

EDITORIAL

PARACOCCIDIOIDOMICOSE - DOENÇA DO SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR

A paracoccidiodomicose (PCM) é a micose sistêmica mais importante no Brasil, pela sua relativa, elevada incidência, gravidade, maneira espectral de evoluir, quase sempre fatal nos casos agudos e crônicos não tratados, adequadamente, e pela dificuldade em se conceituar a sua cura^{2,10}.

Após a inoculação do *P. brasiliensis* (Pb) no homem pode resultar infecção, com cura completa pela destruição do fungo em formação de escara e desenvolvimento de Reação de Hipersensibilidade Tardia [Intradermo Reação (IDR +)]³; doença assintomática subclínica e doença sintomática^{3,4,6,13}.

A PCM clinicamente se apresenta, na fase de doença sintomática sob duas subfases bem distintas:

1. Subfase de doença sintomática disseminada aguda do jovem, que se configura como uma verdadeira reticulite com intenso comprometimento do Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM)¹⁸ e que mimetiza as doenças incluídas como de participação obrigatória do SFM, sejam as de origem inflamatórias, neoplásicas, de armazenamento, ou por falha de degranulação fagocitária devido a deficiências enzimáticas, tais como^{5, 14}: a. doenças que cursam com hipergamaglobulinemia do tipo policlonal, cujo padrão reflete uma resposta sustentada pela estimulação antigênica prolongada; b. doenças genéticas com alteração da fagocitose por deficiência de digestão, como a forma clássica da doença granulomatosa crônica (DGC), cuja sintomatologia se caracteriza por história de infecções recorrentes e pela presença de lesões granulomatosas nos linfonodos cervicais, pele, pulmões e ossos em meninos, ou de suas variantes como a síndrome de Job, cuja sintomatologia é a mesma acompanhada de hipergamaglobulinemia, principalmente, IgE em meninas; c. doenças linfoproliferativas que cursam patologicamente, com lesões linfgranulomatosas com severa depressão da imunidade celular e com intenso ou variável aumento de imunoglobulinas como a doença de Hodgkin e a sarcoidose.

PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS - A DISEASE OF THE PHAGOCYtic MONONUCLEAR SYSTEM

Paracoccidiodomycosis (PCM) is the most important systemic mycosis in Brazil due to its relative high incidence, severity, spectral evolution, and almost always fatal outcome in untreated acute and subacute forms there are difficulties in establishing parameters of cure^{2,10}.

After effective fungal (Pb) efficient inoculation infection may occur: with complete cure (fungal destruction and formation of sterile scars) fungal reproduction is followed by a positive immune specific response to intradermal paracoccidoidin³; and subclinical asymptomatic disease or symptomatic disease^{3,4,6,13}.

PCM is a granulomatous chronic mycosis that shows two different clinical subphases in its symptomatic disease phase:

1. Acute or subacute disseminated subphase juvenile type, is a true reticulosis with intensive participation of Mononuclear Phagocytic System (M.F.S.)¹⁸, resembling diseases in which there is habitual participation of MFS, such as inflammatory process and neoplastic processes storage disorders and inherited diseases in which the bactericidal activity of monocytes is defective^{5,14}. Examples are: a. diseases presenting an elevated polyclonal hipergammaglobulinemia due to prolonged antibody stimulation by antigen; b. genetic disease with disorders of phagocytic cells with a marked deficiency of vacuolisation and lysosome lysis (degranulation). One example is the classic form of the Chronic Granulomatous Disease (C.G.D.) of childhood; an inherited disorder characterized by a history of recurrent infections and septic granulomatous lesions in the cervical lymph nodes, skin, lungs and bones in male children variants like Job's syndrome have the same characteristics in clinical pictures associated with a hyperimmunoglobulinemia of the IgE type; c. lymphoproliferative diseases that presents as lymphogranulomatous lesions, associated with severe deficiency of celular immunity and variable rates of immunoglobulins, such as those found in Hodgkin's disease and sarcoidosis.

2. A subfase de doença sintomática disseminada crônica do adulto, que se caracteriza pelo seu espectro evolutivo, com períodos de aparentes curas, seguidas de recorrência. Nela há comprometimento, principalmente, do tegumento (pele e mucosa orofaríngea), linfonodos periféricos e profundos e dos pulmões, víscera aparentemente, mais comprometida. Essa forma da doença é apanágio do adulto e do velho, e apresenta-se como disseminada crônica com intenso comprometimento do SFM, simulando a doença inflamatória granulomatosa crônica mais comum a tuberculose pulmonar (TB), com a qual se confunde clinicamente, às vezes anatomopatologicamente; como a TB, é causa comum da síndrome de Addison e da síndrome de Chron; *simula* doenças que cursam com fibrose pulmonar como as alveolites fibrosantes, fibrose pulmonar intersticial difusa, síndrome de Hamman-Rich; fibrose familiar com hipergamaglobulinemia; e outras doenças como silicose, doenças do colágeno; ou doenças por agentes oportunistas: outros fungos, vírus, protozoários; por condições imunológicas predisponentes como as doenças malignas, leucemias e desordens linfoproliferativas ou agentes imunossupressores^{2 10 13 15}.

A subfase de doença sintomática disseminada aguda do jovem (forma disseminada aguda ou subaguda) é rara e resulta de inoculação eficaz em crianças (pré-púbere, púbere ou adolescente) que evolui para doença sintomática primária com reticulite aguda; **a subfase de doença crônica disseminada sintomática do adulto (forma disseminada crônica)** é a forma clínica mais comum, e resulta de uma reinoculação endógena através do(s) foco(s) reativado(s) de uma fase pré-clínica - doença assintomática críptica ou quiescente dependente de cura incompleta, parcial, com fungos precocemente bloqueados mas que permanecem viáveis naqueles focos (parênquimatosos, satélites ou metastáticos), quase sempre, por longo período de latência, três a quatro décadas, desde a fase de inoculação ocorrida na criança^{4 6}.

Há evidências, baseadas na evolução clínica da PCM, em estudos experimentais da doença e de outras doenças granulomatosas crônicas como a hanseníase e leishmaniose visceral, que o fator mais importante bloqueador do crescimento dos agentes responsáveis, é de início a imunidade natural, representada principalmente, pelos monócitos,

2. Chronic disseminated disease subphase adult type is the most common PCM form. This form has a cyclic course with multiple relapses. The lungs are the principal affected organ: on the other hand mucocutaneous lesions and phagocytic mononuclear system are often involved. It resembles most common granulomatous chronic disease - the pulmonary tuberculosis (Tb). PCM is also responsible for Addison's and Chron's syndromes; it can simulate diseases which causes pulmonary fibrosis, such as: fibrosing alveolites, diffuse interstitial pulmonary fibrosis, Hamman-Rich syndrome; familial associated with hypergamaglobulin and other diseases, such as; silicosis, collagen vascular disease and opportunistic pulmonary infections (other fungi, virus, protozoa) primary, or by predisposing immunologic conditions, such as leukemia and lymphoproliferative disorder, malignancy, and immunosuppressive agents^{2 10 13 15}.

The juvenile disseminated acute or subacute subphase form is very rare. It occurs after an effective inoculation with tendency to disseminate without latency, which is observed in childhood and adolescence and develops as acute reticulite. The adult symptomatic chronic disease is due to an endogenous reinoculation by reactivation of foci from a pre clinical phase - Assymptomatic, cryptic or quiescent disease, resulting from an incomplete cure with fungi precociously blocked by inflammation reparatory process, that remain viable in these foci (parenchimal, satellitis or metastatic), often by a long latence period of time, three or four decades since effective inoculation^{4 6}.

There are evidences, based in clinical PCM's evolution in experimental studies of PCM and of the other chronic granulomatous diseases such as hanseniasis and visceral leishmaniasis which suggest the importance of the natural immunity in the control of their ethiologic parasites growth. If the fungi survive the natural barriers they have to face the immunological response which in terms of its pathogenesis, the capital point is a complex immunological disorder, beginning, probably, with an acquired incapacity of fungi digestion by PMNs and macrophages, that is recurrent during disease course with variable intensity, followed by an striking elevation of specific antibodies and depletion of cellular immunity.

The incidence of according to the sex is

macrófagos e polimorfonucleares (fagócitos), que quando vencidos induzem a uma evolução da doença em que há comprometimento do sistema imuno-específico que culmina sempre na incapacidade da fagocitose, principalmente, da digestão intracelular e se acompanha de comprometimento da imunidade celular e de gamopatia policlonal.

A incidência da doença em relação ao sexo, elevada no masculino na média de 1 mulher:15 homens no Brasil, enquanto que na puberdade é de 1:1, insinua haver proteção na mulher, na sua fase de reprodução, graças aos hormônios esteróides que potencializam a capacidade fungicida de seus fagócitos o que é evidência clínica do importante papel desempenhado pelos macrófagos e polimorfonucleares na PCM. Trabalhos sobre imunoestimulação experimental em hamster, inoculados com Pb têm demonstrado bons resultados com o levamisol ou fator de transferência^{12,18}. A experimentação terapêutica com a glucana (B-1,3 poliglicose) na PCM confirma o seu papel imunoestimulador já observado em outras doenças. Meira de 1985 a 1988 fez uma observação num grupo de 18 pacientes com PCM, do qual selecionou os 10 mais graves para o emprego da glucana, os 8 restantes se constituíram no grupo **testemunha**, ambos foram controlados do ponto de vista clínico e laboratorial (principalmente imunológico). No grupo glucana que recebeu a dose de 10 mg por via parenteral (IM, SC ou IV) em aplicações semanais, por 30 dias e a seguir mensais durante um ano, os doentes apresentaram melhor desempenho, houve apenas uma reativação de um doente contra 5 do grupo controle, melhor desempenho da imunidade celular; apreciável queda dos títulos de anticorpos e significativo aumento do nível de TNF durante o tratamento. Aparentemente, há ativação de monócitos e liberação de IL-1 e IL-6, TNF, fator quimiotático estimulante, além de aumentar a fagocitose dos PMNs e macrófagos¹¹.

Em investigação clínica de pacientes com PCM, Gohman-Yahr e col⁷ baseados na hipótese de que em certas afecções existe uma deficiência específica da capacidade digestiva dos fagócitos (em sua totalidade ou em algumas subpopulações) frente a um agente causal dado, verificou que na PCM existe uma boa correlação entre a capacidade digestiva dos fagócitos broncoalveolares, capacidade quimiotática dos macrófagos, a citologia do exsudato,

higher in men with ratio of 1:15. However before puberty the ratio is 1:1. This fact supports the prediction of women protection by steroids hormones, by phagocytes stimulation.

Experimental reports about immune stimulation with levamisol or transference factors in hamster inoculated with *P. brasiliensis* relate beneficial results^{12,18}. The experimental treatment with glucana (B-1,3 polyglycosis) in PCM has proved its immunestimulator role, which already observed in other diseases. From 1985 to 1988 Meira¹¹ studied 18 PCM's patients: 10 patients with clinical severe form (glucana group) received weekly doses of 10 mg of glucana by parenteral route (IV, SC, IM) during the first month and then monthly doses during one year, associated with chemotherapy (initially amphotericin B or ketoconazol and maintained with sulfametoxazol + thrimetoprim), the other 8 patients (control group) received only chemotherapy. The first group had best results with 1 reactivation where as 5 were observe in the control group. A best performance cellular immunity, performance and a great decrease of antibodies titles and a significative indice of TNF during treatment. These data confirm immunestimulant action of glucana. Aparently there is activation of monocytes with liberation of IL-1, IL-6 and TNF, chemotatic factors for macrophages, and stimulon of macrophages to become more toxic to Pb.

Gohman-Yhar et al⁷ based in the hypothesis that some cases have a specific defficiency of phagocytic capacity (total or only of some subsets) towards a pathologic agent, verified that in PCM there is a good correlation between the digestive capacity of bronchoalveolar phagocytes, chemiotatic capacity of the macrophages, exsudate cytology, immune response mediated by cells (by intradermo reactions IR) and the clinical evolution of the PCM. In summary, in patients with bad prognostic, the exsudate has a elevated percent of PMNs, the macrophages and neutrophils do not digest the *P. brasiliensis* there is a bad migration of macrophages and the response of delayed hypersensitivity is negative. In the cases of good prognostic the inverse situation is observed. There is a gradation of the functional level of macrophages in direct proportion with clinical evolution.

a resposta imune mediadas por células (estimada pela IDR) com a evolução clínica. Em suma em casos de mal prognóstico, o exsudato contém uma elevada percentagem de neutrófilos, os macrófagos e os neutrófilos digerem mal o Pb, inclusive os do paciente, os macrófagos migram mal e a resposta de hipersensibilidade tardia é negativa. O contrário ocorre nas formas de melhor prognóstico. Existe uma gradação dos níveis funcionais dos fagócitos tal qual como existem variações na evolução clínica⁷.

Recentes estudos em hanseníase, de lesões de pele, empregando tecnologia avançada imunológica e de biologia molecular, através de estudo imunohistológico de biópsias de pele, correlacionado aos mediadores solúveis e uso de inoculações de linfocinas exógenas, induziram a conclusão de que: IL-2, provavelmente produzida primariamente pelo T auxiliar, atua como estimulante de gIFN; e o gIFN estimula os macrófagos tornando-os mais tóxicos para o *M. leprae*, provavelmente através dos metabólitos tóxicos do oxigênio^{16,17}.

O uso atual, ainda em poucos pacientes de PCM, de anfotericina B na dose um décimo das habituais, semanalmente por 3 dias durante 4 a 6 semanas nas formas disseminadas agudas graves, juvenil, nos leva a considerá-lo como um potente estimulador capaz de potencializar a capacidade de fagocitose do macrófago, além de facilitar a ação do quimioterápico associado (SMT + TMP) na terapêutica da doença⁸.

Recent studies of skin lesions of hanseniasis by use of advanced immunology and molecular biology techniques using immunohistologic studies from biopsies, correlated assessment of cell sub set and soluble immunologic mediator, and studies of effects of the inoculation of exogenous lymphokines into the lesion. Results from these studies suggest that IL-2 probably produce primarily by T helper cells in lesions, acts to stimulate production of IFN gama which then stimulates macrophage to become more toxic to *M. leprae*^{16,17}.

The recent use, still in few patients of PCM, of low doses amphotericin B, about 0.1 (one decimal) of the usual dose, weekly for three days for 4 a 6 weeks in cases of disseminated acute or sub acute form with bad prognostic, associated with sulfamid + antipholic (SMX + TMP), suggest that amphotericin B acts stimulating the funtional activity of macrophage⁸.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade ALSS. Paracoccidiodomicose linfático-abdominal. Contribuição ao seu estudo. Revista de Patologia Tropical 12:165-256, 1983.
2. Barbosa W. Blastomicose Sul-Americana. Contribuição ao seu estudo no Estado de Goiás. Tese de Livre Docência, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 1968.
3. Barbosa W. Classificação clínica da Paracoccidiodomicose. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 24(Supl. II):204-227, 1991.
4. Franco MF, Montenegro MRG. Anatomia patológica. In: Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM(ed). Paracoccidiodomicose. Blastomicose Sul Americana. Sarvier Editora Universidade de São Paulo p.97-117, 1982.
5. Furth RV, Langevoort HL, Schaberg A. Mononuclear phagocytes in human pathology - proposal for an approach to improved classification. In: Scientific Publications. Mononuclear Phagocytes - in Immunity, Infection and Pathology. Department of Microbiology Disease, Leiden, Blackwell p.1-17, 1975.
6. Giraldo R, Restrepo A, Gutierrez F, Robledo M, Londeño F, Hernandez H, Sierra F, Calle G. Pathogenesis of Paracoccidiodomycosis: a model based on the study of 46 patients. Mycopathology

- 58:63-70, 1976.
7. Gohman-Yahr M, Guillermo I, Rothenberg A, Millan EA, Vilorio N, Carrasquero M, Borges NS, Fernandez BP, Tapia FJ, Bretaña A, Albornoz MCB, Campo-Aasen I, Rosquete R, Urquiola G, Brito IC, Guilarte A, Pereira J, Roman A, Gomez MH, San Martin B. Los fagocitos y la patogenia de la Paracoccidioidomycosis. *Interciencia* 15(4):jul-ago, 1990.
 8. Hildebrando MT, Rosario Filho NA, Telles Filho FQ, Costa O, Merasaki N, Meira JGS, Miayki M. Paracoccidioidomicose na criança - Aspectos clínicos e laboratoriais em 25 casos. *Jornal de Pediatria* 63:92-97, 1987.
 9. Lacaz CS. Evolução dos conhecimentos sobre a paracoccidioidomicose. Um pouco de sua história. In: Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM(ed). *Paracoccidioidomicose. Blastomycose Sul Americana*. Sarvier Editora Universidade de São Paulo p.1-9, 1982.
 10. Leme LM. Aspectos radiológicos da paracoccidioidomicose pulmonar. *Revista de Patologia Tropical* 18:219-298, 1989.
 11. Meira DA. Imunoestimulação na paracoccidioidomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 24(Supl. II):208-209, 1991.
 12. Reskala I. Ação do Levamisole na paracoccidioidomicose experimental do hamster. Estudo da imunidade humoral e celular, correlação entre a resposta imunitária e a morfologia das lesões. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1981.
 13. Restrepo A. Paracoccidioidomycosis (Atualizacione) *Acta Medica Colombiana* 3:33-66, 1978.
 14. Romero E. *Patologia general y fisiopatologia*. Editora Paz Montalvo Madrid, Tomo II p.966-971, 1959.
 15. Ronquillo TEF. Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose na Republica do Equador. *Revista de Patologia Tropical* 12:345-419, 1983.
 16. Scollard DM. A review of immunopathologic studies of human leprosy lesions in situ. *Hawaii Medical Journal* 47:54-58, 1988.
 17. Scollard DM. Inside the skin: the local immune and inflammatory milieu in leprosy. *American Journal of Tropical Medical Hygiene* 44(Suppl):17-23, 1991.
 18. Silva MRM. Ação da Anfotericina B e Levamisole em camundongos albinos inoculados com *P. brasiliensis*. *Revista de Patologia Tropical* 11:173-217, 1982.

William Barbosa e Guilherme Lopes Barbosa
Departamento de Medicina Tropical/Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO