

Infecções causadas por fungos demácios e suas correlações anátomo-clínicas*

Infections caused by dematiaceous fungi and their anatomoclinical correlations

Camila de Camargo Hoffmann¹
Katia Sheylla Malta Purim³

Itamara Pereira Danucalov²
Flavio Queiroz-Telles⁴

Resumo: O gênero *Exophiala* é composto por fungos melanizados dimórficos, responsáveis por um espectro de doenças, incluindo feohifomicoses, micetomas, cromoblastomicoses e fungemia. A espécie *E. jeanselmei* é a predominante nestas infecções, seguida de *E. dermatitidis*. Este trabalho tem como objetivo relatar quatro casos e discutir aspectos clínicos, histológicos, micológicos e epidemiológicos para o seu diagnóstico.

Palavras-chave: Fungos; Cromoblastomicose; *Exophiala*

Abstract: The *Exophiala* genus comprises dimorphic melanized fungi responsible for a spectrum of diseases including phaeohyphomycosis, mycetoma, chromoblastomycosis and fungemia. The *E. jeanselmei* species is predominant in such infections, followed by *E. dermatitidis*. This paper aims at reporting four cases and at discussing clinical, histological, mycological and epidemiological aspects for its diagnosis.

Keywords: *Exophiala*; Chromoblastomycosis; Fungi

INTRODUÇÃO

Fungos demácios são encontrados na natureza e possuem como característica a presença de melanina, responsável pela pigmentação escurecida de seus esporos e conídios e que parece se comportar como um fator de virulência. Mais de cem espécies e sessenta gêneros destes fungos estão implicados em um amplo espectro de infecções humanas.¹ As principais formas clínicas de apresentação das infecções por demácios incluem as feohifomicoses (cutânea, subcutânea e sistêmica), que acometem tanto indivíduos imunocompetentes como imunodeprimidos; cromoblastomicose, micetomas, sinusite e infecções da corrente sanguínea. Dentre essas, cromoblastomicose e micetomas são consideradas doenças ocupacionais.²

Estudos clínico-patológicos envolvendo fungos demácios são escassos na literatura. As recentes contribuições da biologia molecular revolucionaram a taxonomia destes agentes, implicando em revisão dos casos diagnosticados no passado e melhorando as

perspectivas de diagnóstico no presente e no futuro.³

Os autores deste estudo apresentam quatro casos de infecções por espécies do gênero *Exophiala*, todos em agricultores procedentes do interior do estado do Paraná, abordando os diferentes aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e epidemiológicos destas infecções.

RELATOS DE CASOS

CASO 1 - Paciente masculino, 36 anos, branco, com lesão nódulo-cística, bem delimitada, sem sinais flogísticos, medindo 4,5 cm de diâmetro, em cavo do pé esquerdo iniciada há 6 meses, sem aparente relação com traumas. Há 4,5 anos foi submetido à transplante renal, atualmente usando prednisona - 15 mg/dia, ciclosporina - 350 mg/dia e azatioprina - 75 mg/dia. O aspirado da lesão de coloração achocolatada apresentou ao exame direto elementos fúngicos pigmentados: hifas septadas, catenuladas e elemen-

Recebido em 15.09.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 21.12.10.

¹ Trabalho realizado no Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Formada em Medicina pela Universidade Federal do Paraná - Médica - Curitiba (PR), Brasil.

² Formada em Medicina pela Universidade Federal do Paraná - Residente em Clínica Médica no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

³ Doutorado em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná - Médica do Ambulatório de Dermatologia Do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

⁴ Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo - Professor adjunto da Disciplina de Infectologia da Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

©2011 by Anais Brasileiros de Dermatologia

tos vesiculares.

Foi submetido à excisão cirúrgica desta lesão cística, uniloculada, de parede espessa e fibrótica recebendo enxertia de pele no local. O cultivo da secreção originou colônias demácias identificadas como *Exophiala jeanselmei* variedade *jeanselmei*. O estudo em microscopia eletrônica de transmissão revelou a presença de grande quantidade de hifas em diferentes estágios de digestão por polimorfonucleares. O estudo do fungo em microscopia eletrônica de varredura revelou conidiogêse anelídica característica do gênero *Exophiala* (figura 1). Evoluiu sem recidiva da lesão.

CASO 2 - Paciente masculino, 38 anos, branco, apresentando uma placa eritemato-descamativa e lesões cicatriciais em nádegas com início há 15 anos, queixando-se de prurido e dor local (figura 2). Durante dois anos foi submetido à dois cursos de tratamento com anfotericina B, obtendo resposta parcial. O exame histopatológico demonstrou células muriformes e microabscessos (figura 3). Na cultura da lesão houve crescimento de *Exophiala jeanselmei*. Foi proposto tratamento com itraconazol 400 mg/dia, porém houve perda de seguimento do paciente.

CASO 3 - Paciente masculino, 59 anos, branco, apresentando placa eritemato-descamativa de bordos circinados e lesões cicatriciais no terço inferior da perna e pé esquerdos há 10 anos, com prurido e dor local. A lesão iniciou em panturrilha após trauma com fratura. A biópsia da pele revelou células muriformes e reação granulomatosa, na cultura do tecido houve crescimento de *Exophiala sp.* O paciente foi tratado com itraconazol 400 mg/dia por 14 meses, obtendo cura clínica e micológica.



FIGURA 1: Micromorfologia de *Exophiala jeanselmei* durante as fase leveduriforme e micelial. Observa-se que os aneloconídios unicelulares acumulam-se no ápice de anelídios afilados e de formação terminal ou intercalar



FIGURA 2: Lesões tipo placas eritemato-descamativas e cicatriciais em nádegas de paciente com cromoblastomicose

CASO 4 - Paciente masculino, 49 anos, negro, apresentando pé esquerdo edemato-fistuloso com drenagem de grãos negros e secreção serosanguinolenta (figura 4). Queixava de prurido e dor articular à deambulação. O quadro teve início há 33 anos em pododáctilo após trauma transcutâneo na lavoura. Durante vinte anos foi tratado com sulfonamidas, penicilina e cetoconazol sem resposta. Avaliações radiológicas e funcionais demonstraram perda de mobilidade do pé, lesões ósseas e articulares se estendendo à diáfise tibial. O paciente foi submetido à amputação da perna seguida de 1 grama de anfotericina B endovenosa. O exame anátomo-patológico revelou um pé edemaciado e distorcido com múltiplas fístulas comunicantes com tecidos profundos,

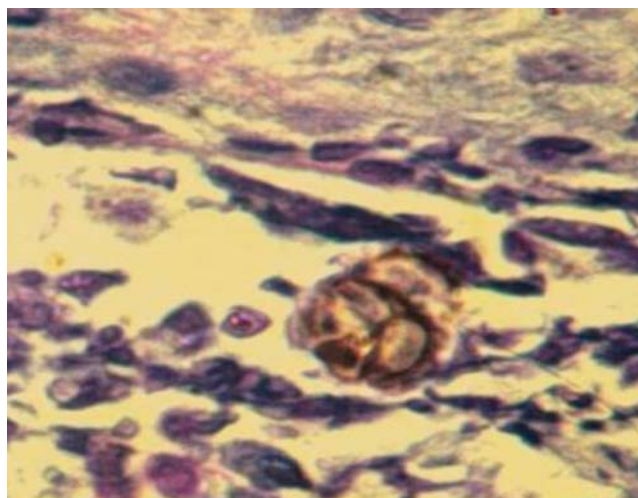


FIGURA 3: Biópsia de pele mostrando célula muriforme típica (corpo esclerótico) em meio a um microabscesso. PAS x 1000



FIGURA 4: Mictoma com 33 anos de evolução. Observam-se as fístulas e o aumento de volume característicos

atingindo os ossos. A histopatologia demonstrou grânulos compostos de agregados marrons de células intumescidas e raras hifas, com $80\ \mu\text{m}$, sem substância intercelular. Ao redor dos grãos havia tecido granulomatoso com histiócitos multinucleados e exsudato neutrofílico (figura 5). À microscopia direta os grãos apresentavam textura lisa com características semelhantes ao material fixado. No Agar Dextrose Sabouraud os grãos coletados da peça cirúrgica deram crescimento à colônias negras, que mais tarde ficaram cobertas de micélio acinzentado. O fungo foi identificado como *Exophiala jeanselmei*.

DISCUSSÃO

As infecções pelos fungos demácios possuem uma grande variedade de manifestações clínicas, representadas na pele por quadros de feohifomicose, cromoblastomicose e mictoma eumicótico. Podem ocorrer doenças alérgicas, como a sinusite fúngica, além de pneumonia e abscesso pulmonar.¹ Nos pacientes imunocomprometidos, principalmente com imunodeficiência celular, a doença tende a ser sistêmica.²

O gênero *Exophiala* é composto de fungos dimórficos. As colônias são leveduriformes, de tom marrom ou negro, com aspecto seco.⁴ À microscopia óptica observam-se células leveduriformes escuras, hifas septadas e ramificadas ou hifas formadas por cadeias de células esféricas (hifas moniliformes ou muriformes) com abundantes gemas e conidiogênese anelídica, unicelulares, raramente septadas, hialinas ou escuras.⁵

Os casos relatados são doenças fúngicas de caráter crônico, evolução e período de incubação prolongados, acometendo homens na faixa etária mais prevalente, por volta dos 30 a 50 anos⁷. Eram trabalhadores rurais que apresentaram contato de

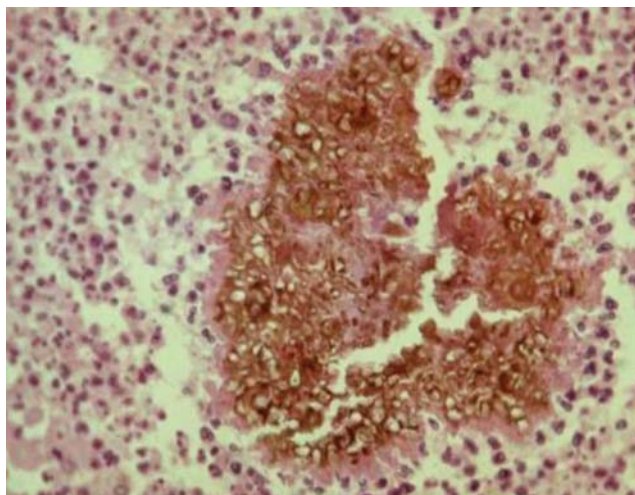


FIGURA 5: À microscopia óptica, os mictomas caracterizam-se pela formação de grãos, como o visto acima. (HE x 400)

risco para a inoculação traumática destes fungos. A condição de imunossupressão verificada em um deles favorece a infecção fúngica e está aumentando em sua incidência devido à maior população de pacientes com deficiência imunológica secundária.² Estes dados epidemiológicos são concordantes com a literatura. Em nossos pacientes a apresentação clínica da doença foi clássica, uma lesão nódulo-cística sem sinais flogísticos na feohifomicose⁵ (caso 1), placas na cromoblastomicose⁶ (casos 2 e 3) e fístulas com drenagem de grãos no eumictoma (caso 4).⁸

O caso 1 mostra um indivíduo pós-transplante renal utilizando drogas imunossupressoras, que desenvolveu feohifomicose. Sabbaga *et al* descreve quatro pacientes pós-transplante renal com feohifomicose por *Exophiala jeanselmei* que tiveram bons resultados após excisão cirúrgica, mesmo tratamento de nosso paciente.⁹ Silva *et al* apresenta um caso semelhante também por *E. jeanselmei* em um paciente pós-transplante cardíaco, com desfecho similar.¹⁰

Os casos 2 e 3 retratam os clássicos pacientes acometidos pela cromoblastomicose, trabalhadores rurais, apresentando lesões crônicas em região de membros¹¹, com reconhecimento de trauma prévio em um dos casos.¹²

O caso 4 é característico do eumictoma, um paciente do interior que após trauma transcutâneo apresenta formação de fístulas com drenagem de grãos. O acometimento ósseo demonstra uma doença avançada, refratária à terapêutica inadequada utilizada por vinte anos, com evolução para a amputação do membro.⁸

O diagnóstico definitivo das doenças causadas por qualquer uma das espécies de fungos cutâneos e subcutâneos deve ser feito através da cultura do material biopsiado.¹ Nestes procedimentos, realizados em

nosso paciente, o diagnóstico foi confirmado com o desenvolvimento de fungo do gênero *Exophiala*. Este microorganismo, geralmente de baixa virulência, apresenta importância clínica quando o hospedeiro é exposto ao seu fator de risco; nos casos descritos, a inoculação e a imunossupressão. Três pacientes obtiveram resultados de cultura com *Exophiala jeanselmei*, enquanto o quarto com *Exophiala sp*, coincidindo com a literatura, que cita *Exophiala jeanselmei* como espécie predominante, seguido por *E. dermatitidis*.⁵

Nas quatro situações descritas, o tratamento utilizado foi condizente com outros autores. Na feohifomicose, a excisão cirúrgica é o procedimento mais freqüente e foi realizado com sucesso, sem evidências de recidiva da lesão.⁶ Na cromoblastomicose, o paciente do caso 3 foi tratado com itraconazol, droga do grupo dos azólicos que *in vitro* tem boa atividade contra os demácios¹ sendo uma das drogas de escolha no tratamento deste tipo de infecção. O paciente portador de micetoma foi submetido à amputação do membro inferior esquerdo devido à refratariedade do caso às medicações utilizadas, fato este comum nos micetomas.

A análise conjunta destes casos nos mostra que o aspecto clínico das infecções por demácios, em especial o gênero *Exophiala*, é amplo e requer diferentes condutas. Os membros deste gênero apresentam *in vitro* um alto grau de plasticidade fenotípica; na maioria das vezes o diagnóstico é exclusivamente histopatológico, pois raramente se cultiva o fragmento de tecido de lesões dérmicas.

O diagnóstico precoce é primordial, apesar da cronicidade e longa evolução destas doenças. Seu caráter infiltrativo é capaz de levar à seqüelas e amputações. Ainda não existe consenso quanto ao tratamento das doenças fúngicas subcutâneas e existem poucos ensaios clínicos comparando as diferentes drogas. Por outro lado, pesquisas apontam praticidade no teste de susceptibilidade *in vitro* de cada agente causal com determinadas drogas,¹³ o que proporcionaria um tratamento mais direcionado e eficaz.

• Cabe ressaltar que medidas educativas em saúde são importantes para minimizar os danos e agravos destas infecções. □

REFERÊNCIAS

1. Revankar SG. Dematiaceous fungi. *Mycoses*. 2007; 50:91-101.
2. Silveira F, Nucci M. Emergence of Black moulds in fungal disease: epidemiology and therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2001; 14(6):679-84.
3. Zeng JS, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Harrak MJ, de Hoog GS. Spectrum of clinically relevant *Exophiala* species in the united states. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(11):3713-20.
4. Ajello, L. The Black yeast as disease agents: historical perspective. *Pan Am Health Organ Science Publ* 1978; 356: 9-19.
5. Garcia-Martos P, Márquez A, Gene J. Infecciones humanas por levaduras negras Del género *Exophiala*. *Rev Iberoam Micol*. 2002; 19:72-79.
6. Pang KR, Wu JJ, Huang DB, Tyring SK. Subcutaneous fungal infections. *Dermatologic Therapy*. 2004; 17: 523-31.
7. Rossetto AL, Dellatorre G, Pérsio RA, Romeiro JC, Cruz RC, Subcutaneous phaeohyphomycosis on the scrotum caused by *Exophiala jeanselmei*: case report. *An Bras Dermatol*. 2010; 85:517-20.
8. Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona M.C. Mycetoma. *Clin Dermatol*. 2007; 25:195-202.
9. Sabbaga E, Tedesco-Marchesi LM, Lacaz CS, Cucê LC, Salebian A, Iieins-Vaccari EM et al. Feohifomicose subcutânea por *Exophiala jeanselmei*. Registro de três casos em transplantados renais. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1994; 36 (2):175-83.
10. Silva Mdo R, Fernandes Ode F, Costa CR, Chaul a, Morgado Lf, Fleury-Junior Lf, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis by *Exophiala jeanselmei* in a cardiac transplant recipient. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005;47(1):55-7.
11. Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*. 2009; 47(1):3-15.
12. Queiroz-Telles F, McGinnis MR, Salkin I, Graybill jr et al. Subcutaneous mycoses. *Infect Dis Clin N Am*. 2003; 17:59-85.
13. Vivas JRC, Torres-Rodríguez JÁ. Sensibilidad de hongos miceliares dematiáceos a diez antifúngicos empleando um método de difusión em Agar. *Rev Iberoam Micol*. 2001; 18:113-17.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:
Flavio de Queiroz-Telles Filho
 Av. General Carneiro, 181, Alto da Glória,
 80060-900, Curitiba, PR, Brasil
 e-mail: camiladech@yahoo.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Hoffmann CC, Danucalov IP, Purim KSM, Queiroz-Telles F. Infecções causadas por fungos demácios e suas correlações anátomo-clínicas. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):138-41.