

AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA E PROSPECTIVA DE INFECÇÕES FÚNGICAS E ACTINOMICETOSSES QUE SIMULAM NEOPLASIAS.

Aline Gehlen Dall Bello, Flávio de Mattos Oliveira, Cecília Bitencourt Severo, Luiz Carlos Severo

Resumo: O diagnóstico diferencial de infecções por fungos e actinomicetos à neoplasia é de extrema importância. Pretendemos demonstrar a implicação que a falta de suspeição clínica dessas infecções podem levar a um diagnóstico equivocado de câncer e que o tratamento inadequado pode ser deletério ao paciente. Serão incluídos todos os casos provenientes do banco de dados do Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar de Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), no período de 1977 a 2013, das infecções por esses agentes que simularam neoplasia. Para isso, iremos definir os dados demográficos, doenças de base, fatores associados e evolução da infecção no paciente. As infecções mais associadas, em nosso meio, são: histoplasmose, criptococose, paracoccidioidomicose e actinomicetoses. Até o momento encontramos treze casos de histoplasmose que simulou neoplasia. Um maior conhecimento dessas infecções pode acelerar o diagnóstico e prevenir complicações indesejadas.

Palavras chaves: Micoses; Câncer; Diagnóstico Diferencial.

Introdução

Os fungos são ubíquos na natureza. A maior parte das espécies de fungos, que provocam doença no homem, é transmitida por inalação de propágulos fúngicos e a infecção é quase invariavelmente pulmonar. A patogenicidade dos fungos tem sido relacionada com a sua capacidade de desenvolvimento nos tecidos do hospedeiro.

Algumas micoses e actinomicetoses podem simular neoplasias, principalmente por diagnósticos de imagem, e por falta de história de contato do paciente com a fonte infectante, dificultando o diagnóstico. Estes agentes são principalmente *Nocardia*, *Actinomyces*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Cryptococcus*.

A actinomicose é uma doença indolente, crônica, granulomatosa que afeta principalmente a região torácica, abdominal e cervicofacial. O principal agente causador da doença é o *Actinomyces israelii*. Os actinomicetos são bactérias Gram-positivos, não ácido-resistentes, e anaeróbios obrigatórios ou facultativos, frequentemente encontrados na microbiota oral de pacientes saudáveis de todas as idades (Filice, 2001a). Homens são três vezes mais afetados do que mulheres e a incidência desta doença é mais alta em adultos do que em crianças (Celebi et al., 2009). Actinomicose tem sido relatada em pacientes com comprometimento imunológico, mas não existem evidências convincentes de que actinomicose é mais frequente nestes pacientes (Filice, 2001a).

A nocardiose é causada por *Nocardia*, pertencente ao gênero dos actinomicetos aeróbicos comumente encontrada no solo (Bhave et al., 1999). Esta infecção é incomum e pode afetar tanto paciente imunocompetentes como imunossuprimidos. Com o aumento de pacientes imunossuprimidos, a incidência mundial também aumentou. Em humanos, a maior frequência de nocardiose é pelo complexo "*Nocardia asteroides*" (Severo et al., 2005; Pooyagariyagorn et al., 2008).

A histoplasmose, causada pelo fungo termodimórfico *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* (*H. capsulatum*) encontrado na natureza e o seu habitat natural é o solo contendo excrementos de pássaros, morcegos e galinha. Portanto a história epidemiológica é importante para suspeita clínica. A infecção é iniciada após inalação de microconídios sendo como regra de curso assintomático ou autolimitado, podendo apresentar variedade de manifestações clínicas: histoplasmose pulmonar aguda, histoplasmose pulmonar cavitária crônica e histoplasmose disseminada (Unis et al., 2004; Pinotti et al., 1983).

A paracoccidioidomicose é uma importante micose sistêmica na América Latina. Seu agente etiológico é um fungo termodimórfico, *Paracoccidioides*, cujos esporos entram via trato respiratório e evolui de maneira assintomática, sub-aguda ou crônica (Lopes et al., 2009). O fungo é capaz de provocar várias apresentações clínicas devido a sua capacidade de disseminar-se através do sistema linfático ou via corrente sanguínea para qualquer órgão ou sistema. A paracoccidioidomicose acomete principalmente homens adultos, preferencialmente nos pulmões, mucosas, pele e sistema monócito-monofágico. Em menor escala, chega ao sistema nervoso, musculoesquelético e adrenais (Paniaggio et al. 2003).

Criptococose é causada por *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A micose abrange duas entidades distintas do ponto de vista clínico e epidemiológico: criptococose oportunística e criptococose primária. A primeira é cosmopolita associada a condições de imunodepressão celular, causada predominantemente por *C. neoformans*. A segunda ocorre em pacientes aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *C. gattii*, entretanto existe uma emergência dele em regiões temperadas, sem precedentes (Fyfe et al., 2008; Bymes et al., 2011). Ambas causam meningoencefalites de evolução grave e fatal, acompanhada ou não de lesão pulmonar evidente, fungemia e focos secundários para a pele, ossos, rins, adrenais, entre outros (Lono et al., 2008).

O objetivo deste estudo é demonstrar a importância de um diagnóstico diferencial de neoplasias. Todos os casos são provenientes do banco de dados do Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar de Porto Alegre, no período de 1977 a 2013. Para isso, iremos definir os dados demográficos, doenças de base, fatores associados e evolução da infecção no paciente.

Metodologia

A identificação dos fungos estudados foram separadas para fins didático: Leveduras para *Cryptococcus* sp.; Fungos dimórficos para *Histoplasma* e *Paracoccidioides*; Bactérias, para *Actinomyces* e *Nocardia*.

a) leveduras

Cryptococcus sp., microscopia (coloração com tinta da China), meio bioquímico (ágar Uréia, ágar Niger, Canavanina-glicina-azul de bromotimol – CGB) (Kwon-Chung et al., 1982)

b) fungos dimórficos

viragem já feito no infusão de cérebro e coração bovino (BHI) e ágar Sabouraud (SAB), micromorfologia (Severo et al., 2010)

c) actinomicetoses

Coloração de Gram, Coloração de Ziehl-Neelsen, Cultivo em SAB, Cultivo em Anaerobiose (Rippon, 3ªEd, 1998).

Cada isolado foi classificado como contaminante ou como patógeno (Thomson et al., 1984; Creger et al., 1998). O significado clínico será estabelecido pela revisão do prontuário:

1. Patógeno verdadeiro: o mesmo microrganismo foi isolado e/ou visualizado em biópsia de tecido ou identificado em múltiplos espécimes estéreis; o fungo isolado é patógeno primário.
2. Contaminante: o microrganismo não é patógeno primário, o isolamento foi único, não há correlação clínica, nem fator predisponente.

Para cada paciente com micoses ou actinomicetoses positiva, o prontuário foi revisado para identificar aqueles que apresentaram diagnóstico presuntivo de doença neoplásica, ou seja simularam neoplasia. Desses pacientes as informações que serão obtidas são: idade, sexo, raça, história epidemiológica, condição associada ou predisponente, tratamento e evolução (Creger et al., 1998).

Resultados e Discussão

O diagnóstico não passa de uma hipótese sobre a natureza do problema do paciente. Desta forma, é necessário que o clínico suspeite ou leve em considerações as micoses no diagnóstico diferencial (Severo et al., 2010).

Até o momento, foram incluídos 13 pacientes e revisados seus prontuários de 289 casos de histoplasmose, esses são procedentes do RS e constam nos arquivos do Laboratório de Micologia, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre (RS) num período de 34 anos (1977 – 2011).

O *H. capsulatum* causa diferentes manifestações clínicas, dependendo do estado anatômico e imunológico do hospedeiro e do tamanho do inóculo fúngico. A histoplasmose pulmonar aguda ocorre por inalação de uma grande quantidade de propágulos fúngicos em pacientes hígidos, o curso da doença é autolimitada com regressão espontânea dos sintomas. A histoplasmose pulmonar cavitária crônica (HPC) é uma manifestação oportunistica da colonização fúngica de espaços aéreos enfisematosos do parênquima pulmonar, secundária à exposição continuada ao fungo. O fungo encontra-se em pequena quantidade e com limitada invasão tecidual. A histoplasmose disseminada progressiva inclui a progressão da doença clínica com infecção disseminada extrapulmonar, ela ocorre em cerca de um em 2000 casos de infecção aguda, pacientes com AIDS ou linfocitopenia CD4 idiopática apresentam maior fator de risco (Oliveira et al., 2006).

No Brasil, essa micose é pouco conhecida e raramente diagnosticada já que depende do reconhecimento das diferentes manifestações clínicas da infecção e do conhecimento sobre os métodos diagnósticos disponíveis e suas limitações. Essa infecção pode ser grave e até mesmo fatal em pacientes com exposição maciça ao fungo, imunodeprimidos ou aqueles com doença progressiva, quando não é reconhecida ou tratada adequadamente.

Encontramos 13 casos de histoplasmose simulando neoplasia, desses casos, 61,54% apresentavam como doença de base uma neoplasia, justificada pela desconfiança de uma metástase da doença. As infecções localizavam-se em 69,23% nos pulmões, 61,54% o tratamento foi específico e 61,54% obtiveram uma boa evolução. Na literatura, encontramos 28 relatos de casos distribuídos pelo mundo. Apenas 2 desses são brasileiros, do estado do RS. Contrastando com nossos achados, 14,28% dos casos apresentavam como doença de base uma neoplasia; 17,86% foram nos pulmões e 42,86% o tratamento foi específico com boa evolução do paciente (Dabke et al., 1974; Golda et al., 2008; McCabe et al., 2010).

O diagnóstico presuntivo, dos nossos casos, de neoplasia foi dado pela equipe médica através dos aspectos clínicos do paciente e diagnósticos de imagem, alguns desses pacientes iniciaram uma terapia baseada nesse primeiro diagnóstico. Com isso demonstramos que um tratamento inespecífico, além de ineficaz é deletério ao paciente, pois todos que não foram tratados adequadamente foram a óbito (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados dos casos de histoplasmose simulando neoplasia	
Características	Número(%), [média]
Sexo	
Masculino	53,85
Feminino	46,15
Idade [anos]	
Masculino	[45]
Feminino	[37]
Condições associadas/predisponentes	
Neoplasia	61,54
Nenhuma (Hígido)	23,08
Hipertensão arterial	15,38
Tuberculose	7,69
Diabete	7,69
Corticoterapia	7,69
Aids	7,69
Fumante	7,69
Localização	
Pulmão	69,23
Mediastino	23,08
Pele	15,38
Supra-renal	7,69
Hipofaringe	7,69
Laringe	7,69
Tratamento	
Específico	61,54
Medicamentoso	75
Cirúrgico	25
Não específico	23,08
Não referido	15,38
Evolução	
Cura	61,54
Óbito	23,08
Não referido	15,38

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

Conclusão

Estudos como este, não foram encontrados na literatura, existem apenas relatos de casos. As infecções fúngicas e por actinomicetos mais associadas, em nosso meio, são: histoplasmose, criptococose, paracoccidiodomicose, nocardiose, actinomicose. Muitas vezes estas não são consideradas no diagnóstico diferencial de neoplasias. Um maior conhecimento destas infecções pode acelerar o diagnóstico e prevenir complicações indesejadas, incluindo desnecessárias cirurgias em pacientes sob investigação por persistentes lesões pulmonares, por exemplo.

Agradecimento

Agradeço ao grupo do laboratório de Micologia do Hospital Santa Casa-Complexo Hospitalar e a CAPES pela bolsa concedida para esta tese.

Referência

- Bhave AA, Thirunavukkarasu K, Gottlieb DJ, Bradstock K. Disseminate nocardiosis in a bone marrow transplant recipient with chronic GHVD. *Bone Marrow Transplantation*, v. 23, p. 519-521, 1999.
- Bymes EJ, Marr KA. The Outbreak of *Cryptococcus gattii* in Western North America: Epidemiology and Clinical Issues. *Current Infectious Disease Reports*, v. 13, p. 256-61, 2011.
- Celebi S, Sevinir B, Saraydaroglu O *et al.* Pulmonary Actinomycosis. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 76, p. 236-238, 2009.
- Creger RJ, Weeman KE, Jacobs MR *et al.* Lack of utility of the lysis-centrifugation blood culture method for detection of fungemia in immunocompromised cancer patients. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 36, p. 290-3, 1998.
- Dabke V, Vishnoi R, Agarwal S. Histoplasmosis simulating carcinoma. A case report with review of Indian literature. *Indian Journal of Cancer*, v. 11, p.116-119, 1974.
- Filice, GA. Actinomicose. In: Doenças fúngicas do pulmão. Sarosi, GA & Davies, SF (Eds.) Rio de Janeiro: Revinter, 2001a, p.187-195.
- Fyfe M, MacDougall L, Romney M *et al.* *Cryptococcus Gattii* infections on Vancouver Island, British, Columbia, Canada: emergence of a tropical fungus in a temperate enviroment. *Canada Communicable Disease Report* v. 34, p. 1-12, 2008.
- Golda N, Feldman M. Histoplasmosis clinically imitating cutaneous malignancy. *Journal of Cutaneous Pathology*, v.35, p. 26-8, 2008.
- Kwon-Chung KJ, Polacheck I & Bennett JE. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A and B) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C). *J Clinical of Microbiology*, v. 15, p. 535-7, 1982.
- Lopes DL, Araújo AS, Santos JPLS *et al.* Prostatic paracoccidioidomycosis: differential diagnosis of prostate câncer. *Memória do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, p. 33-36, 2009.
- McCabe MP & Heck RK. Histoplasma osteomyelitis simulating giant-cell tumor of the distal part of the radius. *Journal of Bone and Joint Surgery*, v. 92, p. 708-14, 2010.
- Oliveria FM, Unis G, Severo LC. Microepidemia de histoplasmose em Blumenau, Santa Catarina. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32, p. 375-8, 2006.
- Paniago AM, Aguiar JI, Aguiar ES *et al.* Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, p. 455-459, 2003.
- Pinotti AFF, Severo LC, Rigatto M, Haase HB. Histoplasmose disseminada associada a tuberculose em pacientes imunodeprimidos. *A Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 29, p. 68-70, 1983.
- Poonyagariyagorn HK, Gershman A, Avery R *et al.* Challenges in the diagnosis and management of Nocardia infections in lung transplant recipients. *Transplant Infectious Diseases*, v. 10, p. 403-408, 2008.
- Rippon, JW. *Medical Mycology: The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. 3aEd. W.B. Saunders Company, 1998.
- Severo CB, Oliveira FM, Cunha L, Cantarelli V, Severo LC. Disseminated Nocardiosis Due To *Nocardia farcinica*: Diagnosis By Thyroid Abscess Culture. *Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 47, p. 355-358, 2005.
- Severo LC , Oliveira FM. Micoses. In: *Tratado de Infectologia*. Focaccia, R. 4ª Ed. São Paulo, Atheneu, 2ºvolume, 2010, p 1415-37.

Talvalkar GV. Histoplasmosis simulating carcinoma: A report of three cases. *Indian J Cancer*, v.9, p.149-53, 1972.

Thomson RB Jr, Vanzo SJ, Henry NK et al. Contamination of cultures processed with the isolator lysis-centrifugation blood culture tube. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 19, p. 97-9, 1984.

Unis G, Silva VB, Severo LC. Histoplasmoze disseminada e SIDA. Importância do meio de cultivo para o espécime clínico-broncoscópico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, p. 234-237, 2004.