia (25/41) como observado na tabela 2.

Tabela 2: Queixa principal na admissão dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.

Queixa Principal	N	%
Linfonomegalia	25	60,9
Febre	6	14,6
Dor abdominal	3	7,3
Aumento abdominal	2	4,9
Icterícia	2	4,9
Astenia	1	2,4
Dor ósteo-articular	1	2,4
Diarréia	1	2,4
Total	41	100

Após realizada a história e o exame físico, as principais alterações encontradas foram: linfonomegalia generalizada (39/41), emagrecimento (34/41) e febre (32/41). Foi detectada hepatomegalia pelo exame físico em 28/41 pacientes. Aproximadamente um terço dos pacientes teve icterícia. O único caso de distúrbio hemorrágico dessa casuística ocorreu entre os pacientes com acometimento hepático. A ocorrência de ascite foi infreqüente. Na tabela 3, observam-se as alterações obtidas por meio da história e exame físico.

Tabela 3: Sinais e sintomas na admissão dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

Manifestação clínica	N=41	%
Linfonomegalia generalizada	39	95,1
Emagrecimento	34	82,9
Febre	32	78,0
Hepatomegalia	28	68,3
Adinamia	26	63,4
Esplenomegalia	24	58,5
Palidez	23	56,1
Anorexia	19	46,3
Icterícia	12	29,3
Lesões cutâneo-mucosas	11	26,8
Sintomas osteoarticulares	6	14,6
Tosse	3	7,3
Ascite	3	7,3
Edema	3	7,3
Fistulização de linfonodo	2	4,9
Linfonomegalia localizada	1	2,4
Distúrbios hemorrágicos	1	2,4

Dos 41 pacientes com acometimento hepático, todos os pacientes tiveram acometimento de linfonodos. O segundo órgão mais acometido foi o baço (32/41), e a seguir, o tecido mucocutâneo e osteoarticular, conforme exposto na tabela 4.

Tabela 4: Órgãos e sistemas acometidos na admissão ou achados de necropsia dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

Órgão ou sistema acometido	N=41	%
Linfonodos	41	100
Esplênico	32	78,0
Mucocutâneo	13	31,7
Osteoarticular	11	26,8
Medula óssea	6	14,6
Pulmonar	4	9,7
Renal	2	4,9
Adrenal	1	2,4
Tonsilas palatinas	1	2,4
Epiglote	1	2,4
Miocárdico	1	2,4
Pancreático	1	2,4
Testicular	1	2,4

Ocorreu o achado do fungo em exame anatomopatológico em 36 biópsias de linfonodos, 9 biópsias hepáticas, 7 biópsias de pele e 1 biópsia óssea. Alguns pacientes foram submetidos a mais de um tipo de biópsia.

A ultrassonografia abdominal foi realizado em 34 pacientes. Entre esses, 27/34 apresentavam hepatomegalia, 23/34 esplenomegalia, 19/34 linfonodomegalia generalizada, 10/34 linfonodomegalia localizada, e um paciente apresentou como resultado exame normal.

Foi realizado hemograma em todos os pacientes na admissão (tabela 5). A mediana do valor de hemoglobina foi de 8,7 g/dL, havendo apenas 3 pacientes com valor igual ou maior que 12 g/dL. Observou-se eosinofilia em 31 pacientes. A mediana do número de eosinófilos foi 1170/mm³, com máximo de 15846/mm³. A mediana da contagem de leucócitos foi de 13000/mm³. Houve 1 paciente com leucopenia, 25 pacientes com leucocitose e 15 com contagem normal de leucócitos. O número de linfócitos variou de 546/mm³ a 11090/mm³, com mediana de 2070/mm³. A maioria dos pacientes (35/41) teve a contagem linfocítica normal, havendo 2 casos de linfopenia e 4 de linfocitose. A mediana da contagem de plaquetas foi de 258000/mm³, com variação de 30000 a 807000. Houve 6 casos de plaquetopenia e 13 de plaquetose.

Tabela 5: Valores mínimo, primeiro e terceiro quartis, mediana, máximo e média da relação paciente valor normal de hemoglobina, leucócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas nos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

	Mín	Q1	Med	Q3	Máx	Paciente/ LN (média)
Hemoglobina (g/dL)	4,4	7,5	8,7	10,1	12,8	0,7
Leucócitos (mm³)	2320	8150	13000	18910	41700	1,5
Linfócitos (mm³)	546	1372	2070	2718	11090	0,6
Eosinófilos (mm³)	0	468	1170	3597,5	15846	4,9
Plaquetas (mm³)	30000	205000	258000	452500	807000	0,8

As figuras de 1 a 5 mostram a concentração de hemoglobina e contagem de leucócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas na admissão dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

Figura 1: Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de hemoglobina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

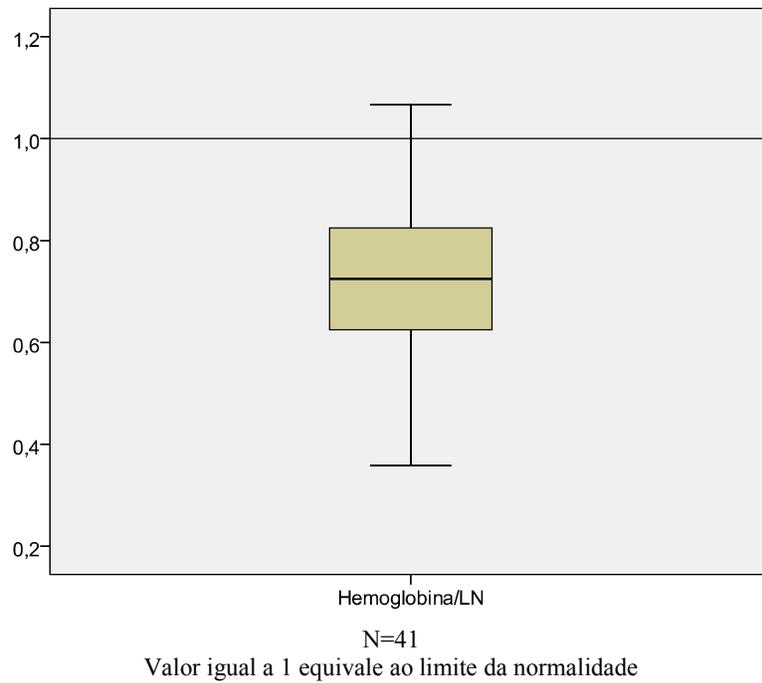


Figura 2: Distribuição dos valores resultantes da relação contagem de leucócitos do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

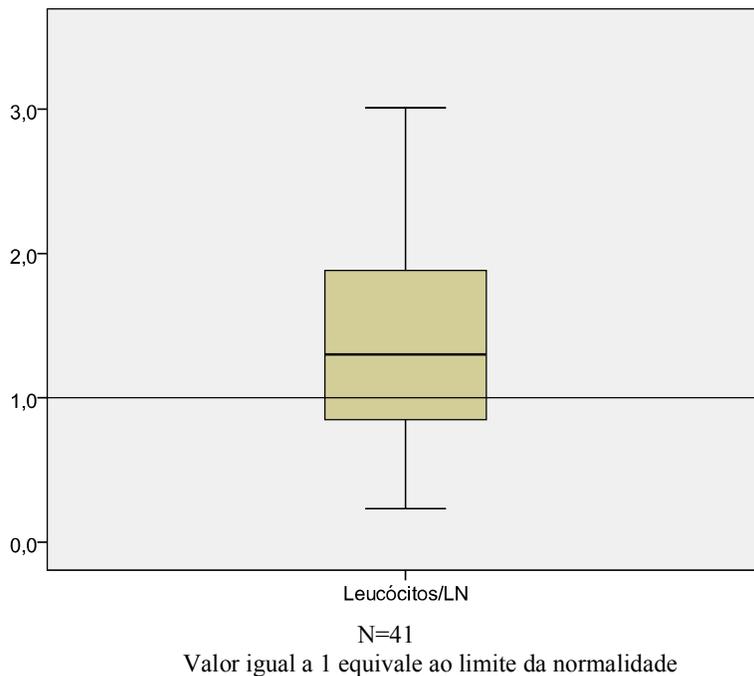


Figura 3: Distribuição dos valores resultantes da relação contagem de linfócitos do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

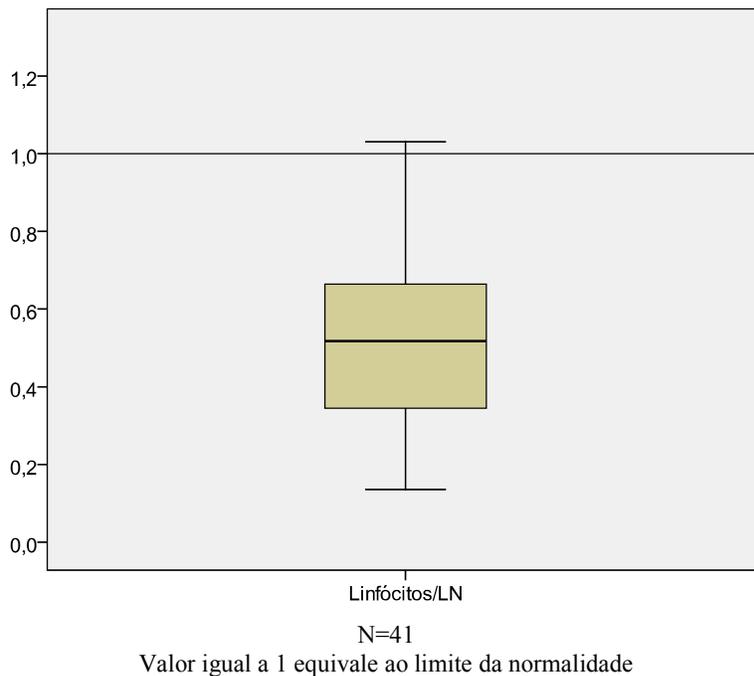


Figura 4: Distribuição dos valores resultantes da relação contagem de eosinófilos do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

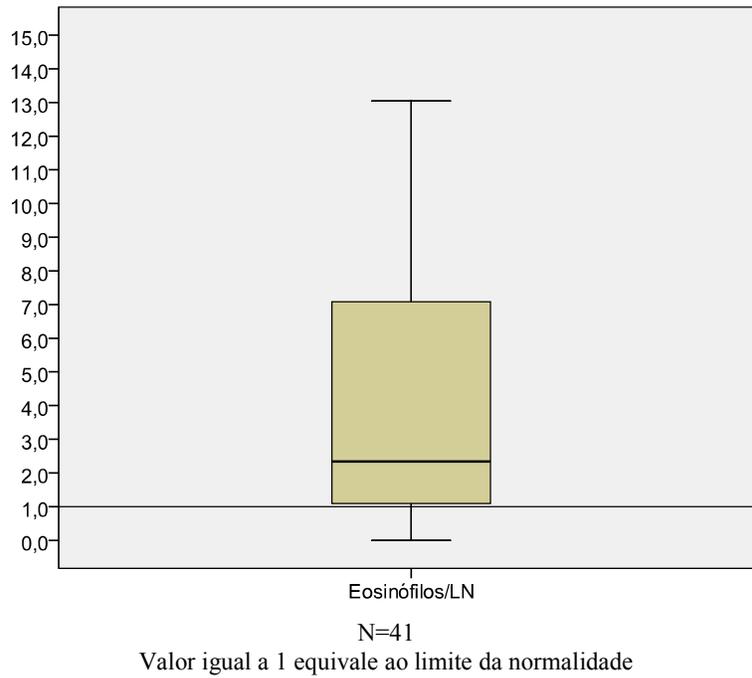
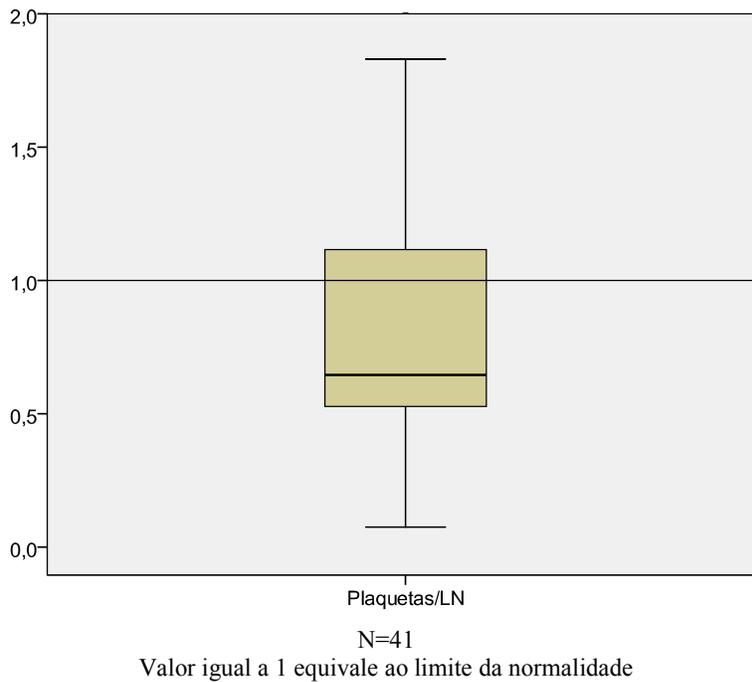


Figura 5: Distribuição dos valores resultantes da relação contagem de plaquetas do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 nos 41 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.



Observou-se em relação às enzimas hepáticas, um aumento predominante das enzimas canaliculares (tabela 6). O valor médio da bilirrubina direta ficou acima do valor de referência, até 52,2 vezes. A tabela 7 mostra a frequência com que esses exames estavam alterados.

Tabela 6: Valores mínimo, primeiro e terceiro quartis, mediana, máximo e média da relação paciente valor normal de AST, ALT, FALC, GGT e BD nos pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.

	Mín	Q1	Med	Q3	Máx	Paciente/ (média) LN	N
AST (U/L)	2,3	14	33	63	172	1,1	33
ALT (U/L)	3	11,5	25	70	270	1,2	33
FALC (U/L)	82	332,5	676	1679	4301	1,9	33
GGT (U/L)	7	45,5	176,5	523,25	661	8,7	24
BD (mg/dL)	0,1	0,28	1,35	2,92	20,9	8,1	14

Tabela 7: Frequência de alteração das concentrações de AST, ALT, FALC, BD, albumina e gamaglobulina nos pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático

	N
Aumento de AST	12 / 33
Aumento de ALT	13 / 33
Aumento de FALC	25 / 33
Aumento de GGT	19 / 24
Aumento de BD	10 / 14
Diminuição de albumina	36 / 39
Aumento de gamaglobulinemia	27 / 30

As figuras de 6 a 10 mostram a concentração de BD, FALC, GGT, AST e ALT na admissão dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.

Figura 6: Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de BD do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 14 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

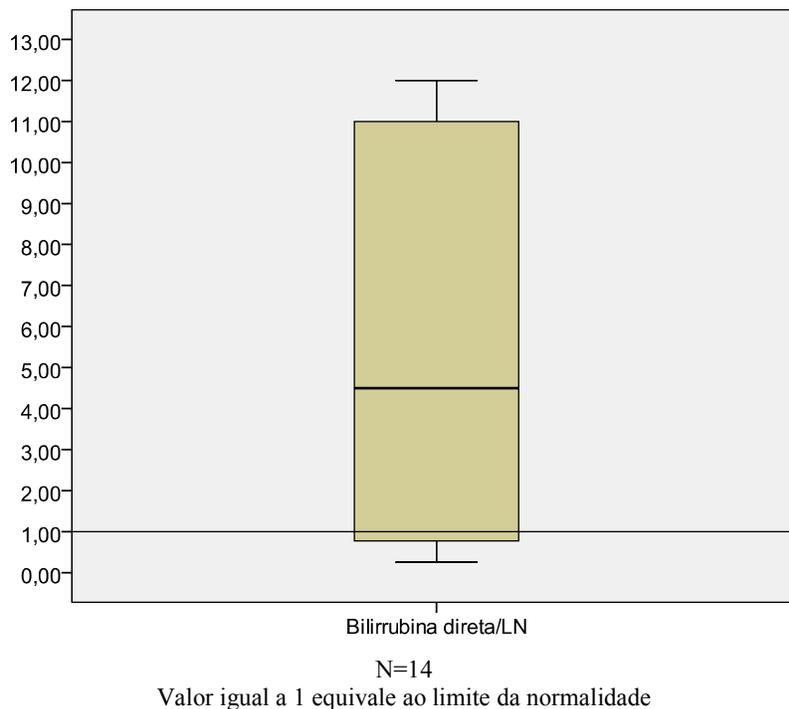


Figura 7: Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de FALC do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 33 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

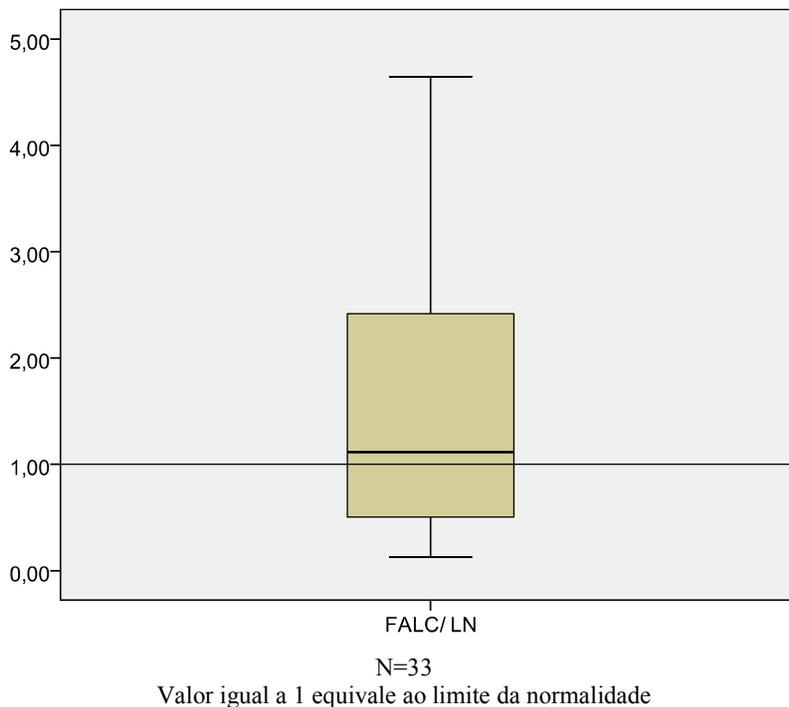


Figura 8: Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de GGT do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 24 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

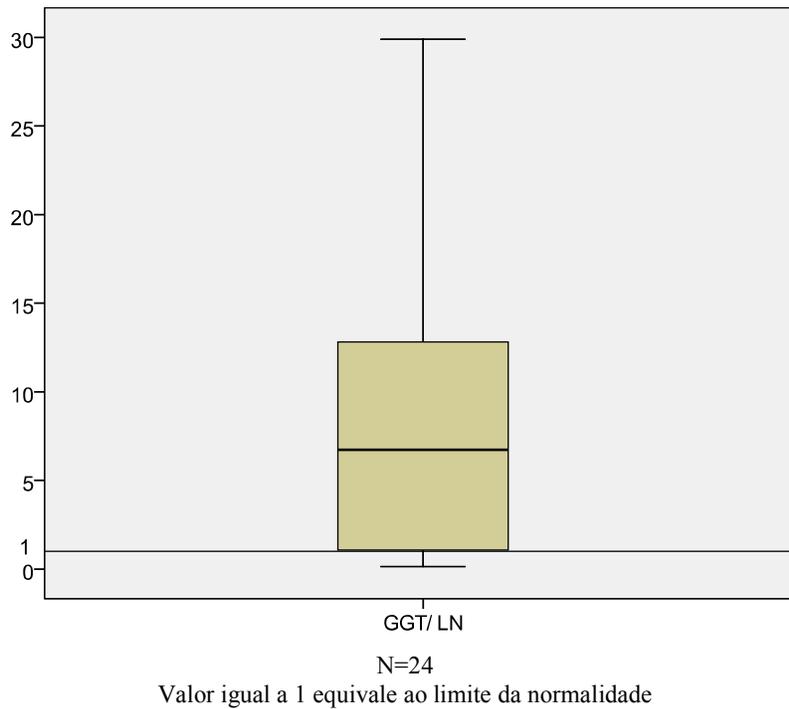


Figura 9: Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de AST do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 33 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

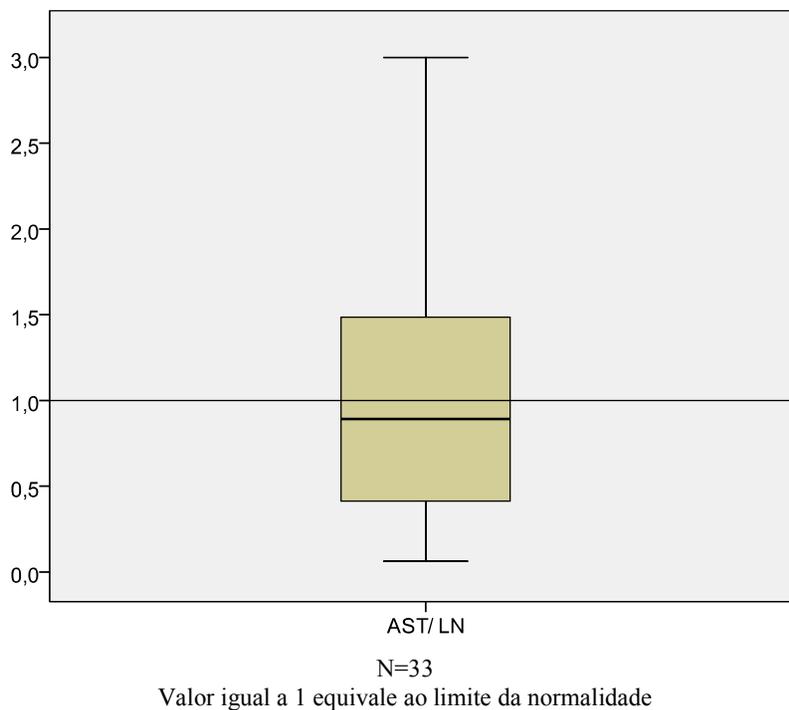
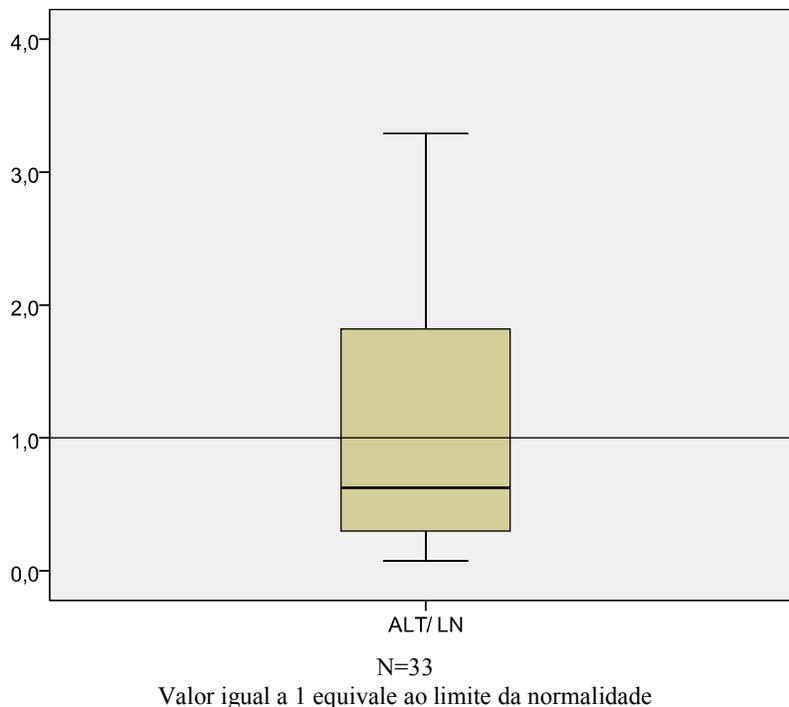


Figura 10: Distribuição dos valores resultantes da relação concentração de ALT do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 33 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.



A maioria dos pacientes apresentou hipoalbuminemia (apenas 7 pacientes apresentaram valor maior ou igual a 3,2g/dL). Ocorreu ainda hipergamaglobulinemia até 3,2 vezes o valor superior da normalidade, sendo que somente 3 pacientes tiveram valor abaixo de 2,1g/dL. O valor mediano da concentração de alfa-1 globulina se mostrou elevado (0,47 g/dL). A mediana dos valores de alfa-2 globulina e beta globulina foram normais (1,0/dL e 0,75g/dL, respectivamente). Esses dados são demonstrados na tabela 8 e figuras de 11 a 15.

Tabela 8: Valores mínimo, primeiro e terceiro quartis, mediana, máximo e média da relação paciente valor normal de Albumina, Alfa1 globulina, Alfa2 globulina, Beta globulina e Gamaglobulina nos pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

	Mín	Q1	Med	Q3	Máx	Paciente/ LN (média)	N
Albumina (g/dL)	1,29	2,03	2,4	2,98	3,9	0,7	39
Alfa1 globulina (g/dL)	0,17	0,4	0,47	0,56	0,6	1,4	30
Alfa2 globulina (g/dL)	0,4	0,76	1	1,17	1,71	0,9	30
Beta globulina (g/dL)	0,3	0,59	0,7	1,01	1,52	0,6	30
Gama globulina (g/dL)	0,98	2,52	3,4	4,1	5,9	2	30

Figura 11: Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de albumina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 39 pacientes com paracoccidioidomicose e acometimento hepático.

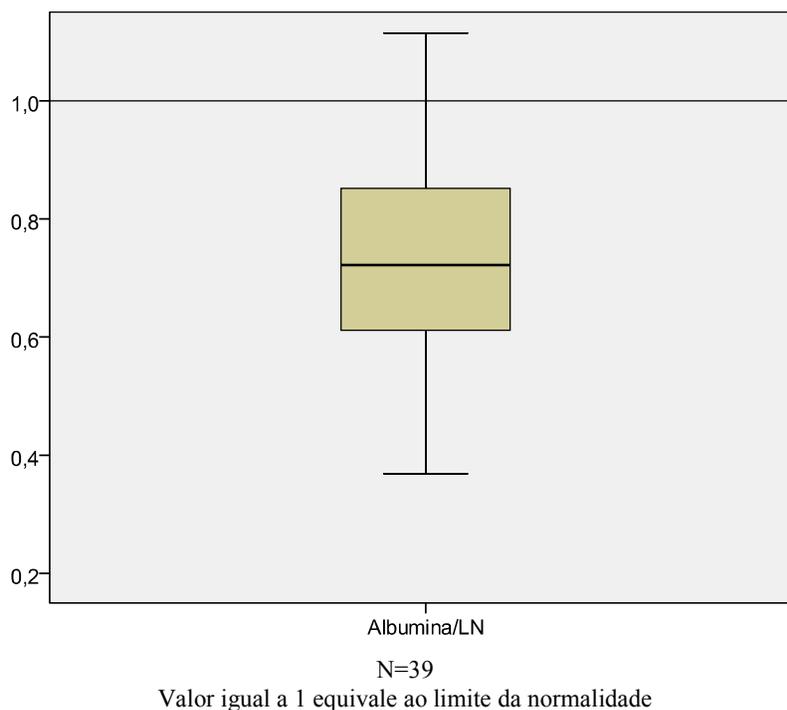


Figura 12: Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de alfa1 globulina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 30 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.

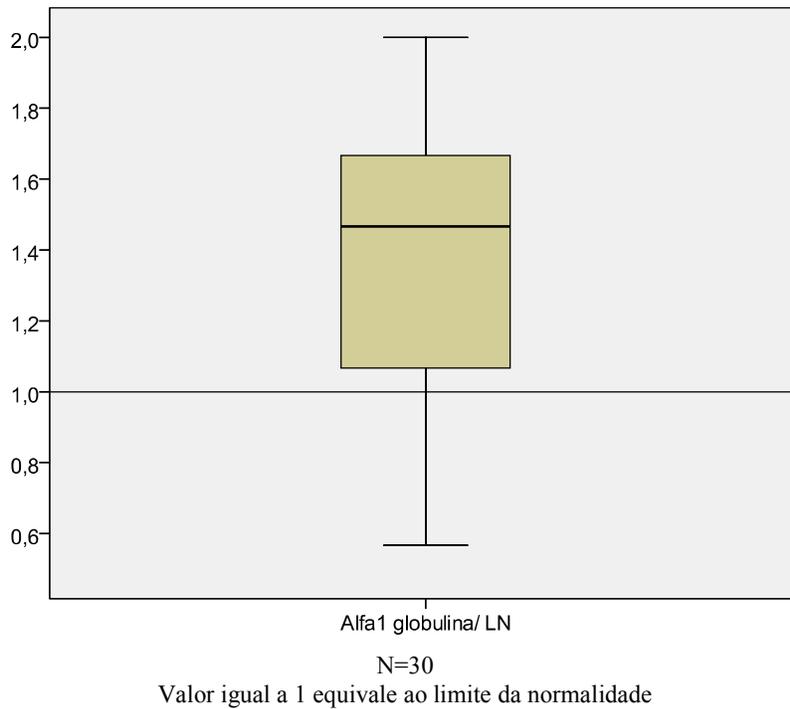


Figura 13: Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de alfa2 globulina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 30 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.

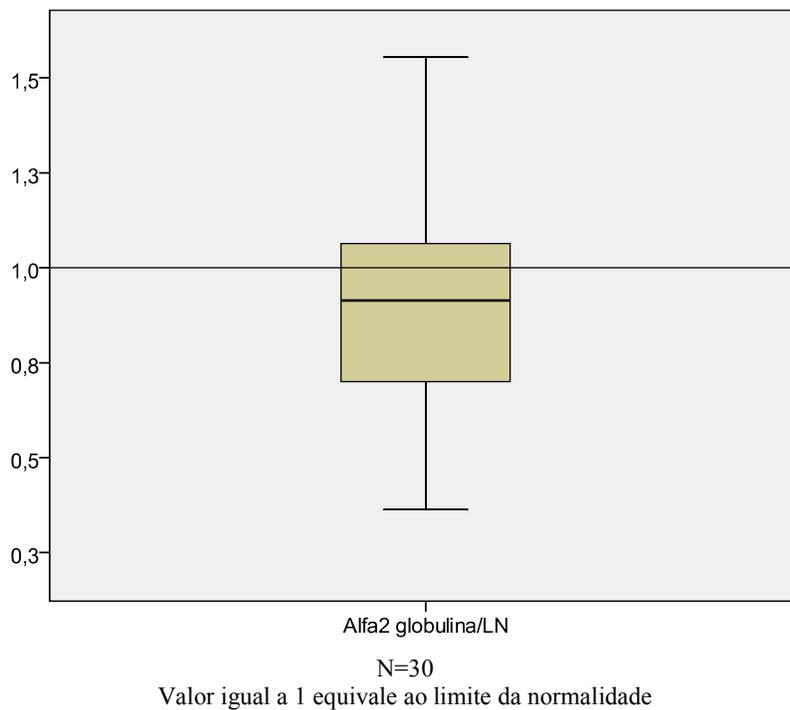
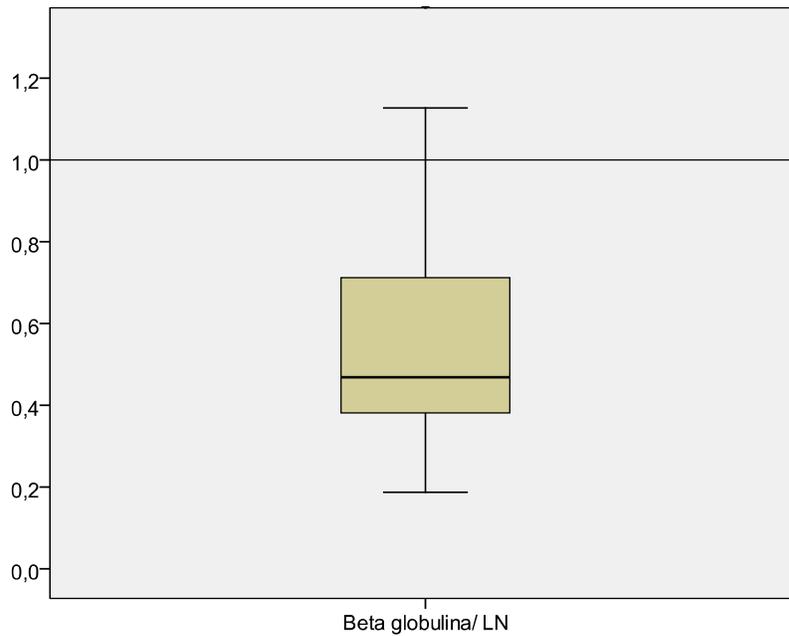
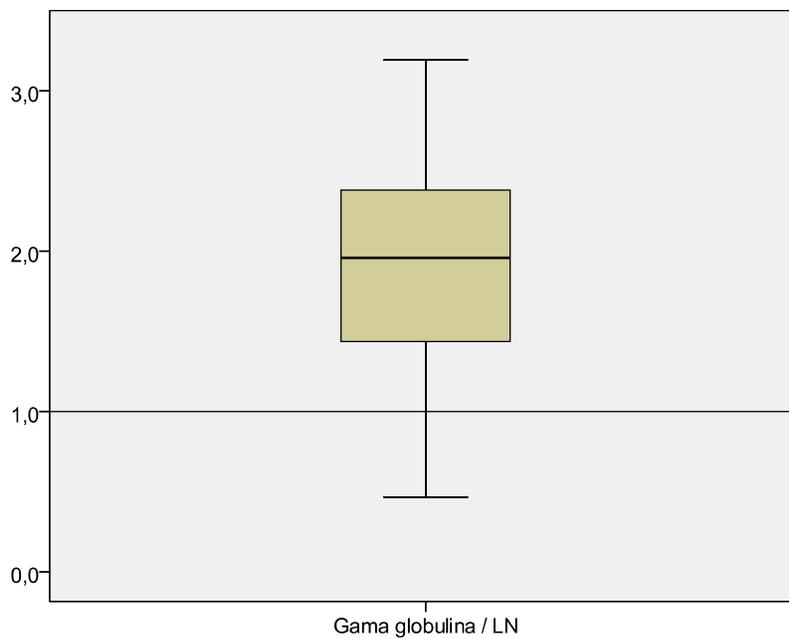


Figura 14: Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de beta globulina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 30 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.



N=30
Valor igual a 1 equivale ao limite da normalidade

Figura 15: Distribuição dos valores resultantes da relação: concentração de gama globulina do paciente dividido pelo limite da normalidade (LN) em T0 em 30 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático.



N=30
Valor igual a 1 equivale ao limite da normalidade

Os pacientes com acometimento hepático foram tratados com sulfametoxazol-trimetoprim (n=26), anfotericina (n=2), associação sulfametoxazol-trimetoprim e anfotericina (n=9), associação sulfametoxazol-trimetoprim e cetocaonazol (n=1), associação sulfametoxazol-trimetoprim e itraconazol (n=1), associação de 3 drogas (n=2).

Evolução

Quanto à evolução clínica dos pacientes, 17 completaram o tratamento e estão assintomáticos, 2 estão sem sintomas em tratamento, 5 pacientes abandonaram o tratamento, 11 pacientes têm evolução ignorada e houve 6 óbitos.

Houve surgimento de complicações durante a evolução dos pacientes. No grupo com acometimento hepático, as complicações relatadas estão descritas na tabela 9.

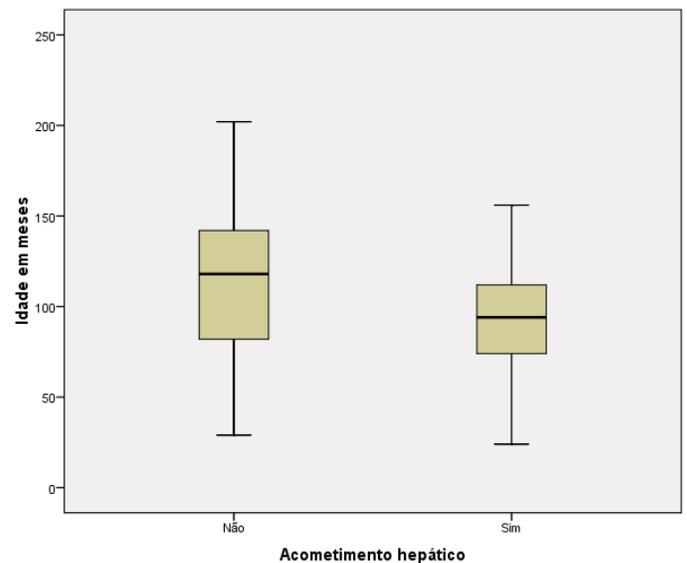
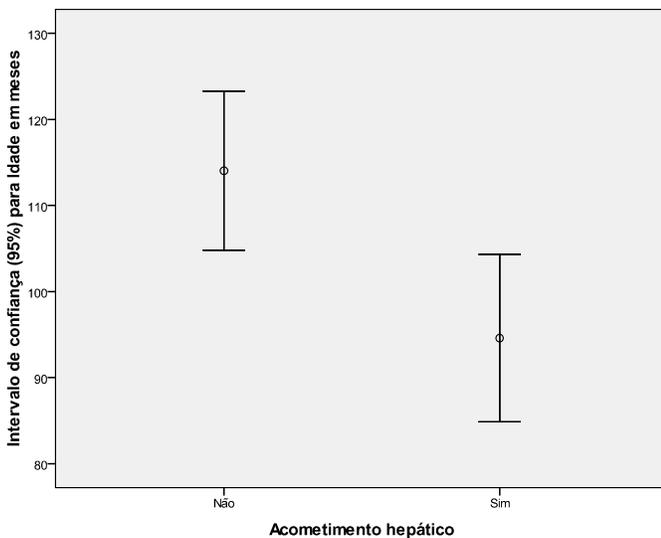
Tabela 9: Frequência de complicações dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático

	N
Distúrbio hemorrágico	5
Distúrbio hidro-eletrolítico	5
Insuficiência renal	5
Insuficiência hepática	3
Pancitopenia	3
Leucopenia	3
Infecção secundária	3
Diarréia	2
Síndrome do desconforto respiratório agudo	2
Insuficiência cardíaca	1
Hiperesplenismo	1
Úlcera de estresse	1

COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM E SEM ACOMETIMENTO HEPÁTICO

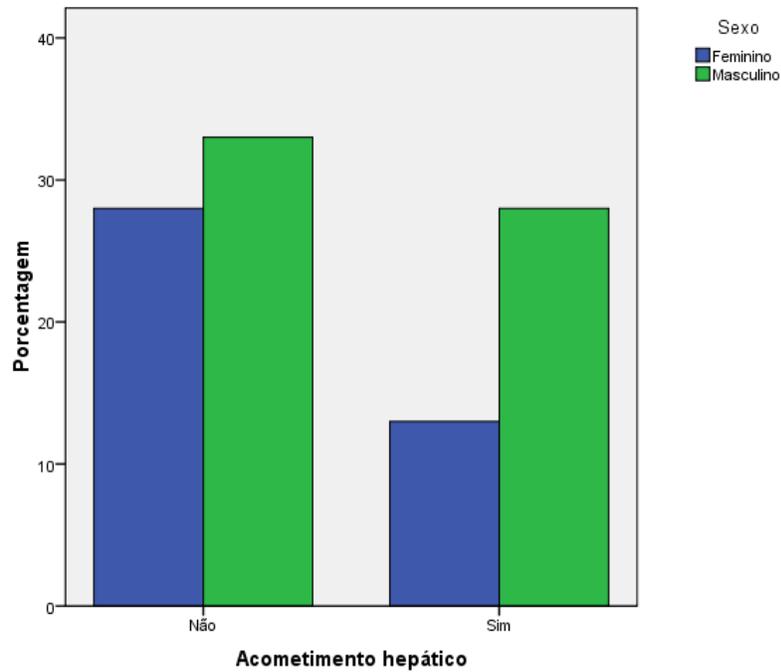
Observamos que os pacientes com acometimento hepático têm idade significativamente menor ($p=0,009$), maior número de pacientes do sexo masculino ($p=0,048$) e maior proporção de desnutridos ($p=0,004$). Para essa última comparação, todos os pacientes desnutridos (grau I a III) foram reunidos em um único grupo e comparados com os pacientes eutróficos ou obesos (houve 1 caso de obesidade no grupo sem acometimento hepático). As manifestações clínicas de emagrecimento ($p=0,029$), adinamia ($p=0,012$), anorexia ($p=0,0043$), palidez ($p<0,001$) e esplenomegalia ($p<0,001$) foram mais frequentes entre os pacientes com acometimento hepático. Entre os pacientes com acometimento hepático, foi mais frequente o uso (isolado ou não) de outras drogas que não o sulfametoxazol-trimetoprim para tratamento. ($p=0,048$). As figuras 16 a 19 mostram gráficos boxplot e de error bar com essas comparações. A tabela 10 faz o resumo dessas comparações.

Figuras 16 e 17: Comparação da idade (meses) entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61) na admissão



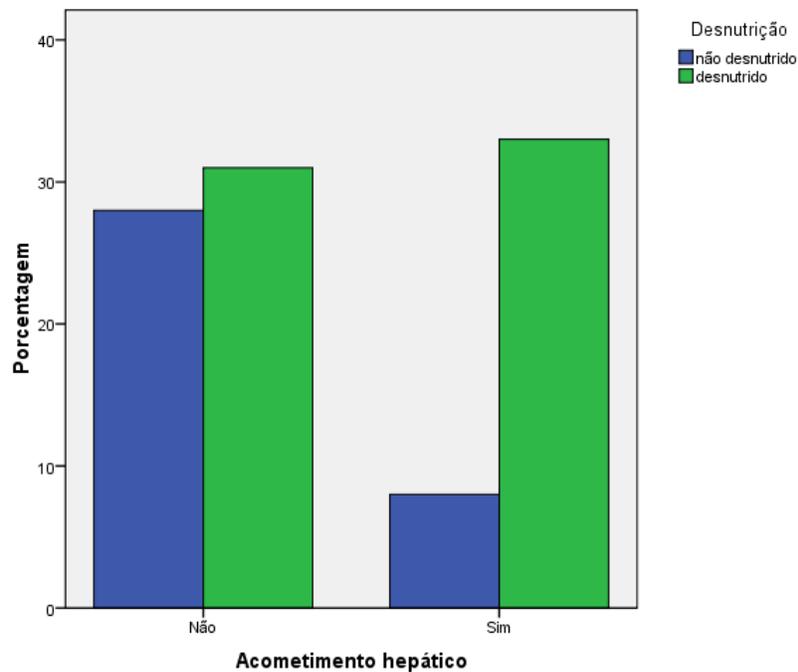
Teste de Mann Whitney para idade: $p = 0,009$.

Figura 18: Frequência do gênero, em porcentagem, entre os pacientes com paracoccidioidomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61)



Teste de Qui-quadrado para gênero: $p = 0,048$.

Figura 19: Frequência do diagnóstico de desnutrição entre os pacientes com paracoccidioidomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (59) na admissão.



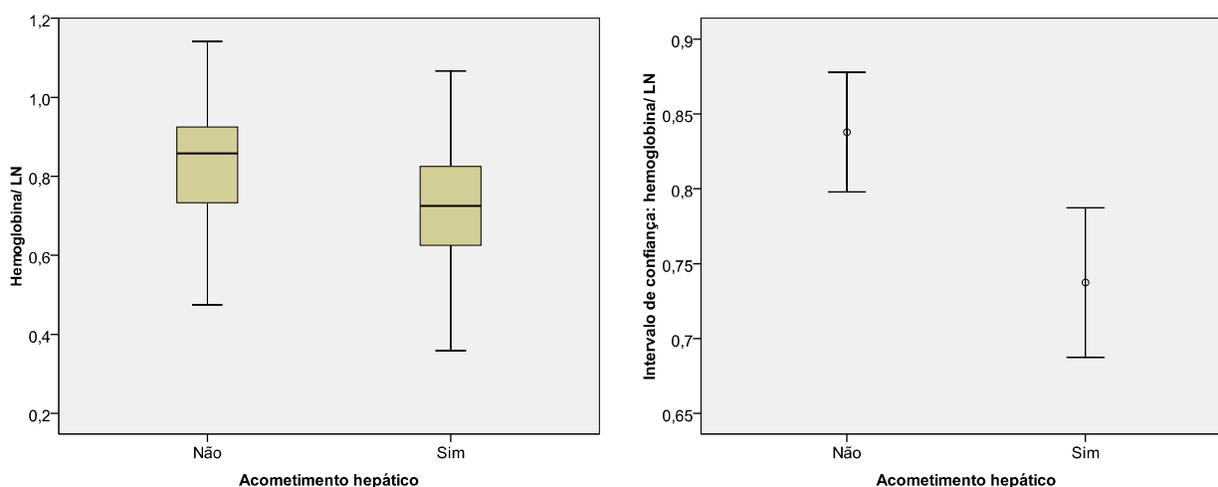
Teste de de Qui-quadrado para desnutrição: $p = 0,004$.

Tabela 10. Comparação de dados clínicos entre pacientes com paracoccidioidomicose com acometimento hepático e sem acometimento hepático na admissão.

	N	Sem acometimento hepático	N	Com acometimento hepático	P
Idade na admissão (anos)	61	9,5	41	7,8	0,009
Sexo masculino	61	54%	41	68,3%	0,152
Tempo de queixa (dias)	61	84,4	41	82,9	0,82
Desnutrição	59	52,5%	41	80,5%	0,004
Emagrecimento	61	60,6%	41	82,9%	0,029
Adinamia	61	36,0%	41	63,4%	0,012
Anorexia	61	18,6%	41	46,3%	0,0043
Palidez	61	11,5%	41	56,1%	<0,001
Esplenomegalia	61	3,3%	41	58,5%	<0,001
Óbitos	61	0	41	6	0,002
Sulfametoxazol-trimetoprim como único tratamento	61	91,8%	41	63,4%	0,048

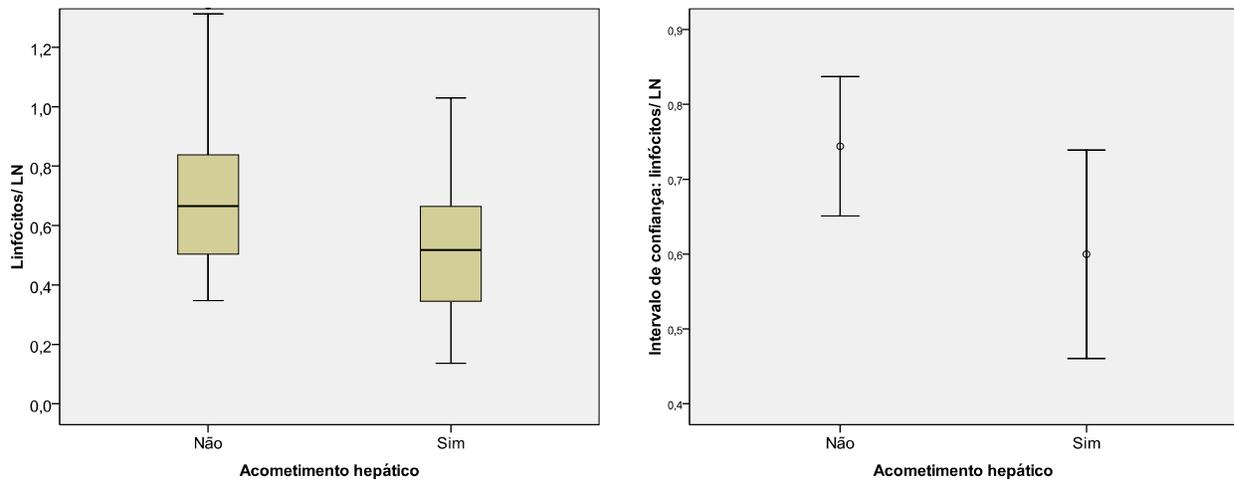
Quando foram comparados os resultados do hemograma em relação ao acometimento hepático, observou-se uma menor concentração de hemoglobina ($p=0,002$), menor contagem de linfócitos ($p=0,003$) e de plaquetas ($p=0,025$), com diferença estatística (figuras 20 a 25; tabela 11).

Figuras 20 e 21: Comparação da relação hemoglobina/LN em T0 entre os pacientes com paracoccidioidomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61).



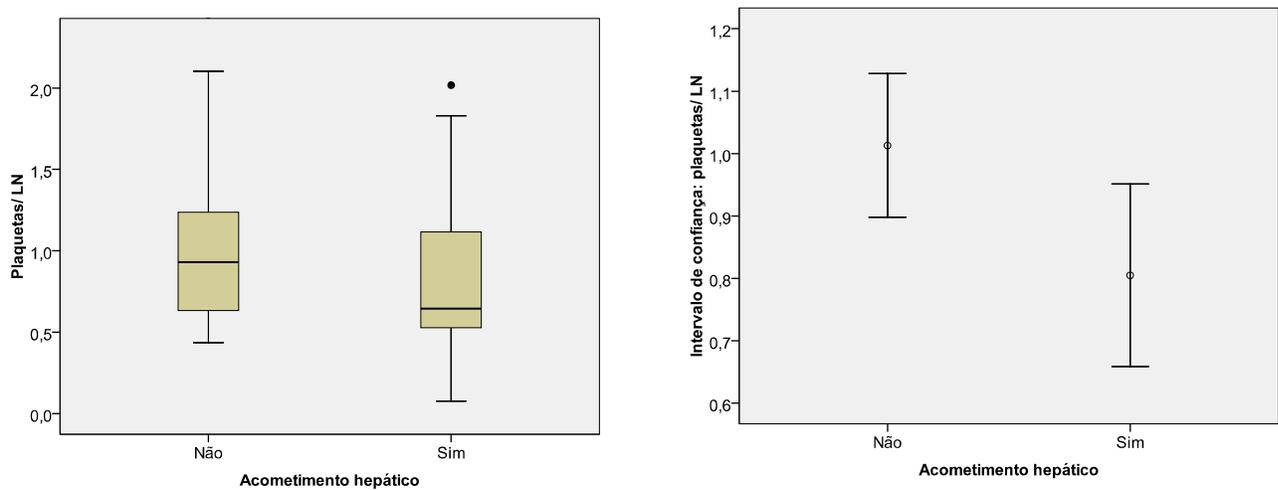
Teste de Mann Whitney para concentração de hemoglobina: $p = 0,002$.

Figuras 22 e 23: Comparação da relação linfócitos/ LN em T0 entre os pacientes com paracoccidioidomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61).



Teste de Mann Whitney para contagem de linfócitos: $p = 0,003$.

Figuras 24 e 25: Comparação da relação plaquetas/ LN em T0 entre os pacientes com paracoccidioidomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (60).



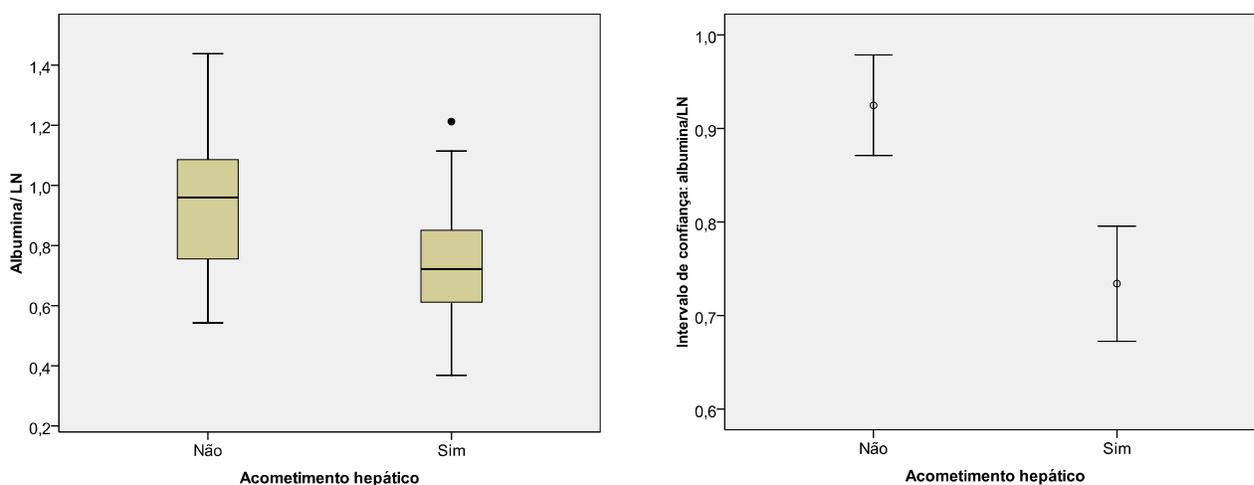
Teste de Mann Whitney para contagem de plaquetas: $p = 0,025$.

Tabela 11: Comparação da média da concentração de hemoglobina e contagem de leucócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas a admissão entre pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático

	Sem acometimento hepático		Com acometimento hepático		P
	N		N		
Hemoglobina (g/dL)	61	10,05	41	8,8	0,002
Leucócitos (mm³)	61	14194,4	41	14600	0,64
Linfócitos (mm³)	61	2976,1	41	2399,5	0,003
Eosinófilos (mm³)	61	2652	41	2427,5	0,78
Plaquetas (mm³)	60	405150	41	321951,2	0,025

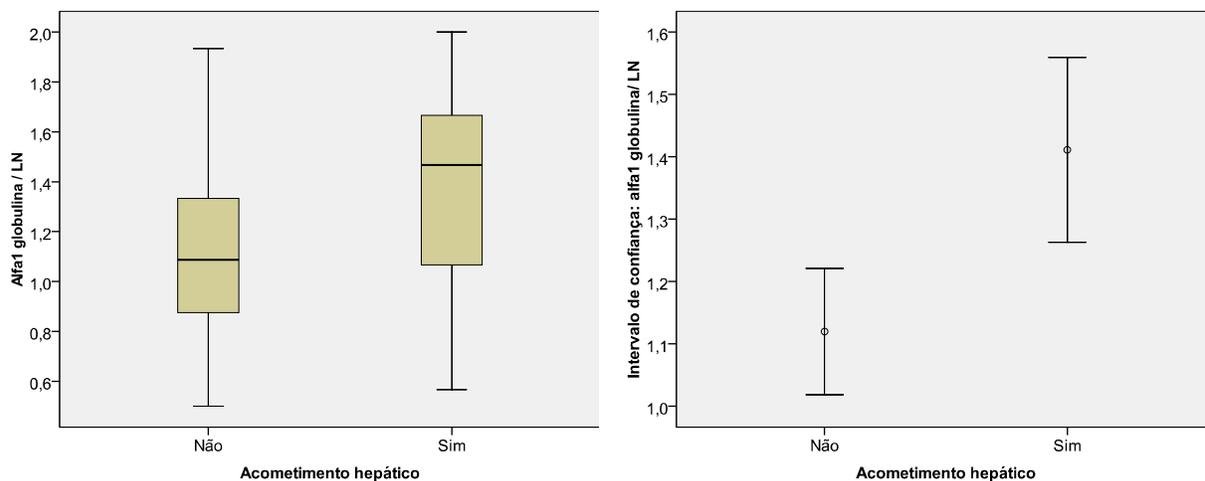
Em relação à eletroforese de proteínas séricas, a comparação entre os grupos evidenciou, com diferença estatística, menor concentração de albumina ($p < 0,001$) e maior concentração de alfa-1 globulina ($p = 0,001$) no grupo com acometimento hepático (figuras 26 a 29; tabela 12).

Figuras 26 e 27: Comparação da concentração de albumina (g/dL) em T0 entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (39) e sem acometimento hepático (61).



Teste de Mann Whitney para concentração de albumina: $p = 0,001$.

Figuras 28 e 29: Comparação da concentração de alfa1 globulina (g/dL) em T0 entre os pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (30) e sem acometimento hepático (50).



Teste de Mann Whitney para concentração de alfa1 globulina: $p = 0,001$.

Tabela 12: Comparação da média da concentração de albumina alfa-1 globulina, alfa-2 globulina, betaglobulina e gamaglobulina a admissão entre pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático

	Sem acometimento hepático		Com acometimento hepático		P
	N	g/dL	N	g/dL	
Albumina (g/dL)	61	3,1 g/dL	39	2,5 g/dL	<0,001
Alfa-1 globulina (g/dL)	50	0,37 g/dL	30	0,45 g/dL	0,001
Alfa-2 globulina (g/dL)	49	0,96 g/dL	30	0,97 g/dL	0,91
Beta globulina (g/dL)	49	0,88 g/dL	30	0,79 g/dL	0,07
Gamaglobulina (g/dL)	49	3,1 g/dL	30	3,4 g/dL	0,57

Análise de Regressão Logística para acometimento hepático

Na análise univariada, as variáveis idade, albumina e hemoglobina na admissão são estatisticamente significantes (tabela 13).

Tabela 13: Análise de regressão logística univariada para variáveis clínicas e laboratoriais para pacientes com paracoccidioomicose com acometimento hepático (41) e sem acometimento hepático (61) a admissão

	p	OR	IC
Sexo		1,00	---
	0,154	1,83	0,80 – 4,18
Idade (anos)	0,008	0,815	0,701 – 0,947
Tempo de queixa (meses)	0,927	0,993	0,855 – 1,153
Hemoglobina (1 g/dL)	0,003	0,707	0,561 – 0,892
Leucócitos (1000 unidades)	0,825	1,005	0,962 – 1,049
Eosinófilos (1000 unidades)	0,788	0,987	0,894 – 1,089
Linfócitos (1000 unidades)	0,086	0,757	0,551 – 1,040
Albumina (1 g/dL)	<0,001	0,274	0,141 – 0,533
Gamaglobulina (1 g/dL)	0,396	1,189	0,797 – 1,774

Com os resultados da análise de regressão logística multivariada (tabela 14), verifica-se a associação das seguintes variáveis ao acometimento hepático.

- albumina na admissão (a cada aumento de 1 g/dL de albumina na admissão, o risco de acometimento hepático diminui 81,8%, ou a cada redução de 1 g/dL de albumina na admissão o risco de acometimento hepático aumenta 5,5 vezes (OR=5,49)

- idade (a cada aumento 1 ano de idade, o risco de acometimento hepático diminui 23,5%, ou a cada redução de 1 ano de idade o risco de acometimento hepático aumenta 30,7% (OR=1,31). Ou seja, os pacientes com maior risco de acometimento hepático são os com menores concentrações de albumina e de menor idade.

Tabela 14: Análise de regressão logística multivariada para variáveis clínicas e laboratoriais para pacientes com paracoccidiodomicose com acometimento hepático (30) e sem acometimento hepático (49) a admissão.

	Valor-P	OR	IC 95% OR
Albumina (1 g/dL)	<0,001	0,182	0,073 – 0,457
Idade (anos)	0,012	0,765	0,622 – 0,942

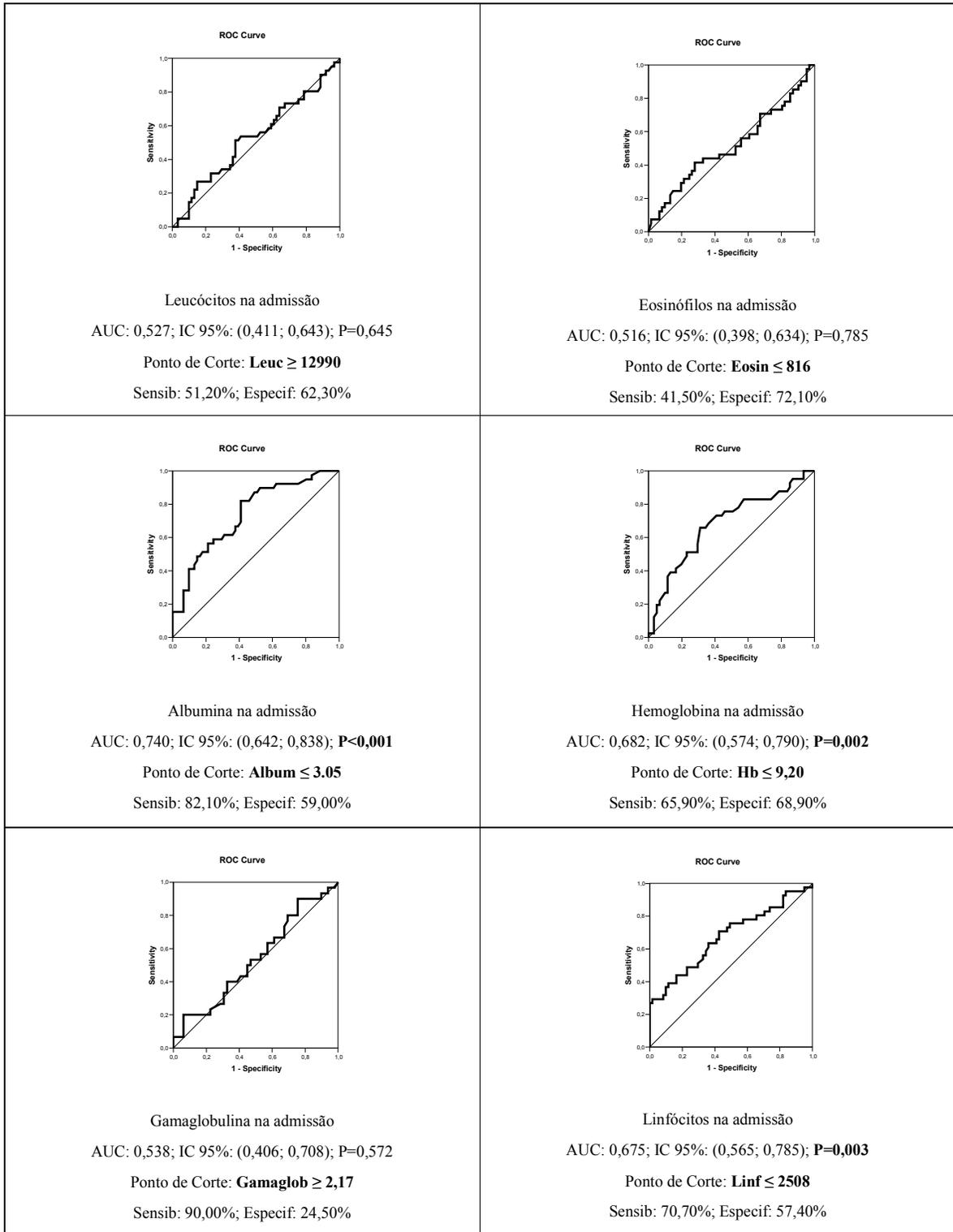
Análise de Curva ROC para Exames Laboratoriais

Da análise da curva ROC para os exames laboratoriais na admissão, usando o acometimento hepático como padrão-ouro, foi calculada a área sob a curva (AUC) e o respectivo intervalo de confiança, assim como o ponto de corte que maximiza sensibilidade e especificidade. Verifica-se AUC significativa para as variáveis albumina, hemoglobina e linfócitos.

Foi possível estabelecer níveis de corte a partir dos quais o acometimento hepático é mais provável para as variáveis albumina ($\leq 3,05$ g/dL), hemoglobina ($\leq 9,2$ g/dL) e linfócitos ($\leq 2508/\text{mm}^3$). A sensibilidade para diagnóstico de acometimento hepático a partir do valor de albumina é a mais alta (82,1%).

A partir dos pontos de corte da curva ROC, verificamos que a combinação de albumina e hemoglobina alteradas melhora a especificidade para o diagnóstico. Se a albumina for menor que 3,05 g/dL e a hemoglobina menor que 9,2g/dL, a sensibilidade para o acometimento hepático é de 61,54% e a especificidade é de 77,05% ($p < 0,001$). Se a albumina for menor que 3,05 g/dL e/ou a hemoglobina menor que 9,2g/dL, a sensibilidade para o acometimento hepático é de 87,18% e a especificidade é de 50,82% ($p < 0,001$).

Figura 30: Resultados da análise da curva ROC para exames laboratoriais em pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático na admissão



Análise da Evolução dos Parâmetros Laboratoriais

Na análise descritiva e comparação das medidas laboratoriais de interesse entre os grupos com e sem acometimento hepático e entre os 3 tempos de coleta T0, T1 e T6 foram computados apenas os dados dos pacientes que apresentaram coletas desses exames em todos os 3 tempos (tabela 15).

Tabela 15: Resultados das *ANOVAs* para medidas repetidas de exames laboratoriais para pacientes com paracoccidioidomicose com e sem acometimento hepático nos tempos T0, T1 e T6.

	Comparação entre Acometimento (Não vs Sim)	Comparação entre Tempos (T0, T1, T6)	Interação Grupo vs Tempo	Sem acometimento hepático N	Com acometimento hepático N
Hemoglobina	P=0,002 ^a	P<0,001 ^a	P=0,215	26	17
Leucócitos	P=0,098	P<0,001 ^b	P=0,002 ^b	26	17
Linfócitos	P=0,800	P=0,591	P<0,001 ^c	26	17
Eosinófilos	P=0,205	P<0,001 ^d	P=0,056	26	17
Albumina	P=0,002 ^e	P<0,001 ^e	P=0,006 ^e	18	9
Gamaglobulina	P=0,869	P<0,001 ^f	P=0,767	14	7

(a) Diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): NãoAcometimento≠Acometimento em T0, T1 e T6; diferenças significativas entre tempos (teste de perfil por contraste): NãoAcometimento (T0≠T1, T0≠T6, T1≠T6); Acometimento (T0≠T1, T0≠T6, T1≠T6).

(b) Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): NãoAcometimento≠Acometimento em T1 e T6; diferenças significativas entre tempos (teste de perfil por contraste): NãoAcometimento (T0≠T1, T0≠T6, T1≠T6); Acometimento (nenhuma).

(c) Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): NãoAcometimento≠Acometimento em T6; diferenças significativas entre tempos (teste de perfil por contraste): NãoAcometimento (T0≠T6, T1≠T6); Acometimento (T0≠T6).

(d) Diferenças significativas entre tempos (contraste): NãoAcometimento (T0≠T1, T0≠T6, T1≠T6); Acometimento (nenhuma).

(e) Efeito significativo da interação Grupo vs Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): NãoAcometimento≠Acometimento em T1 e T6; diferenças significativas entre tempos (teste de perfil por contraste): NãoAcometimento (T0≠T1, T0≠T6, T1≠T6); Acometimento (T1≠T6).

(f) Diferenças significativas entre tempos (contraste): NãoAcometimento (T0≠T1, T0≠T6, T1≠T6); Acometimento (T0≠T6, T1≠T6).

O valor de hemoglobina é significativamente inferior entre os pacientes com acometimento hepático em todos os tempos. A tendência à elevação desse exame é demonstrada estatisticamente nos pacientes com e sem acometimento hepático, desde T0.

A contagem de leucócitos foi maior entre os pacientes com acometimento hepático em T1 e T6. A tendência à queda do número de leucócitos foi estatisticamente significativa nos pacientes sem acometimento hepático. Não foi possível concluir o mesmo para os pacientes com envolvimento hepático, embora as médias e medianas em cada tempo sejam sucessivamente menores.

A contagem de linfócitos foi significativamente superior nos pacientes com acometimento hepático em T6. Quanto à evolução, houve tendência à queda desde T0 para os pacientes sem acometimento hepático e tendência à elevação entre os demais pacientes.

Da mesma forma, foi possível demonstrar estatisticamente a queda do número de eosinófilos entre os pacientes sem acometimento hepático, mas não no outro grupo de pacientes. Possivelmente, para esses pacientes, o tempo para normalização desses exames é maior.

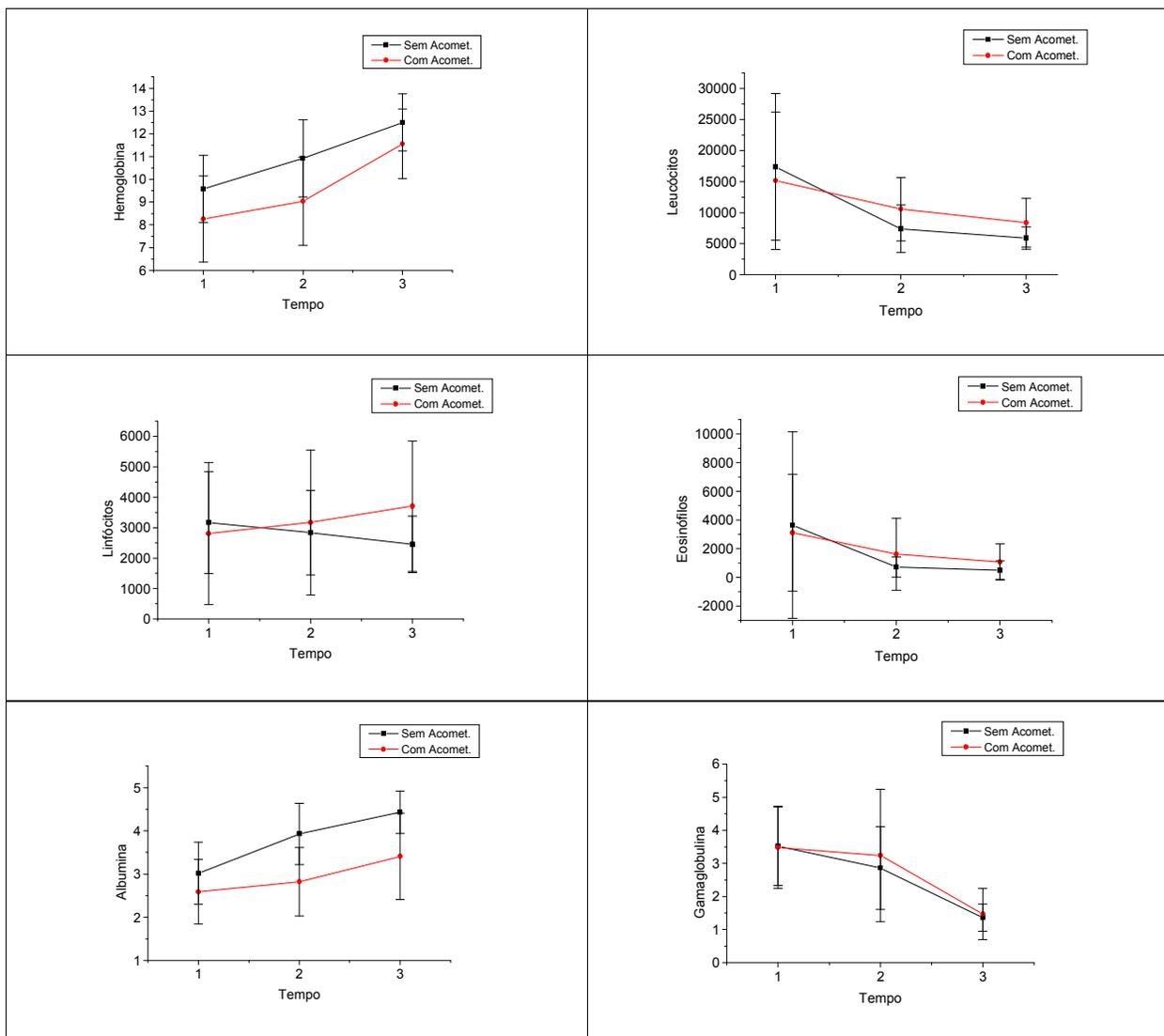
O valor da albumina é estatisticamente mais baixo nos pacientes com acometimento hepático em T1 e T6. A tendência à elevação da albumina é demonstrada em todos os tempos nos pacientes sem acometimento hepático e apenas de T1 para T6 nos pacientes com acometimento, isto é, a normalização da albumina demora mais nesse último grupo.

O nível de gamaglobulina mostra tendência clara à queda desde a admissão nos pacientes sem acometimento hepático e a partir de T1 para os pacientes com envolvimento do fígado pela paracoccidiodomicose.

Resumidamente, a evolução dos exames laboratoriais em relação à evolução da hemoglobina, com tendência à normalização estatisticamente demonstrada nos dois grupos já a partir da admissão, enquanto para albumina e gamaglobulina, nos pacientes com acometimento hepático, essa tendência só é significativa mais tardiamente, após T1. Para a contagem de leucócitos e eosinófilos, a tendência à queda só pode ser demonstrada estatisticamente no grupo sem acometimento hepático. Para a contagem de

linfócitos, a evolução ocorre em sentidos opostos: queda no grupo sem acometimento hepático e elevação nos pacientes com acometimento (figura 31).

Figura 31: Evolução da concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos, linfócitos e eosinófilos, concentração de albumina e gamaglobulina nos pacientes com paracoccidiodomicose com e sem acometimento hepático em T0, T1 e T6



Fatores associados a hipoalbuminemia

Entre os 102 pacientes acompanhados, aqueles com hipoalbuminemia não apresentaram maior proporção de desnutridos ($p=0,63$). Os desnutridos ($n=62$) apresentaram menor valor de albumina ($p=0,005$), igual a 2,7g/dL, enquanto os demais pacientes ($n=34$) tiveram média de 3,1g/dL. Também entre os pacientes com acometimento hepático, não houve mais pacientes desnutridos entre aqueles com hipoalbuminemia ($p=0,78$), nem houve diferença ($p=0,84$) na média da albumina entre pacientes eutróficos ($n= 7$; 2,6 g/dL) e desnutridos ($n=32$; 2,49 g/dL). Não houve diferença entre o tempo até o diagnóstico nos pacientes com e sem hipoalbuminemia ($p=0,74$). (tabela 17)

Tabela 16: Fatores associados a hipoalbuminemia

	Hipo- albuminemia	N	Albumina normal	N	p	Amostra
Tempo de queixa (d)	85,2	57	83,1	43	0,74	total
Tempo de queixa (d)	84,1	32	84,2	7	0,45	Apenas pacientes com acometimento hepático
Desnutrição	71,9%	57	53,6%	41	0,63	total
Desnutrição	81,2%	32	6/7	7	0,78	Apenas pacientes com acometimento hepático

Fatores associados à anemia

Houve 6 casos de acometimento de medula óssea na casuística, todos eles entre os pacientes com acometimento hepático. Entre os 6 casos, 5 apresentaram anemia. Entre os pacientes sem acometimento medular, 25/96 (26%) apresentaram anemia. Não houve diferença estatística entre frequência de anemia nos pacientes com e sem acometimento medular ($p=0,7$). Os pacientes com acometimento medular apresentaram valor de albumina estatisticamente mais baixo ($p=0,046$): 8,1g/dL versus 9,6g/dL nos pacientes sem esse acometimento.

Os pacientes desnutridos apresentaram menor valor de hemoglobina (9,2g/dL) em relação aos demais pacientes (10,1g/dL; p=0,02).

Características clínicas de acordo com a época de admissão do paciente

Dividimos a amostra temporalmente, com casos incluídos até 1995 ou após essa data. Na primeira parte do estudo, houve 43 casos, 25 deles com acometimento hepático. Na segunda parte, foram incluídos 59 pacientes, sendo que 16 apresentaram acometimento hepático.

Não houve diferença estatística no tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença nos pacientes admitidos antes ou após 1995 (p=0,258).

Houve maior proporção de desnutridos entre pacientes incluídos até 1995 (p=0,002). Todos os óbitos ocorridos nessa casuística ocorreram nesse grupo (tabela 17).

Tabela 17: Características clínicas dos pacientes com paracoccidiodomicose e acometimento hepático de acordo com época de admissão do paciente

	Até 1995 N=43	Após 1995 N=59	P
Acometimento hepático	58,1%	27,1%	0,002
Tempo até o diagnóstico (médio dias)	93,8	76,5	0,258
Desnutrição	81,4%	50,8%	0,002
Óbitos	6/43	0/59	0,003

Análise de regressão logística para óbito

Pelos resultados da análise de regressão logística multivariada, verifica-se a influência do seguinte fator no óbito: acometimento hepático (risco 19.6 vezes maior de óbito). Estas análises devem ser vistas com moderação devido ao reduzido número de óbitos na amostra estudada (tabelas 18 e 19).

Tabela 18. Análise de regressão logística univariada para óbito.

Variável*	Valor-P	OR	IC 95% OR
Acometimento hepático	0.002	1.00 22.52	--- 1.23 – 411.75
Idade (anos)	0.062	0.729	0.523 – 1.016
Tempo de queixa (meses)	0.321	0.746	0.418 – 1.331
Albumina na admissão (1g/dL)	0.036	0.154	0.027 – 0.881
Hemoglobina na admissão (1g/dL)	0.093	0.673	0.425 – 1.068

* Não óbito (n=96); Óbito (n=6).

Tabela 19. Análise de regressão logística multivariada para óbito.

Variáveis Seleccionadas*	Valor-P	OR**	IC 95% OR
Acometimento hepático	0.004	1.00 19.61	--- 1.05 – 365.36

* Não óbito (n=95); Óbito (n=5). Critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

ACHADOS HISTOLÓGICOS

Entre os pacientes com acometimento hepático, 10 têm estudo histológico: uma necrópsia e 12 biópsias, sendo 4 delas de um mesmo paciente (que pertence à parte retrospectiva do estudo). Cinco biópsias são de pacientes do estudo prospectivo. Descrevemos o quadro clínico-laboratorial desses pacientes (Apêndice 4) e apresentamos os achados histológicos na Tabela 20.

Tabela 20: Estudo histológico de pacientes com acometimento hepático

Paciente	Densidade celular dos granulomas	Celularidade do infiltrado inflamatório	Epitélio ductal	DB/EP	Imuno-histoquímica	Quantidade de fungo	Fibrose
1	1+	plasmócitos, linfócitos, eosinófilos e células gigantes	alteração degenerativa	NA	Proliferação ductal 1+	3+	Ausente
1	2+	linfócitos, células gigantes e muitos eosinófilos	ductopenia leve, alteração degenerativa do epitélio ductal e agressão ductal	1/2	Proliferação ductal 1+	2+	2+ periportal e zona 3
1 biópsia cirúrgica	2+	linfócitos, eosinófilos e células gigantes (pequeno número)	Ductopenia, Agressão inflamatória ductal por linfócitos	9/11	Proliferação ductal 3+	1+	3+ periportal com septos
1	2+	linfócitos e plasmócitos	sem alteração	NA	Proliferação ductal 1+	ausente	2+ periportal com septos; 1+ zona 3
2	2+	plasmócitos, células gigantes, eosinófilos	Agressão inflamatória ductal leve	NA	NA	2+	2+ periportal com septos
3	2+	predomínio de linfócitos, muitos plasmócitos, presença de eosinófilos e células gigantes	Agressão inflamatória ductal leve, alterações degenerativas	2/2	Proliferação ductal 1+	3+	2+ periportal
4	3+	plasmócitos, eosinófilos, linfócitos, célula gigante	Intensa agressão inflamatória ductal	5/4	Proliferação ductal 2+	3+	3+ periportal septos

5	3+	linfócitos, células gigantes, muitos eosinófilos	Moderada agressão inflamatória ductal	2/3	Proliferação ductal 2+	3+	3+ periportal com septos
6	3+	células gigantes, poucos linfócitos e plasmócitos, muitos eosinófilos,	Moderada agressão inflamatória ductal	4/5	Proliferação ductal 1+	raros	3+ periportal com septos e esboço de nódulos
7	3+	eosinófilos, células gigantes, linfócitos, polimorfonucleares	Agressão inflamatória ductal alteração degenerativa do epitélio ductal,	2/4	Proliferação ductal 2+	3+	3+ periportal com septos, 1+ zona 3
8	1+	predomínio de eosinófilos, células gigantes, poucos linfócitos	Agressão inflamatória ductal	2/2	Proliferação ductal 1+	1+	1+ periportal
9	3+	predomínio de eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e células gigantes	Agressão inflamatória ductal	5/5	Proliferação ductal 2+	1+	2+ periportal, com septos
10	2+	plasmócitos, células gigantes, eosinófilos	Agressão inflamatória ductal leve	1/1	Proliferação ductal 1+	1+	Ausente

1+: leve; 2+: moderada; 3+: intensa; NA: não avaliado

Observamos que após o abandono e retomada de tratamento no paciente 1, havia presença de grande quantidade de fungos, sem fibrose e com alterações degenerativas do epitélio ductal. Nas duas biópsias seguintes, realizadas com intervalo relativamente pequeno, já se nota a progressão para fibrose. Há diminuição da quantidade de fungo devido ao tratamento. Na última biópsia, apesar da erradicação do *P.brasiliensis*, há fibrose com presença de septos. Essa fibrose importante é condizente com a clínica de hipertensão portal, esplenomegalia e hiperesplenismo.

Em resumo, os principais achados histológicos foram: reação inflamatória granulomatosa com células gigantes multinucleadas, células epitelioides, plasmócitos, linfócitos e, sobretudo, eosinófilos (figuras 33 e 34); fibrose de graus variados, com formação de septos e esboço de nódulos, predominantemente em região periportal;

alterações degenerativas do epitélio ductal e agressão inflamatória ductal (figura 35). A imunomarcção pelo CK7 e CK19 demonstrou proliferação ductal em todos os 12 casos, mesmo num deles em que não havia alterações histológicas na coloração em HE (figura 36). Ilustramos a seguir os principais achados histológicos.

Figura 32: Fungos com brotamentos e criptoesporulação (Grocott, 1000x)

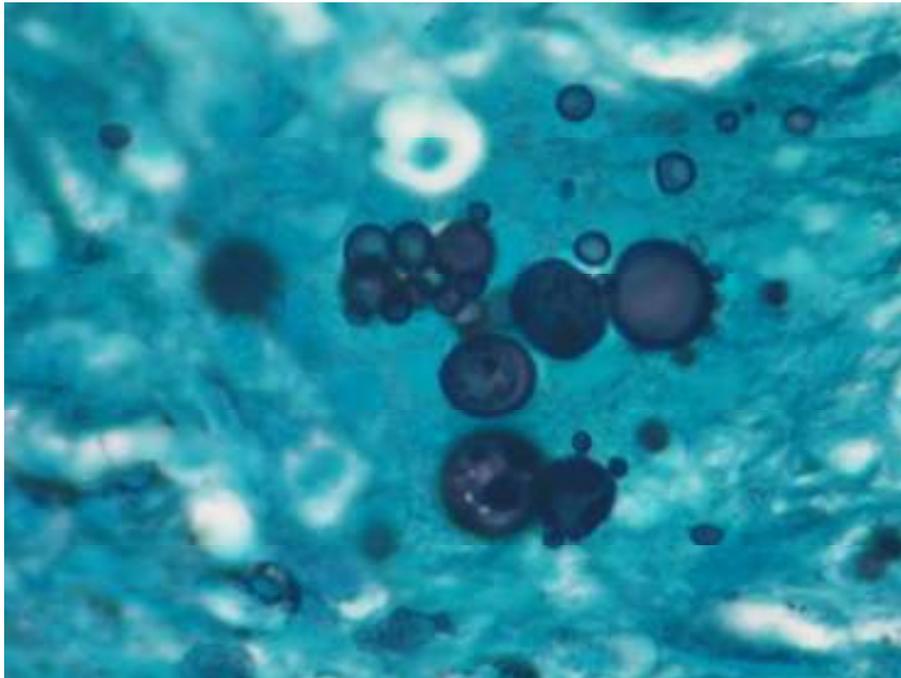
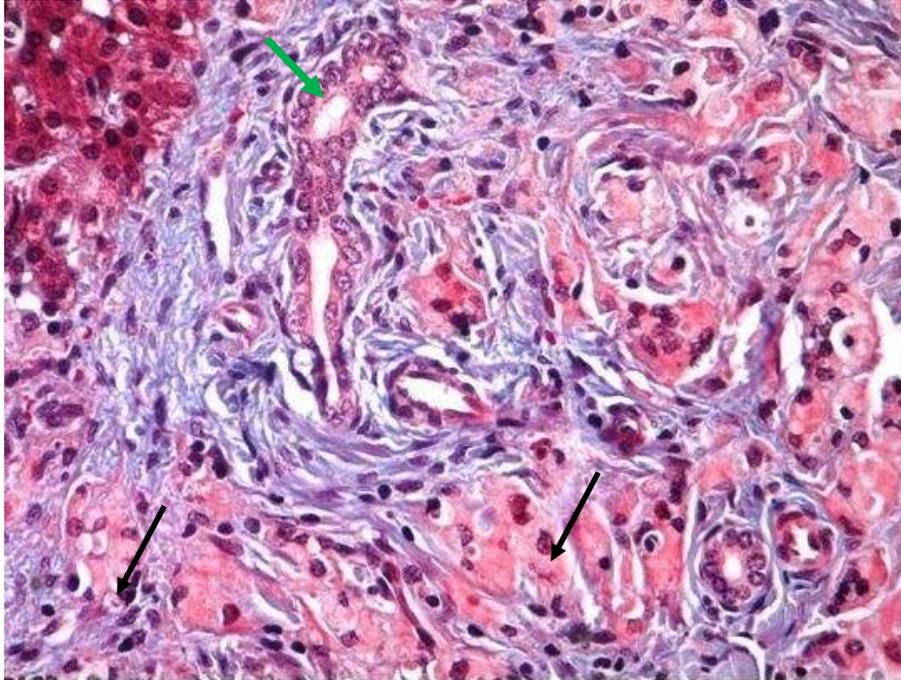
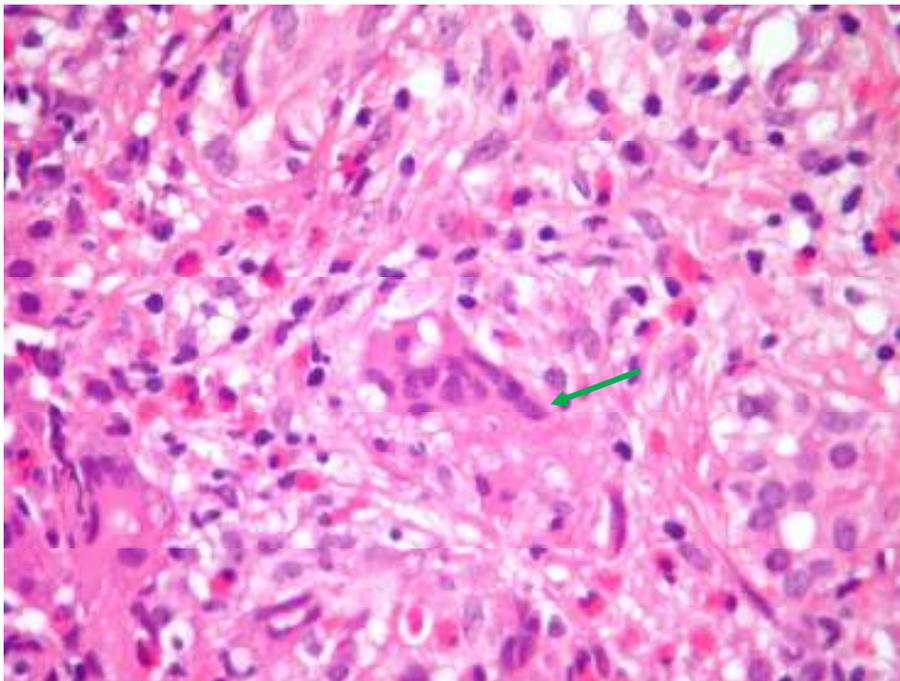


Figura 33: Reação granulomatosa (Tricrômio de Masson)



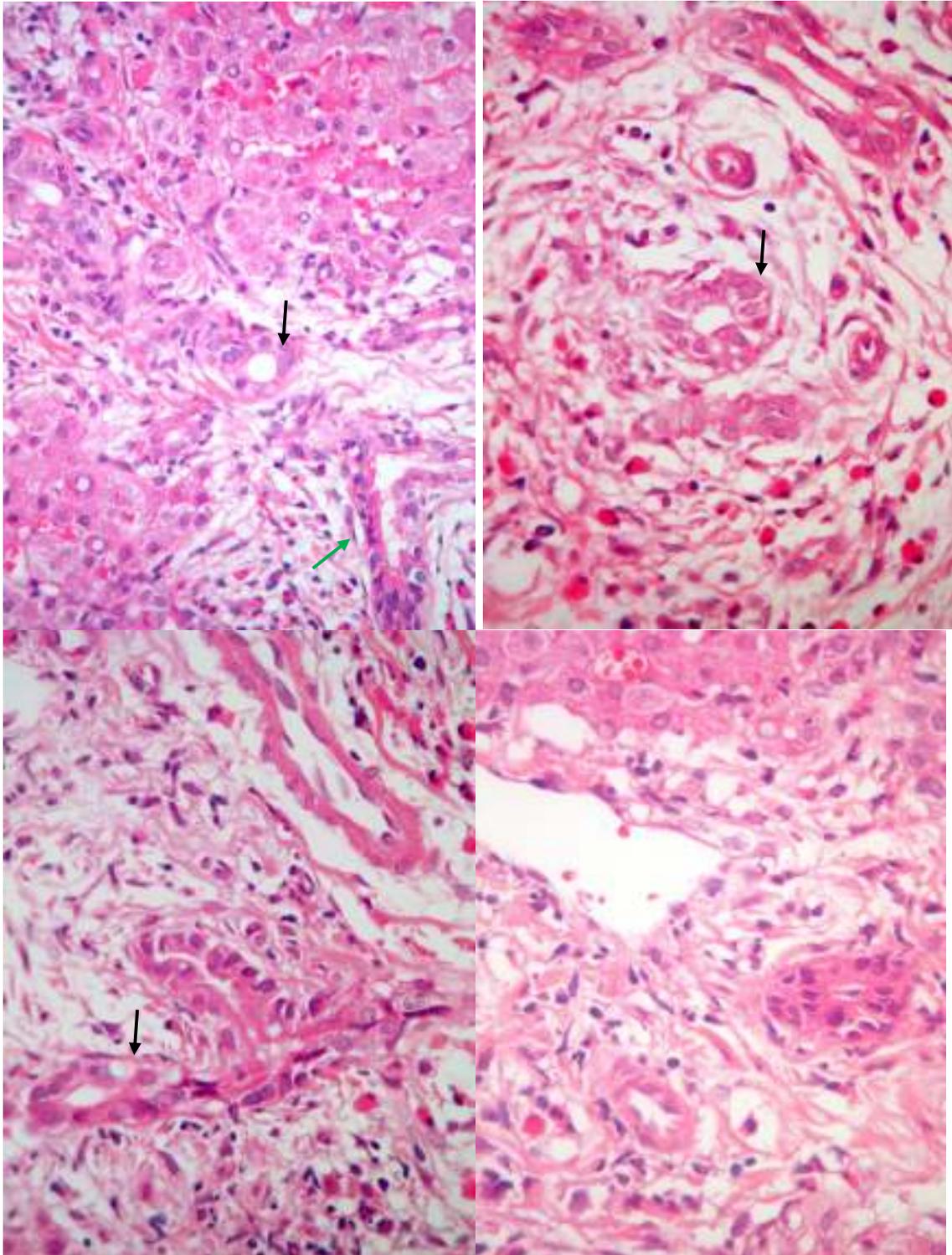
Legenda: Reação granulomatosa (notar fungos no interior de gigantócitos – setas pretas) com fibrose portal e compressão de ducto biliar (seta verde) (Tricrômio de Masson, 100x)

Figura 34: Infiltrado inflamatório portal



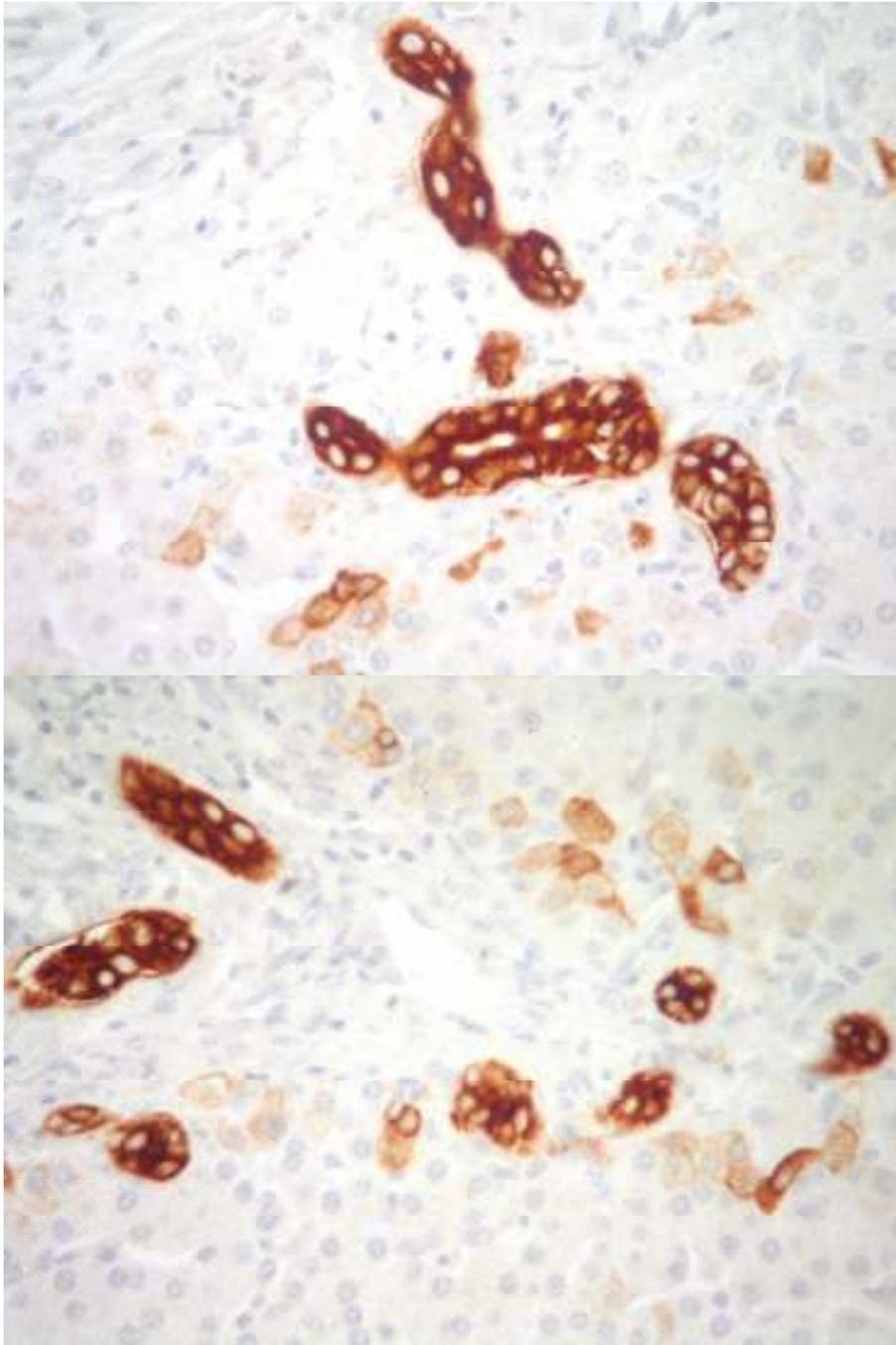
Legenda: Infiltrado inflamatório portal rico em eosinófilos e com célula gigante central (seta) (HE 400X)

Figura 35: Agressão ao epitélio ductal e alterações degenerativas ductais



Legenda: Reação inflamatória portal rica em eosinófilos com agressão ao epitélio ductal (seta verde) associada a fortes alterações degenerativas deste (setas pretas) (HE; A, B, C e D- 400X)

Figura 36: Imunohistoquímica



Legenda: Proliferação ductular (imunomarcção do epitélio ductal pelo CK7) (A-200X; B-400X)

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO – ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL

Encontramos na literatura algumas casuísticas pediátricas (16,18,19,20,21,23,37), de paracoccidiodomicose aguda/subaguda (8) e paracoccidiodomicose em todas as idades ou formas clínicas (5,14,28). Em nenhuma delas, houve número superior a 102 casos pediátricos.

A queixa principal mais frequente em nosso estudo foi linfonomegalia, seguida por febre e dor abdominal. Essas mesmas queixas foram também identificadas por outros autores de trabalhos de PCM em crianças e PCM aguda/sub-aguda ou juvenil (8,15,16).

As manifestações clínicas mais frequentes no presente estudo foram: linfonomegalia, emagrecimento e febre. Esses achados também são consistentes com outros estudos sobre paracoccidiodomicose em crianças e PCM aguda/subaguda (8,16,19,22).

Observamos diferença estatística para algumas variáveis clínicas na comparação entre pacientes com e sem acometimento hepático. Os pacientes com acometimento hepático apresentaram menor média de idade, maior porcentagem de desnutridos e maior frequência de queixas como emagrecimento, adinamia, anorexia e palidez. A apresentação clínica parece ser mais exuberante nos casos com acometimento hepático, havendo maior porcentagem de desnutridos e maior frequência de queixas como emagrecimento, adinamia, anorexia e palidez. Entretanto, isso não esteve associado a um menor tempo entre o início das queixas até o diagnóstico. A queixa frequente de palidez pode ser correlacionada ao achado em nosso estudo de menor média do valor de hemoglobina nos pacientes com acometimento hepático. Em estudo sobre mortalidade por paracoccidiodomicose, a desnutrição foi importante causa contribuinte da morte (38).

A maior proporção de pacientes com acometimento hepático que necessitou de outras drogas além do sulfametoxazol-trimetoprim pode indicar maior gravidade dos casos com envolvimento desse órgão.

Houve hepatomegalia em 31,4% dos 102 casos desse estudo. A descrição de hepatomegalia na paracoccidiodomicose varia de 41,6% a 71,1% tanto em estudos restritos a crianças e adolescentes como em estudos da forma aguda/subaguda da doença (8,16,19,22,23,31). Os mecanismos que podem levar à hepatomegalia são: colestase

associada ou não a hepatite granulomatosa, esteatose por desnutrição severa, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer (8).

A frequência de acometimento hepático encontrada no presente estudo (40,2%) está de acordo com estudos de necropsia (não restritos a pacientes pediátricos) em que a proporção de lesão hepática varia de 21% a 56,7% (27,29,30). A descrição da frequência de acometimento hepático em nosso estudo, baseada em critérios clínicos, é relevante ao considerarmos que essa é a maior casuística pediátrica de que temos notícia e também pelo fato da paracoccidiodomicose não ser doença de notificação compulsória, o que dificulta a obtenção de dados clínico-epidemiológicos.

A proporção de casos com icterícia (11,8% do total de casos) também se assemelhou a outros estudos, nos quais a icterícia ocorreu entre 4,1 a 25% da casuística (8,16,22,23).

Observou-se que o tempo entre o início da queixa até o diagnóstico teve mediana de 2 meses, entretanto houve demora de até 365 dias para o diagnóstico. Não houve diferença entre pacientes com e sem acometimento hepático. Esse tempo foi semelhante em outros estudos (8,16,19). O tempo prolongado até o diagnóstico pode levar ao agravamento do estado nutricional da criança (já que o emagrecimento é uma das queixas mais frequentes) e aumenta o risco de complicações ou seqüelas da doença. É possível que o fato da maioria dos pacientes ser procedente da zona urbana tenha contribuído para o atraso diagnóstico, já que os inquéritos epidemiológicos mostram maior prevalência da doença em zona rural. Entretanto, vem-se observando aumento de focos de infecção periurbano, com descrição de casos em área urbana sem antecedente de viagem a áreas endêmicas (5,6,7). Dessa forma, mesmo em região urbana, a paracoccidiodomicose deve ser lembrada no diagnóstico diferencial relativo à quadros de linfoma-símile, de osteomielite, de ascite e icterícia de etiologia a esclarecer.

A ultrassonografia abdominal foi realizada em 83% dos pacientes, tanto no grupo com acometimento hepático como no grupo sem esse comprometimento. Os achados mais frequentes foram linfonodomegalia, seguido de hepatomegalia, além de esplenomegalia. Na casuística de Barbosa (16) e Ferreira (8), menos da metade dos pacientes realizaram a ultrassonografia abdominal. Eles descrevem como achados linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia e um caso de dilatação de vias biliares (8,16). A ultrassonografia abdominal se constitui em importante método para investigação diagnóstica na PCM. Além de detectar linfonodos profundos, permite o estudo do

fígado e vias biliares, avaliando se há obstruções extrínsecas do colédoco, sinais de fibrose hepática, ascite e dimensão do calibre de vasos.

Quanto aos exames laboratoriais, encontramos anemia, eosinofilia, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia, assim como já demonstraram outros estudos (8,16,20). Somente 3 dos 41 pacientes com acometimento hepático não apresentaram anemia, o mesmo ocorrendo para hipergamaglobulinemia. Houve diferença estatística entre pacientes com e sem acometimento hepático quanto à contagem de linfócitos e plaquetas, valor de hemoglobina e de albumina à admissão. Observamos que há maior risco de acometimento hepático para valor de hemoglobina menor que 9,2g/dL (sensibilidade de 65,8%), contagem de linfócitos inferior à 2508/mm³ (sensibilidade de 70,7%) e valor de albumina menor que 3,05g/dL (sensibilidade de 82,1%). A associação dos pontos de corte de albumina e hemoglobina melhora a especificidade para 70,05%.

Os fatores que podem ser associados à anemia na PCM são a ação direta do *P. brasiliensis* na medula óssea, desnutrição protéico-calórica, perda de nutrientes por comprometimento intestinal e uso de anfotericina B por mielotoxicidade. Alguns autores assumem que a frequente associação entre PCM e parasitose intestinal pode contribuir para anemia (8). A maior porcentagem de desnutridos nos pacientes com acometimento hepático, com diferença estatística, pode estar relacionada à anemia mais intensa nesse grupo, já que nessa casuística houve associação entre desnutrição e valor mais baixo de hemoglobina (p=0,019). Há outros fatores que explicam a anemia na doença hepática crônica, como deficiência de folato, hiperesplenismo, hemodiluição, hemólise e sangramento de varizes esofágicas (39).

Quanto à contagem de linfócitos, há diferenças entre os autores. É descrita linfopenia, linfocitose ou contagem normal em diferentes porcentagens (8,16). Barbosa (16) relata que a linfocitose coincide com a melhora clínica. Em nosso estudo, observamos que na evolução, os pacientes sem acometimento hepático tem tendência à queda da contagem de linfócitos, ocorrendo o inverso nos pacientes com comprometimento hepático, sendo que ao final do sexto mês de evolução, esse grupo apresenta maior contagem de linfócitos, com diferença estatística. Como o acometimento hepático parece estar relacionado à pior apresentação e evolução clínica, é possível que o tipo de resposta imune associada a essa forma clínica determine uma contagem inicial menor de linfócitos.

Nos pacientes com comprometimento hepático, houve aumento predominante das enzimas canaliculares. Assim como em outros estudos, as elevações de transaminases são mais discretas e menos frequentes. Esses aumentos de transaminases podem ser devidos ao efeito lesivo da retenção biliar ou da ação direta do fungo, seus produtos e dos granulomas sobre o hepatócito. (8,20,40). Em estudo de Nogueira, sobre paracoccidiodomicose em crianças, as transaminases e bilirrubina direta normalizaram-se nas primeiras semanas de tratamento (40). Observamos que o aumento de GGT tem maior valor para inferir acometimento hepático do que a elevação de aminotransferases.

A frequência de elevação da FALC pode variar de acordo com o estudo de 20 a 61,9% dos casos (8,27). A FALC pode estar aumentada na PCM por colestase, lesões que ocupam espaço no parênquima hepático (granulomas) ou por comprometimento ósseo. Dado que a frequência desse último e da colestase não são elevadas, observamos que a frequência de comprometimento hepático é alta na forma juvenil da doença. Podemos confirmar esse dado também em nosso estudo (em que a FALC foi dosada em 52 pacientes no total, com ou sem acometimento hepático, estando elevada em 25).

Foi estatisticamente significativa a diferença do valor médio de albumina entre os pacientes sem e com acometimento hepático. Nos pacientes com diagnóstico de paracoccidiodomicose com acometimento hepático, os níveis séricos de albumina poderiam ser indicativos de disfunção hepática ou podem indicar o acometimento hepático como marcador de gravidade na doença. Essa hipótese pode ser reforçada pela manifestação clínica mais exuberante e pela associação com pior evolução. Outras possíveis causas e/ou agravantes da hipoalbuminemia são a linfangiectasia intestinal como complicação da doença (41) e a desnutrição, que nessa casuística, esteve associada a valor mais baixo de albumina ($p=0,005$).

Na evolução dos exames laboratoriais, a normalização de hemoglobina ocorre simultaneamente entre os pacientes sem e com acometimento hepático, enquanto essa evolução é mais lenta para albumina e gamaglobulina nos pacientes com acometimento hepático. Quanto à contagem de leucócitos e eosinófilos, essa normalização é possivelmente ainda mais tardia nesse grupo.

No presente estudo, todos os 6 óbitos ocorreram em pacientes com acometimento hepático. Nogueira (23) descreve 5/38 óbitos em pacientes pediátricos, todos os quais apresentavam ascite, descrita como indicador de pior prognóstico. Em nosso estudo apenas 1 paciente apresentava ascite. No estudo de Barbosa (16), houve 4 óbitos entre os 30 pacientes (ocorridos na década de 80). Em um deles, o exame direto

post-mortem demonstrou o fungo no fígado. Não há relato sobre o acometimento hepático nos outros óbitos. Ferreira (8) relata 4 casos de óbito entre seus 24 pacientes de PCM juvenil, sendo que 2 deles apresentavam icterícia. Boccalandro & Albuquerque (28) ao descreverem 10 casos de icterícia e comprometimento hepático por paracoccidioidomicose assinalam a alta gravidade dos casos, com linfonodomegalia intra-abdominal, agressão hepática ou obstrução de vias biliares extra-hepáticas. Seis desses pacientes evoluíram para óbito, todos antes da quarta década de vida (incluindo 1 caso de 4 anos de idade). Daher (31) descreve também a icterícia como sinal de mau prognóstico, apresentado casuística de 7 óbitos em 9 pacientes com icterícia. Em nosso estudo, 12 pacientes apresentaram icterícia (11,76% do total de pacientes e 29,2% dos pacientes com comprometimento hepático), sendo que 4 deles evoluíram para óbito. Entre as complicações ocorridas entre os pacientes com acometimento hepático, houve 3 casos de insuficiência hepática, sendo que 2 deles evoluíram para óbito (tabela 21).

Tabela 21: Correlação entre casos de óbito e acometimento hepático em diferentes estudos

Estudo	População	N	Óbitos	Achado	n
Nogueira (2006)	Pacientes pediátricos	38	5	ascite	5
Barbosa (1992)	Pacientes pediátricos	30	4	Fungo em tecido hepático	1
Ferreira (1993)	PCM juvenil	24	4	Icterícia	2
Boccalandro & Albuquerque (1960)	Casos de icterícia	10	6	Icterícia	6
Daher (1973)	Casos de icterícia	9	7	Icterícia	7
2011	Pacientes pediátricos	102	6	Icterícia Insuficiência hepática	4 2

Alta taxa de falha terapêutica anterior à década de 90, procura de atendimento médico com doença avançada, atraso no diagnóstico, tratamento irregular, monitoramento inefetivo durante o tratamento podem estar relacionados à causa dos óbitos (23). Nos casos que evoluíram para óbito no presente estudo, o tempo médio de

queixa entre a admissão e o diagnóstico variou de 21 a 120 dias, tendo apenas 1 dos casos tempo superior à média dos pacientes com acometimento hepático.

O acometimento hepático pode estar relacionado com pior prognóstico, visto que entre os 41 pacientes com esse comprometimento houve seis óbitos, enquanto não houve nenhum óbito entre os 61 pacientes controles. Não há muitas publicações sobre paracoccidiodomicose na faixa etária pediátrica e são ainda mais escassas as informações especificamente sobre o acometimento hepático. Embora o número de óbitos nesse grupo possa indicar pior prognóstico, o maior número de casos de desfecho letal se deu na década de 1980, quando o suporte de terapia intensiva para pacientes graves com acometimento de múltiplos órgãos ainda não contava com todos os recursos hoje disponíveis.

É possível que até 1995 só chegassem ao hospital terciário casos de maior gravidade, nos quais o acometimento hepático é mais frequente. Com a crescente experiência do serviço e maior suspeição do diagnóstico de paracoccidiodomicose, casos de menor gravidade passaram também a ser encaminhados, diminuindo a frequência de acometimento hepático entre os pacientes admitidos após 1995 (16/59). Embora a maior experiência e suspeição tenham permitido diagnóstico de casos menos graves, ainda não tiveram efeito na diminuição do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença.

DISCUSSÃO - HISTOLOGIA

Na última biópsia do paciente 1, a lâmina corada em hematoxilina-eosina não evidenciou alteração ductal, enquanto a imunohistoquímica demonstrou proliferação leve. Essa coloração é mais sensível para mostrar a reação ductular e pode evidenciar alterações ainda não visíveis com a hematoxilina-eosina. Em alguns casos, células positivas para CK7 com fenótipo hepatobiliar intermediário podem estar presentes em áreas periportais antes de uma reação ductular bem definida estar evidente (36). Nessa lâmina ainda, a imunomarcção com CK19 foi moderada e com CK7 foi intensa, algumas células fortemente coradas e outras mais fracamente. Considerando que a CK7 cora células ductais que delineiam o canal de Hering e que são provavelmente células hepáticas progenitoras, é possível que células menos intensamente coradas nessa lâmina possam representar células que estão iniciando a diferenciação em fenótipo biliar.

Chama a atenção nas biópsias realizadas o grau intenso de fibrose em pacientes que tinham história clínica de aproximadamente 1 mês e meio e cujo material foi obtido nos primeiros dias de tratamento (pacientes 6, 7 e 9). Teixeira et al (30) encontraram maior grau de fibrose em biópsias relacionadas ao estágio inicial da doença (fígado normal ou quase normal, apenas com infiltrado inflamatório crônico inespecífico nos espaços porta ou fígado com áreas extensas de necrose com infiltrado neutrofilico nos espaços-porta) do que em pacientes em que já não se achava granulomas ou necrose, mas apenas alargamento dos espaços-porta devido à fibrose. Esses autores acreditam que o tratamento ajuda a reduzir a gravidade da fibrose.

Nas lâminas dos pacientes 1 (segunda biópsia), 2, 3, 4, 5, 8, 9 e 10 observamos uma relação entre a quantidade de fungos e a intensidade da fibrose: quanto maior a quantidade de fungos, mais intensa é a fibrose. A fibrose periportal ocorre frequentemente associada à reação ductular. Nesse caso, ocorre produção de proteínas da matriz pelas células epiteliais biliares diretamente, ou por estimulação indireta à fibrogênese por produção de fatores que estimulam fibroblastos e miofibroblastos do espaço-porta, ou ainda por transição epitélio-mesênquima, em que as células ductais se transformam em fibroblastos. A fibrogênese e a transição epitélio-mesênquima são mediadas pelo TGF- β que é derivado das células biliares lesadas ou das células T que infiltram a área (36) A fibrose hepática não pode ser associada a nenhum mecanismo de hepatotoxicidade pelas drogas usadas no tratamento (42).

Observamos na biópsia do paciente 10, pequena quantidade de fungos, ausência de fibrose, com presença de agressão inflamatória ao epitélio ductal. Esse paciente apresentou elevação de enzimas canaliculares, que não pode ser explicado, portanto, por abundância de fungos agredindo o ducto biliar ou obstrução do fluxo biliar devida à fibrose. Ressaltamos esse fato para ilustrar a importância da agressão ductal por células inflamatórias na patogênese do acometimento hepático, demonstrado por elevação de FALC e GGT. Os casos 1 (segunda biópsia), 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 também apresentaram agressão ductal, associada à fibrose. Apenas na biópsia mais antiga não foi possível avaliar a presença de agressão ductal por células inflamatórias. As causas dessa agressão poderiam ser a expressão de algum antígeno pela célula ductal que levaria a uma reação cruzada com o *P. brasiliensis*, ou por infecção bacteriana associada. Teixeira et al (30) já descreveram dano ao ducto biliar na PCM. Os autores observaram proliferação ductal mais frequente no grupo de casos em que não havia formação de granuloma, mas havia necrose com infiltrado neutrofílico. Foi ainda observada proliferação ductal em casos com fibrose e infiltrado inflamatório inespecífico, sem granulomas ou parasitas. Entretanto, não foi possível estabelecer o mecanismo da injúria. Os autores sugerem a possibilidade de parasitismo intra-epitelial (o qual, porém, não foi observado no estudo) e descartam como causa as drogas usadas no tratamento assim como colestase extra-hepática. Não há descrição de proliferação ductal associada ao uso das drogas usadas no tratamento da PCM. Há descrição de injúria colestática por itraconazol. (42). A agressão ductal por células inflamatórias poderia ser o mecanismo de injúria ao epitélio biliar.

Já foi descrita necrose de hepatócitos em casos de PCM (16,30,32,33), mas não foi descrita agressão de células ductais biliares por células inflamatórias em nenhum desses estudos.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

O acometimento hepático é frequente nos pacientes pediátricos com paracoccidioidomicose.

O acometimento hepático está relacionado com a idade.

A hipoalbuminemia e a anemia são mais intensas em pacientes com acometimento hepático.

O aumento dos níveis de hemoglobina ocorre simultaneamente entre os pacientes sem e com acometimento hepático.

A normalização da albumina e gamaglobulina é mais lenta nos pacientes com acometimento hepático.

A normalização da contagem de leucócitos e eosinófilos é mais tardia nos pacientes com acometimento hepático.

O acometimento hepático está associado a maior risco de óbitos.

Pode-se utilizar ponto de corte de albumina (<3,05 g/dL) e hemoglobina (<9,2g/dL) para inferir acometimento hepático.

O mais importante achado histológico do acometimento hepático pelo *P. brasiliensis* é a agressão ao epitélio ductal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreira APV. Paracoccidiodomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. *Bol Epidemiol Paul.* 2008; 51(5):11-24.
2. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidiodomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev.* 1993; 6:89-117.
3. Londero AT. Epidemiologia. In: Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo A. *Paracoccidiodomicose (Blastomicose sul-americana).* São Paulo: Sarvier-Edusp; 1982. p. 85-90.
4. Coutinho ZF, Silva D, Lazera M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, Wanke B. Paracoccidiodomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saude Publica.* 2002; 18(5):1441-54.
5. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér SA, Papaiordanou PM, Goveia A, Camargo ZP. Endemic regions of paracoccidiodomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61(3):390-4.
6. Carneiro RC, Miranda BG, Camilo Neto C, Tsukumo MK, Fonseca, Mendonça JS. Juvenile paracoccidiodomycosis in urban area: report of two cases. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14(1):77-80.
7. Nogueira SA, Guedes AL, Wanke B ET AL. Osteomyelitis caused by *Paracoccidiodoides brasiliensis* in a child from the metropolitan area of Rio de Janeiro. *J Trop Ped.* 2001; 47:311-5.
8. Ferreira, MS. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da formação juvenil da paracoccidiodomicose. *Rev Pat Trop.* 1993; 22(2):267-406.
9. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Guidelines in paracoccidiodomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(3):297-310.
10. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon ML, Mota NGS. Paracoccidiodomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1987; 20:129-32.
11. Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidiodomycosis. *Mycopathol.* 2008; 165(4-5):209-21.
12. Ameen M, Talhari C, Talhari S. Advances in paracoccidiodomycosis. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(6):576-80.

13. Marques SA, Paracoccidioomycosis: epidemiological, clinical and treatment update. *An Bras Derm.* 2003;78(2):135-150.
14. Valle ACP. Tratamento da paracoccidioomycose: estudo retrospectivo de 500 casos. Análise clínica, laboratorial e epidemiológica. *An bras Derm.* 1992; 67:251-4.
15. Londero AT, GONÇALVES AJR, Terra GMF, Nogueira SA. Paracoccidioomycosis in Brazilian children. A critical review (1911-1994). *Arq Bras Med.* 1996; 70:197-203.
16. Barbosa, GL. Paracoccidioomycose na criança. *Rev Pat Trop.* 1992;21(2):269-383
17. Montenegro B. Blastomycosis. *Arq Soc Med Cir.* 1911;2:324-32.
18. Castro RM, Del Negro G. Particularidades clínicas da paracoccidioomycose na criança. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1976; 31:194-8.
19. Fonseca ERS, Pardal PPO, Severo LC. Paracoccidioomycose em crianças em Belém do Pará. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999; 32(1):31-3.
20. Hildebrand TM, Rosario Filho NA, Telles Filho FQ, Costa O, Miasaki N, Miyaki M. Paracoccidioomycose na criança: aspectos clínicos-laboratoriais em 25 casos. *J Ped.* 1967;63: 92-6.
21. Londero AT, MELO I S. Paracoccidioomycosis in childhood a critical review *Mycopathol.* 1983;82:49-55.
22. Londero AT, Gonçalves AJR, Cruz MLS, Rozembaum R, Cunha RQ, Machado ES Viera ARM, Carvalho FG, Braga MP, Azevedo ECL, Wanke B, Cruz MFF, Menezes JA. Paracoccidioomycose disseminada "infanto-juvenil" em adolescentes. Relato de quatro casos e revisão da literatura. *Arq Bras Med.* 1987;61:5-12.
23. Nogueira MGS, Andrade GMQ, Tonelli E. Clinical evolution of paracoccidioomycosis in 38 children and teenagers. *Mycopathol.* 2006;161:73-81.
24. Mowat AP. Doenças hepáticas em Pediatria. 2^a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1991. 451p
25. Escanhoela CAF. O fígado normal. In: Tommaso AMA, Porta G. *Manual de Hepatologia Pediátrica.* São Paulo: Editora Atheneu; 2009. P1-10
26. Guyton AC, Hall JE. O fígado como órgão. In: GUYTON AC, HALL JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 9^a Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.; 1997. p 799-804
27. Fiorillo, AM, Martinez R, Moraes CR. Lesões do aparelho digestivo. In: Del-Negro G Lacaz CS Fiorillo AM. *Paracoccidioomycose (Blastomycose sul-americana).* São Paulo: Sarvier – Editora da Universidade de São Paulo; 1982. p179-193.

28. Boccalandro I, Albuquerque FJM: Icterícia e comprometimento hepático na blastomicose sul-americana. A propósito de 10 casos. *Rev Paul Med.* 1960; 56: 350-366.
29. Franco MF, Montenegro MRG. Anatomia Patológica. In: Del-Negro G Lacaz CS Fiorillo AM. *Paracoccidioomicose (Blastomicose sul-americana)*. São Paulo: Sarvier-Edusp; 1982. p. 97-117
30. Teixeira F, Gayotto LC, Brito T. Morphological patterns of the liver in South American Blastomycosis. *Histopathol.* 1978; 2:231-37.
31. Daher RR, Vasconcelos WMP, Cardoso VM. Fígado e a blastomicose sul-americana. *J Bras Med.* 1973;**25**:83-90.
32. Raphael A, Campana AO, Waimann J. Coma hepático na blastomicose sul-americana. *Rev Ass Méd Bras.* 1964;10:151-4.
33. Brito T, Castro RM, Shiroma M. Biópsia hepática na blastomicose sul-americana. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1968;10:188-191.
34. Gomez, F. Desnutrición. *Bol mod Hosp inf.* 1946;3:543.
35. Tanner J, Whitehouse R. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity and weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51:170–9.
36. Bateman AC, Hübscher SG. Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies. *Histopathol.* 2010;56:415-25.
37. Terra GMF, Rios-Gonçalves AJ, Londero AT, Braga MP, Ouricuri AL, Mesquita CC, Marino JCA, Ervilha LM, Vieira ARM, Dekker-Macher S, Duarte DMA. *Paracoccidioomicose em crianças. Apresentação de casos.* *Arq Bras Med.* 1991;65:8-15
38. Santo AH. Tendência da mortalidade relacionada à paracoccidioomicose, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2005: estudo usando causas múltiplas de morte. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;23(5):313-23.
39. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4653-8.
40. Nogueira MGS, Andrade GMQ, Tonelli E, Diniz SN, Góes AM, Cisalpino PS. Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidioomicose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(5):478-83.
41. Troncon LE, Martinez R, Meneghelli UG, DE Oliveira RB, IAZIGI N. Protein-losing enteropathy in paracoccidioomycosis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1981;36:172-8.

42. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.1999. p589-637

APÊNDICES

APÊNDICE 1

FICHA DE COLETA DE DADOS DA PESQUISA “ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UM ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL E HISTOLÓGICO”

Nome:Sexo

HC:

Data de Nascimento

Procedência: Zona: () rural () urbana

Data de admissão na Unicamp

Dados clínicos:

Estado nutricional:.....

Queixa principal:

Duração (meses) da queixa principal relacionada com a doença:

Manifestações clínicas:

Linfonodomegalia () sim () não

Febre () sim () não

Emagrecimento () sim () não

Hepatomegalia () sim () não

Esplenomegalia () sim () não

Icterícia () sim () não

Outras queixas: especificar

.....

Órgãos e/ou sistemas acometidos pela doença:

Tecido linfóide () sim () não

Fígado () sim () não

Baço () sim () não

Outros:

Método diagnóstico: biópsia de linfonodo () Outros () Especificar:

.....

Dados laboratoriais iniciais:

AST

ALT

FA

GGT.....

Bilirrubina D

Albumina

Gamaglobulina.....

Alfa 1- Globulina:

Alfa 2 - Globulina:

Beta-Globulina:

Hemoglobina:

Leucócitos totais:

Linfócitos:

Eosinófilos:

Plaquetas:

Ultrassonografia inicial: laudo:

.....

Biópsia hepática : () sim () não
número e laudo:
Tratamento:.....

Dados laboratoriais após 1 mês de tratamento:

AST	ALT
FA	GGT.....
Bilirrubina D	
Albumina	Gamaglobulina.....
Alfa 1- Globulina:	Alfa 2 - Globulina:
Beta-Globulina:	
Hemoglobina:	Leucócitos totais:
Linfócitos:	Eosinófilos:
Plaquetas:	

Dados laboratoriais após 6 meses de tratamento:

AST	ALT
FA	GGT.....
Bilirrubina D	
Albumina	Gamaglobulina.....
Alfa 1- Globulina:	Alfa 2 - Globulina:
Beta-Globulina:	
Hemoglobina:	Leucócitos totais:
Linfócitos:	Eosinófilos:
Plaquetas:	

Evolução:

() Assintomático () Com sintomas () Complicações:.....

() Término de tratamento () Em tratamento

() Abandono de tratamento () Óbito

APÊNDICE 2

ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado a partir da recuperação de dados de prontuários de pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, retrospectivamente, porém houve inclusão de novos casos a partir de novembro de 2009. Esses pacientes incluídos foram abordados por um dos pesquisadores para preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido. Também, para esses pacientes, os dados para pesquisa foram obtidos no prontuário, referentes às informações clínicas, exames subsidiários e evolução. A pesquisa não determinou qualquer intervenção adicional nos pacientes, exceto as que fizeram parte como rotina de diagnóstico e evolução. Dessa forma, utilizou informações da condição clínica dos pacientes assistidos nesse hospital. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme consta no SISNEP (CAAE - 0493.0.146.000-07).

APÊNDICE 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto: PARACOCCIDIOIDOMICOSE HEPÁTICA EM PEDIATRIA:
UM ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL E HISTOLÓGICO**

- Pesquisadores: Giselle de Melo Braga, Prof. Dr Ricardo Mendes Pereira e Prof. Dr. Gabriel Hessel
- Paciente: _____ HC: _____
- idade: _____ Endereço: _____
- Nome do responsável: _____
- Grau de parentesco do responsável: _____ RG: _____

Eu,....., declaro por livre e espontânea vontade permitir a participação de

..... nesse estudo. Fui informado de que a paracoccidiodomicose é uma infecção por um fungo, que pode acometer vários órgãos, como o fígado, e que essa pesquisa poderá ajudar a entender melhor essa infecção em crianças e adolescentes. A biópsia do fígado será realizada quando o amarelo nos olhos persistir por mais que 3 meses após iniciar o tratamento ou quando a ultrassonografia mostrar dilatação dos canais do fígado ou mostrar que a doença no fígado já está crônica ou quando a proteína no sangue estiver baixa. O exame de biópsia é seguro com uma complicação rara de sangramento que ocorre em 1 caso de 1000 biópsias. Na situação de sangramento, é possível na maior parte das vezes resolver o problema sem necessitar de cirurgia. Estou ciente que os dados que estão no prontuário médico de meu (minha) filho (a) serão utilizados na pesquisa e concordo que os mesmos sejam apresentados em congressos e publicados, porém a identidade de cada paciente será mantida em absoluto sigilo. Receberei uma cópia desse documento com as assinaturas e a outra cópia ficará com o pesquisador responsável.

Recebi orientação que não receberei remuneração em troca da participação, que os dados serão mantidos em sigilo e que posso desistir no momento em que desejar, mesmo após a assinatura deste termo. E que a desistência não acarretará em alteração nos cuidados médicos e orientações que venho recebendo.

De acordo,

Responsável pelo participante: _____

Giselle de Melo Braga (Tel. 19 32567086) _____

Prof. Dr. Gabriel Hessel (Tel. 19 32960617) _____

Comitê de Ética em Pesquisa (Tel. 19 3521-8936).

Campinas,dede 20.....

APÊNDICE 4

DESCRIÇÃO DOS CASOS SUBMETIDOS À BIÓPSIA HEPÁTICA

Paciente 1

Sexo masculino, 7 anos, com queixa de linfonomegalia cervical há 5 meses com aumento progressivo. Com diagnóstico de toxoplasmose em outro serviço, foi iniciado, segundo a mãe, uso de sulfametoxazol- trimetoprim por 2 meses, com melhora do quadro. Após suspensão do tratamento, houve piora da linfonomegalia, associada a emagrecimento (perda de 8 kg em 1 mês e meio), inapetência e adinamia. Foi encaminhado ao centro de Oncologia Infantil, onde foi feito diagnóstico de paracoccidiodomicose através de biópsia de linfonodo. Voltou a usar sulfametoxazol-trimetoprim. Foi iniciado o acompanhamento no Ambulatório de Infectopediatria do HC - Unicamp. Apresentava linfonomegalia cervical, axilar e supraclavicular, além de massa palpável em abdome de 8 cm.

Tabela 22: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC e GGT a admissão, paciente 1

Hemoglobina (g/dl)	9,7
Leucócitos (mm ³)	13.200
Linfócitos (mm ³)	4.120
Eosinófilos (mm ³)	5370
Plaquetas (mm ³)	492000
Albumina (g/dL)	3.23
AST (UI)	59
ALT (UI)	64
FALC (UI)	3433
GGT (UI)	392

Após 3 meses de acompanhamento, houve perda de seguimento por 10 meses, quando o paciente foi internado com doença em atividade (lesões cutâneas em face e tórax há 30 dias, emagrecimento de 3kg em 15 dias, febre, tosse, icterícia, colúria,

hepatomegalia de 4cm e esplenomegalia de 18cm. Foi iniciado tratamento com sulfametoxazol- trimetoprim endovenoso. Apresentou reação alérgica a essa medicação no 9º dia de tratamento, sendo optado pelo uso de fluconazol endovenoso.

Tabela 23: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e BT após abandono de tratamento por 10 meses - paciente 1

Hemoglobina (g/dl)	9.0
Leucócitos (mm ³)	4060
Linfócitos (mm ³)	1050
Eosinófilos (mm ³)	1170
Plaquetas (mm ³)	258000
Albumina (g/dL)	2,7
AST (UI)	172
ALT (UI)	125
FALC (UI)	4128
GGT (UI)	591
BT (mg/dL)	2,7

Evoluiu com hepatopatia secundária à PCM e hipertensão portal. Foi submetido à biópsia hepática 23 dias após a internação por alteração de função hepática. Após 28 dias internado, foi optado pelo uso de anfotericina B, mantida por 10 dias. Realizou mielograma por pancitopenia, chegando-se à conclusão de que esta era secundária ao hiperesplenismo. O paciente recebeu alta após 1 mês e 7 dias internado, com prescrição de sulfametoxazol-trimetoprim.

Seis meses após a alta, mantinha seguimento regular, porém voltou a apresentar febre, icterícia, colúria, adinamia, hepatoesplenomegalia e neutropenia. Foi reinternado e fez uso de anfotericina B por 10 dias, quando então voltou a receber sulfametoxazol-trimetoprim. Devido à piora dos exames de lesão e função hepática, foi novamente submetido à biópsia hepática nos primeiros 10 dias da reinternação. No 17º dia de internação, realizou endoscopia digestiva alta, na qual não foram visualizadas varizes esofágicas. Devido ao hiperesplenismo, realizou esplenectomia no 43º dia de internação, tendo como intercorrência cirúrgica uma pancreatectomia parcial por lesão

contusa durante ligadura traumática de vasos. Durante o procedimento, foi realizada nova biópsia hepática. Recebeu alta após 53 dias internado com prescrição de com sulfametoxazol-trimetoprim.

Tabela 24: Resultado de hemograma, albumina, AST, FALC, GGT e RNI na segunda internação, paciente 1.

Hemoglobina (g/dl)	7,8
Leucócitos (mm ³)	2320
Linfócitos (mm ³)	1110
Eosinófilos (mm ³)	180
Plaquetas (mm ³)	174.000
Albumina (g/dL)	2,2
AST (UI)	154
FALC (UI)	4343
GGT (UI)	335
RNI	1,22

Em seguimento ambulatorial, após 11 dias, foi associado itraconazol via oral.

Tabela 25: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI após 21 dias da associação do itraconazol com sulfametoxazol-trimetoprim, paciente 1

Hemoglobina (g/dl)	10,6
Leucócitos (mm ³)	8610
Linfócitos (mm ³)	4560
Eosinófilos (mm ³)	1460
Plaquetas (mm ³)	729.000
Albumina (g/dL)	3,7
AST (UI)	398
ALT (U/I)	349
FALC (UI)	4537
GGT (UI)	607
RNI	1,06

Pela persistência de valores elevados de enzimas hepáticas, o paciente foi reinternado biópsia hepática. Foi suspenso o uso de itraconazol pela hipótese de hepatopatia medicamentosa com melhora dos exames. Foram excluídas hepatites virais e autoimune.

Tabela 26: Resultado AST, ALT, FALC, GGT após suspensão do itraconazol, paciente 1

AST (UI)	63
ALT (U/I)	86
FALC (UI)	1183
GGT (UI)	186

Após 3 anos de uso de sulfametoxazol- trimetoprim, foi concluído o tratamento. O paciente ainda foi acompanhado ambulatorialmente por mais um ano e meio.

Tabela 27: Resultado AST, ALT, FALC, GGT na alta ambulatorial, paciente 1

AST (UI)	60
ALT (U/I)	44
FALC (UI)	239
GGT (UI)	54

Paciente 2

O fragmento de tecido hepático obtido por necropsia data de 1985. Por ser antigo, o material não permitiu adequada avaliação para contagem de espaços porta tampouco a realização de imunohistoquímica.

Paciente 3

Masculino, 6 anos, encaminhado ao centro de Oncologia infantil com história de um mês de aumento de volume abdominal e testicular, palidez e febre intermitente. Apresentava hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia e exantema macular difuso ao exame físico. Apresentava anemia, leucocitose e eosinofilia. No ultrassonografia de abdome, constava hepatoesplenomegalia, presença de linfonodos em hilo hepático e

ascite. Foi realizado mielograma, no qual foram visualizados fungos. Veio encaminhado para nosso serviço para internação e tratamento (sulfametoxazol-trimetoprim endovenoso).

Tabela 28: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 3.

Hemoglobina (g/dl)	6,8
Leucócitos (mm ³)	6.000
Eosinófilos (mm ³)	1200
Plaquetas (mm ³)	102000
Albumina (g/dL)	2,2
AST (UI)	7
ALT (U/I)	27
FALC (UI)	492
GGT (UI)	116
RNI	1,7

No sétimo dia de internação, devido à manutenção da febre e do mau estado geral, foi optado por associar anfotericina ao tratamento. Paciente manteve febre e anemia mesmo com a associação, sendo então substituída a anfotericina por cetoconazol. Porém, após 3 dias, devido a quadro persistente de distúrbio metabólico com hipercalcemia e hipocalemia, optou-se por tratamento apenas com anfotericina. A investigação desse distúrbio levou ao diagnóstico de nefropatia parenquimatosa com nefrocalcinose e nefrolitíase. O tratamento foi novamente alterado no 41º dia de internação, com suspensão da anfotericina por suspeita de mielotoxicidade, sendo reiniciado o cetoconazol. Após um dia, devido à febre prolongada em vigência de tratamento, sem foco evidente, além de novo mielograma (normal), foi realizada biópsia hepática. Pela presença de fungos no tecido hepático, a febre foi atribuída à atividade da doença micótica. No 59º dia de internação, a cultura de lavado gástrico colhida previamente positivou para *Mycobacterium tuberculosis*, sendo indicado o esquema tríplex. No 70º dia de internação, após 45 dias de anfotericina, foi iniciado sulfametoxazol-trimetoprim via oral. Após 79 dias de internação recebeu alta hospitalar.

Recebeu esquema tríplice por 6 meses e após 1 ano de tratamento com sulfametoxazol e trimetoprim, teve recaída. Foi novamente internado com quadro de febre há 15 dias, linfonomegalia cervical e axilar, além de massa palpável em abdome. Após 10 dias de tratamento com sulfametoxazol e trimetoprim endovenoso, recebeu alta. Completou 2 anos de tratamento após a recaída. Fez seguimento por mais 3 anos, sempre assintomático.

Paciente 4

Menino, 9 anos, com febre há 4 meses, icterícia há 2 meses. Referia ainda perda de 3 kg. No exame físico apresentava linfonomegalia generalizada, fígado a 10cm do RCD e baço 10 cm. Foi encaminhado para investigação no Centro de Oncologia Infantil, onde foi realizada biópsia hepática, a qual demonstrou a presença do *P. brasiliensis*. O paciente foi transferido para o nosso serviço, para internação e tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim endovenoso.

Tabela 29: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e BD a admissão - paciente 4

Hemoglobina (g/dl)	7,8
Leucócitos (mm ³)	22480
Eosinófilos (mm ³)	2697
Plaquetas (mm ³)	399.000
Albumina (g/dL)	1,77
AST (UI)	94
ALT (U/I)	54
FALC (UI)	2895
GGT (UI)	267
BD	6,3

O ultrassonografia demonstrou hepatopatia crônica, esplenomegalia e linfonomegalia abdominal.

Paciente recebeu alta após 15 dias de internação para seguimento ambulatorial

Internou 8 meses depois por persistência da alteração das enzimas hepáticas, mas na ocasião da internação as enzimas já haviam normalizado.

O tratamento foi suspenso com 21 meses. O paciente recebeu alta assintomático após quase 4 anos de seguimento.

Paciente 5

Feminino, 9 anos, apresentava dor em membros, palidez e febre há 7 meses. Relatava ainda surgimento de linfonodomegalia inguinal há 4 meses. Foi encaminhada ao Centro de Oncologia infantil para diagnóstico. No exame físico, notada hepatomegalia. O ultrassonografia abdominal e tomografia de abdome demonstraram linfonodomegalia. Foi submetida à videolaparoscopia com realização de biópsia hepática e de linfonodos abdominais, confirmando o diagnóstico de PCM. A paciente evoluiu com quadro de pneumonia e foi encaminhada para o HC- Unicamp para tratamento. Realizou tomografia de tórax que mostrou consolidações sem linfonodomegalia hilar. Realizou ainda radiografia de tíbia e fêmur, que constataram lesões líticas. Foi iniciado tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim endovenoso.

Tabela 30: Resultado de hemograma, albumina, AST, ALT, FALC, GGT e BD a admissão - paciente 5.

Hemoglobina (g/dl)	7,6
Leucócitos (mm ³)	18820
Eosinófilos (mm ³)	1129
Plaquetas (mm ³)	714000
Albumina (g/dL)	1,92
AST (UI)	95
ALT (U/I)	31
FALC (UI)	233
GGT (UI)	89

No 16º dia de tratamento, passou a receber tratamento via oral. Recebeu alta hospitalar no dia seguinte.

Completo dois anos de tratamento e após permaneceu sem complicações associadas à doença nos dois anos que se seguiram.

Paciente 6

Adolescente de 12 anos, masculino, foi internado para investigação de quadro de linfonodomegalia cervical há 40 dias, acompanhada de febre, dor abdominal, emagrecimento (6kg). Apresentava ao exame, esplenomegalia de 3cm abaixo do rebordo costal esquerdo, hepatomegalia de 2cm abaixo do rebordo costal direito, com bordas finas e superfície lisa, linfonodomegalia cervical, lesões papulosas em tronco e cabeça.

Tabela 31: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 6.

Hemoglobina (g/dl)	9,9
Leucócitos (mm ³)	3840
Eosinófilos (mm ³)	4400
Plaquetas (mm ³)	542.000
Albumina (g/dL)	2,49
Gamaglobulina (g/dL)	4,69
AST (UI)	65
ALT (U/I)	71
FALC (UI)	493
GGT (UI)	489
RNI	1,06

A ultrassonografia abdominal mostrou linfonodomegalia abdominal difusa, hepatomegalia e alteração de textura de fígado, baço e pâncreas. O diagnóstico foi feito pelo encontro do fungo em biópsia de pele. O tratamento foi iniciado com fluconazol. No segundo dia de uso da medicação, foi submetido à biópsia hepática para complementação diagnóstica. Recebeu alta no oitavo dia de tratamento com prescrição de sulfametoxazol-trimetoprim por via oral. Após o terceiro mês de tratamento, houve perda de seguimento.

Paciente 7

Sexo masculino, 12 anos, foi encaminhado ao nosso serviço para investigação de quadro de febre há 1 mês e meio, lesões pápulo-vesiculares e adinamia. Apresentava linfonomegalia cervical e supraclavicular esquerda, hepatomegalia de 6cm abaixo de rebordo costal direito e lesões cutâneas eritemato-papulosas. A biópsia de pele deu o diagnóstico de paracoccidioidomicose.

Tabela 32: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 7.

Hemoglobina (g/dl)	10,3
Leucócitos (mm ³)	14130
Eosinófilos (mm ³)	5200
Plaquetas (mm ³)	328.000
Albumina (g/dL)	2,57
Gamaglobulina (g/dL)	3,75
AST (UI)	87
ALT (U/I)	93
FALC (UI)	999
GGT (UI)	259
RNI	1,29

A ultrassonografia demonstrou hepatomegalia com linfonodomegalia em hilo hepático e esplênico, e peripancreática.

O tratamento foi realizado com sulfametoxazol-trimetoprim endovenoso. A biópsia hepática foi realizada no quinto dia de tratamento e no oitavo teve alta para tratamento ambulatorial, por via oral. A febre cessou após 2 semanas de tratamento e retornou após o primeiro mês, acompanhada de dor abdominal. O paciente foi internado novamente por 2 semanas, com administração endovenosa da mesma medicação, com melhora dos sintomas. Realiza segmento clínico sem novas recaídas.

Paciente 8

Paciente de 13 anos, masculino, com história de linfonodomegalia cervical e emagrecimento de 6 kg há 2 meses, além de febre há 3 semanas. Foi encaminhado ao hospital de referência em Oncologia Infantil, tendo sido realizada a biópsia de linfonodo que mostrou a presença de *Paracoccidioides brasiliensis*. Apresentava, ao exame físico, mucosas descoradas, aumento de linfonodos das cadeias cervical, submandibular, inguinal e axilar. O ultrassonografia abdominal mostrava hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia peripancreática e no espaço porto-cava.

Tabela 33: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 8.

Hemoglobina (g/dl)	7,9
Leucócitos (mm ³)	27830
Eosinófilos (mm ³)	9680
Plaquetas (mm ³)	603000
Albumina (g/dL)	2,03
Gamaglobulina (g/dL)	4,89
AST (UI)	26
ALT (U/I)	25
FALC (UI)	684
GGT (UI)	352
RNI	1,23

Foi internado para início de tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim endovenoso. Na internação, foi constatada hipercalcemia secundária com deterioração da função renal (creatinina de 1,95). No 13º dia de tratamento, com melhora da função renal e da hipercalcemia, foi submetido à biópsia hepática. No 28º dia de tratamento foi iniciado itraconazol via oral para facilitar adesão da família ao tratamento. Recebeu alta após 34 dias de internação. Está em acompanhamento regular, com melhora clínica.

Paciente 9

Menina de 7 anos, com queixa de febre há 2 meses, principalmente no período noturno, com presença de lesões cutâneas, emagrecimento (6kg), fraqueza e tosse. Ao exame físico, foram observadas lesões cutâneas avermelhadas difusamente, linfonodomegalia cervical, submandibular, axilar, inguinal e pré-auricular. Foi internado para investigação de síndrome linfoproliferativa.

Tabela 34: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 9.

Hemoglobina (g/dl)	8,2
Leucócitos (mm ³)	13.000
Eosinófilos (mm ³)	2360
Plaquetas (mm ³)	459.000
Albumina (g/dL)	2,17
Gamaglobulina (g/dL)	3,02
AST (UI)	29
ALT (U/I)	23
FALC (UI)	497
GGT (UI)	173
RNI	1,16

O ultrassonografia abdominal demonstrou linfonodomegalia em hilo hepático, esplênico e peripancreático. Em tomografia de tórax, abdome e pelve, foi confirmada a linfonomegalia difusa, incluindo cadeia mediastinal e abdominal. O diagnóstico foi feito através da biópsia de linfonodo axilar esquerdo, com visualização de *Paracoccidioides brasiliensis*. A paciente foi internada para receber sulfametoxazol-trimetoprim endovenoso. No terceiro dia de tratamento foi realizada biópsia hepática para complementação diagnóstica. Teve alta após 1 semana para continuação do tratamento por via oral. Continua em tratamento, com boa evolução.

Paciente 10

Menino de 5 anos, com dor abdominal há 1 ano, com piora há 20 dias, com despertar noturno. Foi notado ao exame físico, massa palpável em flanco direito até 7 cm do rebordo costal, ultrapassando 3 cm da linha média. Na cidade de origem, foi realizada tomografia de abdome, cujo laudo não é bem documentado no prontuário. Sob hipótese de tumor hepático, foi encaminhado ao hospital de referência em Oncologia pediátrica. Foi submetido à laparotomia, com visualização de múltiplas lesões em superfície hepática, de aspecto esbranquiçado, presentes também em todo peritônio e omento. Em biópsia de linfonodo abdominal, identificou-se o fungo *Paracoccidioides brasiliensis*. Veio encaminhado para o HC-Unicamp para o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim endovenoso. A biópsia hepática foi realizada no sétimo dia de tratamento.

Tabela 35: Resultado de hemograma, albumina, gamaglobulina, AST, ALT, FALC, GGT e RNI a admissão - paciente 10.

Hemoglobina (g/dl)	9,0
Leucócitos (mm ³)	23590
Eosinófilos (mm ³)	1880
Plaquetas (mm ³)	741.000
Albumina (g/dL)	2,16
Gamaglobulina (g/dL)	2,53
AST (UI)	27
ALT (U/I)	11
FALC (UI)	460
GGT (UI)	661
RNI	1,13

O paciente teve alta no oitavo dia de tratamento com medicação oral. Teve boa evolução, com perda de seguimento após o quinto mês de tratamento.