

Segunda-feira, 18 de dezembro de 2006.

Profa Mariceli.

Micoses causadas por fungos demáceos.

- **Fungos demáceos** são aqueles que possuem hifas, esporos e blastoconídios pigmentados. A coloração acastanhada deve-se à melanina.
- Relatos de casos têm aumentado consideravelmente.
- Pacientes com ou sem **imunodeficiência**.
- Espectro variando de **superficiais** (ptíriase) a **invasiva** (cerebral).
- A maioria das espécies é **sapróbia** (solo e vegetais). Na realidade, todas são sapróbias de meio ambiente, ou seja, não são contagiosas. Assim, não são transmitidas entre humanos e sim a partir do meio ambiente.
- Fator que favorece patogenicidade: **melanina** na parede celular que possui **ação antifagocitária**.

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 5 anos e 8 meses, branca, procedente de Campo Largo, PR. Há seis meses surgiu com mancha negra na palma da mão direita, assintomática (**apenas incomodo estético – fato importante**). Permanecera alguns dias em cidade litorânea do Estado do Paraná, meses antes do aparecimento da lesão. Ao exame, apresentou **mancha enegrecida** de 0,5 cm de diâmetro na palma da mão direita.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 12 anos e 3 meses, branca, procedente de navegantes, cidade litorânea de SC. Apresenta há dois anos mancha negra na palma da mão direita e há 3 meses lesão semelhante no terço inferior do antebraço direito, ambas assintomáticas. Ao exame, verificaram-se mancha enegrecida de 4x3 cm na palma da mão direita e outra de 2 cm de diâmetro no terço inferior do antebraço direito.

Caso 3

Paciente do sexo masculino, 4 anos e 10 meses, branco, procedente de Paranaguá, cidade litorânea de PR com manchas semelhantes a dos casos anteriores.

Características comuns dos pacientes dos 3 casos

Pacientes de região litorânea.

Mancha negra acastanhada era o principal sinal/sintoma.

Acomete principalmente palma da mão, e também plantas dos pés.

Estudo micológico

Exame micológico direto das escamas das lesões (raspado) exhibe: hifas demáceas, septadas e ramificadas, fragmentos de hifas e células leveduriformes alongadas.

Obs: o fungo não apresenta dimorfismo.

A cultura em Ágar Sabouraud mostrou: colônias escuras e úmidas. Com o envelhecimento, houve o desenvolvimento de uma fase filamentosa, de coloração negra.

Na micromorfologia havia presença de blastocinídios pigmentados; e posteriormente, grande quantidade de hifas demáceas septadas.

Diagnóstico: feohifomicose superficial por *Hortae* (*Phaeoannalomyces*) *werneckii*.

Todos os casos foram tratados com derivados imidazólicos tópicos, havendo desaparecimento das lesões em 30 dias.

A lesões palmares podem receber o nome de Tinea nigra. O que se sabe é que ela é adquirida por pessoas que freqüentaram praias, e que são extremamente benignas, e por isso subnotificadas.

Não há explicação sobre como a micose é adquirida: não há conhecimento se o fungo está na areia, em plantas mortas, etc. Sabe-se que são fungos halófitos, ou seja, que suportam grandes concentrações de sal.

Às vezes, o próprio raspado para fazer exame já constitui um tratamento.

A grande importância dessa micose é o diagnóstico diferencial, pois elas podem simular melanomas.

Outra micose por fungo demáceo

Paciente de 85 anos, sexo feminino, com queixa de nódulos multifocais no antebraço e mão direita. Relatava atividade de jardinagem (fungos são originados do meio ambiente) e a presença de um único nódulo indolor no antebraço há 3 anos, que foi excisado cirurgicamente.

Meses após esta cirurgia, pequenos nódulos surgiram ao redor daquele que foi retirado. A área atingida gradualmente se estendeu e as lesões coalesceram.

Observaram-se múltiplos nódulos de tamanhos variados, alguns com crostas na superfície e circundados por eritema.

Exceto pela presente apresentação clínica, o paciente estava em boas condições de saúde (não era imunossuprimida).

Não se trata de uma lesão superficial porque houve também comprometimento do tecido subcutâneo.

Foi feito o exame histológico (biópsia) no qual foram observadas estruturas arredondas que recebem o nome de corpos escleróticos (não são hifas e sim células de parede espessa que geralmente aparecem em cachos). Não são leveduras, porque estas constituem células fúngicas que se replicam por brotamento e os corpos escleróticos dividem-se por cissiparidade. Por esse motivo não apresentam dimorfismo clássico: não se transformam em leveduras e sim em corpos escleróticos.

Essa micose é chamada de **cromoblastomicose**: causada por fungo demáceo, cuja única porta de entrada é o traumatismo, ou seja, o fungo tem que ser inoculado traumáticamente no tecido subcutâneo. Os fungos, obrigatoriamente, no exame direto, não aparecem como hifas e sim como corpos escleróticos (importante para prova).

As hifas são observadas na cultura, nunca no paciente e conseqüentemente no exame direto de seu material clínico.

Existem inúmeros agentes de cromoblastomicoses. No caso clínico foi isolado *Phialophora verrucosa*.

Paciente foi tratada com itraconazol (100 mg/dia) e evoluiu para cura.

Outras micoses causadas por fungos demáceos

Todas as outras micoses descritas também são feohifomicoses, ou seja, micoses causadas por fungos demáceos.

Paciente de 74 anos devido a persistentes problemas oculares recebeu tratamento com prednisona (40 mg/dia). O paciente também apresentou sintomas de diabetes e iniciou o uso de insulina.

Três **fatores de risco** para esta feohifomicose: idade, uso de corticóides e diabetes.

Seis meses depois procurou o hospital com pápulas e crostas cutâneas no joelho e no cotovelo. As lesões apresentavam tendência a se expandirem, mas de maneira superficial.

A coloração mostrou hifas e a cultura exibiu um fungo de hifa acastanhada com esporos como se fossem nódulos ao longo da hifa: característica de *Alternaria* spp. Não foi observada presença de corpos escleróticos e por isso a micose não é chamada de cromoblastomicose. Além disso, esta micose descrita é mais superficial do que as cromoblastomicoses.

Diagnóstico difícil

- Ausência de especificidade.
- Polimorfismo de lesões.
- Swab x Biópsia: com certeza a biópsia tem valor maior do que o swab, exceto na Tinha negra que não permite realização de biópsia.

Foi feito teste de suscetibilidade a drogas antifúngicas:

- Anfotericina B: sensível
- Fluconazol: sensibilidade dose dependente.
- Itraconazol: resistente.
- Cetoconazol: sensível.

A prednisona foi progressivamente interrompida. O paciente foi tratado com cetoconazol, uso tópico (2x ao dia/2 meses). As lesões regrediram completamente.

Não existe uma droga padrão.

A maioria dos pacientes infectados por esse fungo são indivíduos de áreas rurais. Acredita-se, então, que o fungo seja inoculado a partir do meio ambiente por traumatismo.

Paciente de 48 anos, sexo masculino, foi admitido com nódulos e úlceras na perna direita. As lesões começaram após traumatismo.

Oito meses antes o paciente havia sido submetido a transplante cardíaco e estava em uso de terapia imunossupressora: tacrolimus e prednisona.

O exame direto histopatológico (por biópsia) exibiu hifas escuras e a cultura revelou colônias escuras. O fungo isolado foi a *Exophiala jeanselmei* (principal agente que atinge especialmente imunossuprimidos). Não causam cromoblastomicose porque classicamente aparecem como hifas enquanto os fungos das cromoblastomicoses exibem-se como corpos escleróticos e acometem principalmente pessoas imunocompetentes.

O paciente foi tratado com itraconazol (Sporanox) oral durante 3 meses, mas nenhuma resposta clínica foi observada.

TSA:

- Anfotericina B: sensível.
- Itraconazol: resistente.

Tratamento foi substituído por anfotericina B uma vez que em pacientes imunodeprimidos o tratamento deve ser mais drástico. Assim, mesmo a anfotericina B não sendo indicada para lesões subcutâneas, ela foi implementada porque os azólicos são apenas fungistáticos.

(Fungizon) intravenosa e após 4 meses as lesões regrediram.

- Relatos de feohifomicose por *Exophiala jeanselmei* têm aumentado consideravelmente, principalmente em indivíduos imunocomprometidos.
- Os pacientes relatam traumatismos meses antes do aparecimento da lesão.
- A maioria dos casos ocorre em adultos (cerca de 55 anos).
- Diagnóstico clínico diferencial em relação a micetomas, cromoblastomicose e aspergilose. O tratamento é difícil em todos os casos.
- Culturas: 10 a 15 dias.
- Droga de escolha: itraconazol → durante meses.
- Excisão cirúrgica: a melhor escolha e indicada quando existe lesão única e em imunocompetentes. Em imunossuprimidos possui contraindicações porque pode causar infecções disseminadas ao cair na corrente sanguínea.
- Em 2000, 189.000 mulheres fizeram implante de silicone nos seios nos Estados Unidos.

No período de 6 meses, 22 mulheres se submeteram a revisão cirúrgica e 5 delas apresentaram pontos enegrecidos no líquido do implante. A bolsa do silicone estava infectada por um fungo demáceo: *Curvularia lunata*.

Clinical Infectious Diseases 2004; 38:206-16.

Primary Central Nervous System Phaeohyphomycosis: A Review of 101 Cases.

Sanjey G. Revankar, 1 Deanna A. Sutton 2 and Michal.

a) Critério de inclusão dos casos no review:

Lesões ou clínica compatível com infecção do SNC.
Isolamento do fungo do tecido cerebral ou líquor.
Identificação do fungo.

b) Etiologia:

Cladophialophora bantiana – maioria dos casos (guardar esse nome – agente demáceo que causa lesões em tecido cerebral. Apresenta tropismo por tecido cerebral, assim como: criptococos, agentes da zygomicose e *C. bantiana*).

Ramichloridium sp (menos importante).

Hifas demáceas, escuro, hifas septadas e conídios formados na forma de cadeias como se fossem cordões.

Obs: Questão de prova: Quais os fungos apresentam tropismo pelo SNC? *Cladophialophora bantiana*, Agentes da Zygomicose e *Cryptococcus*.

c) Distribuição geográfica:

Encontrados em todo o mundo, são preferencialmente do solo.

EUA: maioria dos relatos, seguidos por Ásia e Oriente Médio.

d) Fatores de risco:

52% sem nenhum fator associado: fato importante → fungo que provavelmente entra por inalação e que não precisa de fator de risco para infectar.

48% restantes: câncer (com neutropenia), transplante, infecções por HIV, usuário de drogas, etc.

e) Achados clínicos

87% abscesso cerebral (destes 86% com presença de hifas), meningite, encefalite, etc.

f) Terapia:

Maioria: combinação de terapia antifúngica e cirurgia.

Droga mais usada: anfotericina B. Segunda: anfotericina B em formulação lipídica.

Outras: 5-fluorocitocina, itraconazol. Ambas frequentemente em combinação com anfotericina B.

Novos azólicos (voriconazol, posaconazol) não foram usados.

g) Evolução dos casos:

Mortalidade em geral: 73%. Entre os pacientes imunodeficientes foi de 71% (equivalente aos imunocompetentes). Assim, percebe-se que o sistema imune pouco influenciou na evolução do paciente.

Todos os pacientes não tratados morreram.

Tratamento: anfotericina B+ 5-FC ou itraconazol foi associado a maior sobrevivência.

Apenas cirurgia: 77% de mortalidade. O tratamento medicamentoso ainda é superior à cirurgia.

h) Discussão

A patogênese da feohifomicose cerebral é desconhecida. Na zigomicose ocorre migração a partir de tecidos adjacentes da fossa nasal até o cérebro, sem cair na corrente sanguínea. Os criptococos partem do pulmão, atingem a corrente sanguínea, e a seguir o cérebro.

- Sinusite e otite ocorreram antes das lesões? Quando presentes, eram em lados opostos ao lado do cérebro que foi acometido. Isso é importante? Será que realmente a partir de uma sinusite ou de uma otite é que os fungos migraram?
- Disseminação hematogênica é a mais incriminada, provavelmente a partir de foco subclínico no pulmão.
- Por que a predileção de *C. bantiana* pelo SNC? Não se sabe, raramente ela é encontrada em outros locais.
- Por que tão poucos indivíduos são infectados? Também não se sabe: se é um fungo de meio ambiente que atinge imunocompetentes, era para haver uma grande parcela da população acometida.
- **Dificuldades no diagnóstico laboratorial:** o diagnóstico clínico é difícil porque os sintomas de abscessos e meningites remetem a muitas doenças. O Laboratorial também é complicado porque para o exame é necessário fragmento retirado por biópsia.

- **Feohifomicoses:** micoses causadas por fungos filamentosos de cor escura.
- **Grande espectro de infecções:**
 - Superficiais (Tinea nigra).
 - Cutâneas.
 - Subcutâneas: feohifomicoses subcutâneas (os fungos não aparecem na forma de corpos escleróticos e sim de hifas); micetomas; cromoblastomicose (micoses de tecido subcutâneo em que o fungo aparece na forma de corpos escleróticos).
 - Invasiva: cerebral.
- **Agentes:**
 - *Hortae werneckii* (Tinea nigra).
 - *Alternaria* spp.
 - *Curvularia* spp.
 - *Fonsecae pedrosoi* (principal agente de cromoblastomicose no Brasil).
 - *Madurela grisea* (Micetoma)
 - *Exophila jeanselmei* (feohifomicose subcutânea).
 - *Cladophialophora bantiana* (feohifomicose cerebral).
 - *Bipolares* spp e *Alternaria* spp: agentes envolvidos em sinusite alérgica, asma e infecção pulmonar.
- **Portas de entradas:**
 - Feohifomicoses de modo geral: inoculação traumática do fungo, especialmente as subcutâneas. Exceto a Tinea nigra que não se sabe a forma de contágio (provavelmente deve ser só o contato).
 - Inalação.
 - Ingestão de alimentos ou água: provavelmente muito raro/improvável (???)
 - Penetração através de cateter (???)
- **Fatores de risco:**
 - Superficial (não precisa do trauma), cutânea, sub-cutânea: exposição traumática do paciente a material contaminado.
 - Invasiva (cerebral): Imunodeficiência (medida por células).
 - Fungemias: muito raras.
- **Susceptibilidade a drogas antifúngicas**
 - Depende da espécie.
 - Geralmente são mais sensíveis a itraconazol, seguido por anfotericina B.
 - São pouco sensíveis ao fluconazol.

Micoses subcutâneas

➤ **Cromoblastomicoses:** lesões vegetantes, elevadas em relação à pele, com aspecto de couve-flor. Localizadas preferencialmente nos pés do sexo masculino, na faixa etária de 30 a 40 anos. Essas pessoas adquirem essas doenças no local de trabalho (fungos de meio ambiente) onde estão sujeitas a traumatismos, ou seja, os pacientes possuem trabalhos rurais. São todos indivíduos imunocompetentes. O melhor diagnóstico para micose subcutânea é a biópsia que encontrará o agente na forma de corpos escleróticos no caso da cromoblastomicose.

➤ **Micetomas:**

Etimologia: tumor causado por fungos. A lesão apresenta uma tríade, ou seja, esta micose subcutânea possui 3 sinais clínicos importantes:

- Tumefação: aspecto tumoral, edemaciado.
- Fístulas: que se abrem espontaneamente na superfície e drenam secreção.
- Grãos: observados na secreção e que correspondem a emaranhados de microrganismos (de hifas fúngicas ou de células bacterianas) vistos a olho nu.

Os micetomas possuem dois tipos de agentes etiológicos:

- Fungos: recebem o nome de eumicetoma. O principal agente é a *Madurela* spp.
- Bactérias: causadas por um grupo de bactérias que possuem morfologia filamentosa (células longas) que se assemelham a hifas. São os *Actinomyces*. Nesse caso, o micetoma chama-se actinomicótico. No Brasil, o principal causador é a *Nocardia braziliensis*.

Clinicamente não se distingue qual o tipo do micetoma. A diferenciação pode ser feita pelo exame direto: diâmetro pequeno – indica bactéria; diâmetro grande – indica fungo. A cultura também permite a distinção.

Se o micetoma for por fungos o tratamento envolve azólicos e se for por bactérias utiliza-se bactrim.

A epidemiologia é idêntica a da cromoblastomicose: trabalhadores rurais, sexo masculino, nos membros inferiores.

➤ **Micose subcutânea causada por fungos dimórficos e não-demáceos**

Esporotricose cujo agente é o *Sporothrix schenckii*.

Atinge os tecidos subcutâneo e linfático.

Caracteriza-se por lesões ulceradas e outras lesões satélites ao longo dos vasos linfáticos.

Acomete homens e mulheres, e também crianças. É mais freqüente nos membros superiores.

Entre as micoses subcutâneas é extremamente urbana: acomete pessoas das áreas urbanas, especialmente ligadas a atividades com plantas - hortifrute, decoração de festas, jardinagem, crianças que brincam e se machucam com vegetais.

A 25 graus está na forma filamentosa.

A 35 graus está na forma de levedura.

No paciente estará na forma de levedura, mas é uma exceção porque o exame direto normalmente dá negativo.

Em compensação o cultivo é extremamente fácil, mas demora em torno de uma semana.