

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Emily Ferreira Salles Pilar

**Feo-hifomicose no Rio Grande do Sul. Apresentação de série de casos e
comentários sobre o tema em nosso meio.**

Porto Alegre, 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Emily Ferreira Salles Pilar

Feo-hifomicose no Rio Grande do Sul. Apresentação de série de casos e comentários sobre o tema em nosso meio.

Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

**Orientador: Dr. Luiz Carlos Severo
Co-orientador: Dr. Flávio de Mattos Oliveira**

Porto Alegre, 2010

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Pilar, Emily Ferreira Salles

Feo-hifomicose no Rio Grande do Sul. Apresentação de série de casos e comentários sobre o tema em nosso meio/Emily Ferreira Salles Pilar. - Porto Alegre, 2010. 56f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

Titulo em inglês: Phaeohyphomycosis in Rio Grande do Sul. Presentation of series of cases and comments on the subject in our environment.

1. Feo-hifomicose no Brasil. 2. Coloração de Fontana-Masson. 3. Transplante de órgão sólido. 5. *Exophiala*. 6. *Colletotrichum*.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação: Prof^o Dra. Marli Maria Knorst

Agradeço e dedico este trabalho

Aos meus pais VERA e PAULO

Pelo apoio e incentivo em todos os momentos pessoais, profissionais e acadêmicos.

À minha irmã EVELYN pelo carinho, pela torcida fiel e apoio.

Ao meu esposo LEANDRO, pela compreensão, pelo incentivo e por acreditar no meu potencial.

Muito Obrigada

Agradecimentos

Ao professor Dr. Luiz Carlos Severo, meu orientador, sempre disposto a fazer de seus alunos pesquisadores melhores transmitindo seus conhecimentos com muita sabedoria.

Ao Dr. Flávio Mattos de Oliveira, meu co-orientador, que me incentivou e me apoiou durante o curso.

A Dra. Alexandra Flávia Gazzoni pela ajuda nas colorações e microfotografias.

A Dra. Cecília Bittencourt Severo pelas sugestões no texto, especialmente no inglês.

Ao Dr. Michael R. McGinnis (Professor, Medical Mycology, Research Center, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA), pela confirmação etiológica do caso 15.

Ao Dr. Vlademir Vicente Cantarelli (Professor Adjunto do Centro Universitário FEEVALE; Biologia Molecular, Laboratório Weinmann) pela confirmação etiológica – biologia molecular do caso 12.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia e Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar de Porto Alegre pelo auxílio na concepção deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Feo-hifomicose subcutânea por *E. jeanselmei* (Caso 17). A) Lesão na perna direita de um paciente transplantado renal; B) Corte histológico da lesão (Fig. 1A) mostrando um grande numero de elementos fúngicos demáceos (Hematoxilina e eosina x100). 42
- Figura 2 Feo-hifomicose sistêmica, cerebral por *C. bantiana* (Caso 10). A) Corte da lesão cerebral, macroscopia mostrando quarto ventrículo de cor escura devido número de hifas demáceas; B) Espécime colhido do quarto ventrículo cerebral (Fig. 2A), mostrando grande numero de hifas demáceas, septadas, após clarificação com potassa (x400). 43
- Figura 3 Feo-hifomicose subcutânea. Corte histológico mostrando polimorfismo dos elementos fúngicos (Caso 6). A) Células leveduriformes escuras com paredes grossas, notar a estrutura dividida internamente por um septo transverso corado pelo (Hematoxilina e eosina, x100); B) Grande número de fragmentos de hifas demáceas (Hematoxilina e eosina, x100). 44
- Figura 4 Feo-hifomicose sistêmica, pulmonar (Caso 5). Biópsia de lesão endobrônquica. A) Presença de pseudo-hifas e hifas regulares curtas (Prata, x 40); B) Corte corado pelo Fontana-Masson demosntrando a combinação de células leveduriformes, pseudo-hifas e hifas (x10). 44

TABELA

Tabela 1	Características clínico-epidemiológicas e diagnósticas dos casos de feo-hifomicose	45
----------	--	----

RESUMO

PILAR, E.F.S Feo-hifomicose no Rio Grande do Sul. Apresentação de série de casos e comentários sobre o tema em nosso meio.

Feo-hifomicose refere-se a infecções por fungos pigmentados escuros. Revisamos a casuística brasileira entre 1953 e 2010, apresentando as características clínico-epidemiológicas e diagnósticas de 17 casos. Nas quais a coloração de hematoxilina-eosina foi usada para visualizar alterações estruturais nas lesões; a coloração da prata para identificação dos microrganismos; e coloração de Fontana-Masson confirmou a melanina na parede fúngica. Os fungos cresceram sob aspecto de micélio e produziam pigmentos de melanina, que dão às colônias cor negra característica. A observação das características microscópicas dos cultivos forneceu a identificação etiológica. A feo-hifomicose está amplamente disseminada no Brasil. Entretanto, é subestimada devido a fixação das biopsias em formol, o que impede o isolamento em cultivos.

Palavras-chaves: Feo-hifomicose no Brasil. Coloração de Fontana-Masson. Transplante de órgão sólido. *Exophiala*. *Colletotrichum*.

ABSTRACT

PILAR, E.F.S. Phaeohyphomycosis in Rio Grande do Sul. Presentation of series of cases and comments on the subject in our environment.

Phaeohyphomycosis refers to infection caused by darkly pigmented fungi. We reviewed the Brazilian casuistic from 1953 to 2010 and presented the clinical-epidemiologic and diagnostic features of additional 17 cases. In the cases hematoxylin and eosin stain was used to look for structural changes of the infected lesion; Gomori's methenamine-silver stain identified these organisms; and Fontana-Masson staining confirm the presence of melanin fungal cell wall. The organisms formed mycelial colonies and produced melanin-like pigments that give the colonies the characteristic dark color. The microscopic study of cultures identified etiology. The phaeohyphomycosis is a widespread tropical disease in Brazil. However, it is underestimated due to formalin fixation tissue specimens that oppose the prior cultures.

Keywords: Phaeohyphomycosis. Fontana-Masson stain. Solid organ transplantation. *Exophiala*. *Colletotrichum*.

SUMÁRIO

Agradecimentos	V
Lista de figuras	VII
Tabela 1	VIII
Resumo	IX
Abstract	X
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Geral	3
2.2 Específicos	3
3 MÉTODOS	4
3.1 Delineamento e período do estudo	4
3.2 População do estudo	4
3.3 Instituição	4
3.4 Aspectos éticos	4
3.5 Análise e avaliação	5
4 RESULTADOS	6
5 DISCUSSÃO	8
6 BREVE ENUMERAÇÃO DA CASUÍSTICA BRASILEIRA	11
7 CONCLUSÕES	13
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
9 ANEXOS	21
9.1 Anexo I - Declaração referente a aspectos de Ética	21
9.2 Anexo II - Instrumento para colheita de dados	22
9.3 Anexo III - Casos provenientes de cada estado brasileiro	23
9.4 Anexo IV - Local das lesões da casuística brasileira: 1953 – 2010	24
9.5 Anexo V - Identificação por cultivos da feo-hifomicose no Brasil: 1953-2010	25
9.6 Anexo VI – Artigo. Feo-hifomicose: estudo clínico-epidemiológico e diagnóstico de dezessete casos. Submetido a Rev Soc Bras Med Trop	27

1 INTRODUÇÃO

O termo feo-hifomicose foi introduzido por Ajello e cols.³ para designar infecções por fungos filamentosos demáceos^{3 54}. Estes microrganismos são sapróbios do solo^{37 56}, sendo encontrados em madeira e em plantas em decomposição¹⁰. Frequentemente, encontram-se como contaminantes de laboratório³. Engloba grupo importante de infecções em humanos acometendo ambos pacientes, imunocompetentes e imunocomprometidos^{53 54 56}. Apresenta-se clinicamente heterogênea⁴², com manifestações superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistêmicas⁶².

Microscopicamente, seus agentes etiológicos apresentam-se como elementos leveduriformes, pseudo-hifas e hifas septadas ramificadas (curtas ou longas; regulares ou retorcidas), ou uma combinação destes, de coloração acastanhada^{1 37}. Os principais gêneros envolvidos incluem *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Phaeoacremonium*, *Phialophora* e *Wangiella*¹⁵. A feo-hifomicose contrasta com outras infecções por fungos demáceos, que incluem a cromoblastomicose e micetoma de grão negro^{2 42 62}.

O diagnóstico laboratorial fundamenta-se primeiramente, nas características morfológicas dos agentes à microscopia (exame direto e histopatologia), e complementa-se necessariamente com cultivos que evidencia, pelo isolamento, o fungo no espécime^{37 56 62}. A identificação histopatológica é composta pelas técnicas histoquímicas de hematoxilina-eosina - para

avaliação da reação tecidual^{31 32}, e coloração pela prata - útil no estudo da micromorfologia fúngica^{31 62}, bem como pela técnica especial de Fontana-Masson, a qual detecta a melanina^{29 31 32 69} presente na parede celular dos fungos demáceos^{23 66}.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Definir os dados demográficos, as doenças de base e os fatores associados aos episódios de feo-hifomicose diagnosticados no Laboratório de Micologia, Santa Casa – Complexo Hospitalar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os métodos para o diagnóstico da feo-hifomicose;
- Enumerar os agentes etiológicos da feo-hifomicose no Rio Grande do Sul;
- Comentar brevemente casos de feo-hifomicose da literatura brasileira.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento e período do estudo

Estudo de coorte, observacional e retrospectivo de 1995 a 2010.

3.2 População do estudo

Na população do estudo foram incluídos todos os casos consecutivos de feo-hifomicose diagnosticados no Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar no período de 1995 a 2010.

3.3 Instituição

É um complexo hospitalar de atendimento terciário composto por 7 hospitais, que ao todo somam mais de 1.216 leitos, 129 dos quais são de terapia intensiva. Ocorrem na Instituição 47.958 internações e 670.181 consultas ambulatoriais por ano. É uma Instituição com 206 anos de existência, servindo como hospital-escola à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Cerca de 60% dos leitos do hospital são destinados a pacientes do Sistema Único de Saúde, e 40 % a pacientes particulares ou conveniados.

3.4 Aspectos éticos

O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa, sendo aprovado pelo mesmo (protocolo nº 3098/09 e parecer nº 383/09). Será garantido o anonimato dos pacientes incluídos na pesquisa. No ANEXO I consta declaração referente aos aspectos éticos, enviados ao Comitê.

3.5 Análise e avaliação

Dados epidemiológicos, clínicos e de diagnóstico de 17 casos de feohifomicose do Laboratório de Micologia, Santa Casa/Complexo Hospitalar, Porto Alegre-RS foram retrospectivamente revisados. Os registros médicos de todos os pacientes foram analisados quanto a: sexo, idade, doenças predisponentes, condições associadas, sítios envolvidos e tempo entre o aparecimento da doença e diagnóstico micológico (Anexo II).

Diagnóstico laboratorial. A identificação foi realizada por meio de técnicas laboratoriais padronizadas^{5 34 36 37 58}.

Exame direto: montagem e clarificação em solução de hidróxido de potássio a 10%.

Histopatologia: fragmentos de tecido retirados cirurgicamente foram submetidos a processamento histológico e inclusos em blocos de parafina. A seguir, os cortes foram corados por meio das técnicas histoquímicas básicas de hematoxilina e eosina e coloração pela prata, e especial de Fontana-Masson.

Cultivos: (a) avaliação macroscópica: colônias que variam de leveduriformes a aveludadas (dependendo da espécie), de marrom-oliva a negras em cultivos incubados a 25°C (dentro de 2 a 4 semanas) em Ágar Sabouraud, com e sem antibiótico e Mycosel; (b) morfologia microscópica: repiques sem contaminação submetidos a cultivos em lâminas em meio ágar-batata. A identificação do gênero e espécie baseia-se na morfologia do aparelho conidiano.

4 RESULTADOS

Características dos pacientes:

Predominou o sexo masculino (11/17, 65%), a idade variou de 16-74 anos (mediana de 50), todos da raça branca, o tempo de lesão prévia ao diagnóstico em 12 pacientes que a variou de 15 dias a 15 anos (mediana de 34 meses). A síndrome mais frequente foi a subcutânea (59%) e predominou o transplante de órgão sólido (6/17, 35%) como condição predisponente/associada.

Macroscopia das lesões. As lesões estavam presentes em membros inferiores em 62% (10/17) dos casos. Na lesão cerebral (Caso 10) pode ser observado aspecto escuro do assoalho do 4º ventrículo, devido a melanina da parede fúngica.

Histopatologia. Inflamação granulomatosa com ou sem abscesso foi observada em 10 casos. Em todos visualizou-se infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, eosinófilos e neutrófilos; em 7 observaram-se células epitelióides e histiócitos multinucleados tipo Langerhans. Áreas centrais de necrose e marginais de fibrose estavam presentes em 6 casos. Três apresentaram acantose irregular e paraceratose. Um paciente foi diagnosticado inicialmente com neoplasia mesenquimal. Estruturas pigmentadas esféricas e filamentosas foram detectadas nas áreas inflamatórias. Em um caso os elementos fúngicos foram hialinos (Caso 12). À microscopia, os fungos estavam dispostos ora no interior das células gigantes (fagocitados), ora dispersos, ou ainda em locais isolados. Quando corados por

coloração pela prata, as estruturas fúngicas estavam bem delineadas. Em todos os casos demonstrou-se numerosos elementos polimórficos, desde estruturas leveduriformes (dilatadas ou de contornos irregulares e algumas com brotamento), pseudo-hifas a hifas septadas, ramificadas ou não, curtas ou longas, regulares ou retorcidas. Em todos os pacientes houve reação positiva para melanina pela coloração de Fontana-Masson.

Cultivo. O isolamento em cultivo foi realizado em 10 (62 %) casos e em sete não houve isolamento fúngico. Os agentes etiológicos foram 4 *Exophiala jeanselmei*, 2 *Alternaria* sp., 2 *Cladophialophora* sp., 1 *Curvularia* sp. e 1 *Colletotrichum gloeosporioides*.

5 DISCUSSÃO

A feo-hifomicose é uma entidade histopatológico distinta, de etiologia múltipla², prontamente distinguível de outras infecções por fungos negros como a cromoblastomicose e os micetomas de grão negro^{54 56}. A primeira, usualmente encontrada em áreas tropicais, causada por um pequeno grupo de fungos, os quais assumem nos tecidos a forma de corpos escleróticos ou muriformes; nos micetomas, os fungos formam microcolônias, constituídas por hifas e elementos leveduriformes demáceos, responsáveis pela característica de grão^{4 42}.

As micoses abrigadas sob esta designação têm distribuição cosmopolita^{37 67}. Aponta-se maior prevalência nas regiões tropicais e subtropicais^{10 30}, apresentando variabilidade em função do maior ou menor conhecimento micológico, facilidade para o diagnóstico laboratorial e interesse na divulgação dos achados clínicos³⁷. Embora, existam agentes causadores que são geograficamente restritos como *Ramichloridium mackenzei*⁴⁷, todas as espécies isoladas neste estudo apresentaram distribuição mundial.

A análise epidemiológica da nossa casuística revelou predominância do sexo masculino e da raça branca, embora a literatura afirme que são igualmente susceptíveis à infecção indivíduos de ambos os sexos e de todas as raças^{37 67}. Tem-se observada em todas as idades⁷, com maior incidência no grupo 30-50 anos³⁷. Há relatos em pacientes jovens⁷ (sete dos 17 casos tinham idade inferior a 30 anos). Muitos casos procedem de zonas rurais, especialmente aqueles com antecedentes traumáticos e que apresentam a forma subcutânea causada por *Exophiala jeanselmei* e *Wangiella dermatitidis*⁴².

A existência de fatores predisponentes – diabetes, infecção prévia, uso de drogas injetáveis e imunossupressão terapêutica, em especial corticosteróides - foram constatados nos casos ora apresentados. Há relatos em transplantados^{14 20 21 26 32 33 40 49 50 59 63 64}, o que corresponde a 35% da nossa casuística.

A apresentação subcutânea - que corresponde a metade dos 17 casos analisados - tem origem na inoculação do fungo por ocasião traumática em áreas do corpo expostas^{7 37}, sendo as extremidades inferiores as mais acometidas. A sistêmica, como a sinusite alérgica origina-se por via inalatória⁶⁵. Na cerebral, detectada em sua maioria em imunocompetentes^{10 45 61 65 68}, sugere disseminação hematogênica a partir de um foco pulmonar subclínico⁵⁶. *Cladophialophora bantiana* é a espécie causadora em mais da metade destes casos^{55 68}. Um de nossos pacientes com acometimento cerebral por esta espécie demonstrou como porta de entrada a rota intravenosa. Já a pneumonia é usualmente encontrada no hospedeiro imunocomprometido⁵⁴. O intervalo entre o aparecimento da doença e o diagnóstico é grande, variando de poucos dias até vários anos³⁷. Não há correlação entre carga fúngica, duração e tamanho das lesões⁵³.

A feo-hifomicose é diagnosticada laboratorialmente. Clinicamente pode ser suspeitada^{37 71}. Os agentes apresentam-se dispersos ou em aglomerados. Estruturas pigmentadas, agregados de macrófagos, de células gigantes e de infiltrado inflamatório supurativo são apresentados pela coloração de hematoxilina e eosina. Na coloração pela prata, todos fungos são intensamente

corados. Apresentam-se elementos leveduriformes, bem como filamentos de morfologia irregular e de tamanho variável, podendo ser ramificados ou não. Estas características contrastam com as espécies de *Aspergillus*^{55 56 57} – importantes agentes de infecção pulmonar e nos seios paranasais. Nestes casos, a coloração de Fontana-Masson confirma os elementos fúngicos demáceos, diferenciando-os dos hialinos. O aspecto parasitário dos seus agentes é idêntico, qualquer que seja o microrganismo³⁷. Portanto, não são diferenciados somente com bases na micromorfologia⁴⁴, conseqüentemente é obrigatório isolamento em cultivos e a subsquente identificação do gênero e espécie. Pelo fato de serem contaminantes comuns de laboratório³, eles são frequentemente descartados sendo considerados, muitas vezes, como não patogênicos. O cenário clínico deverá sempre ser analisado frente às decisões terapêuticas.

6 BREVE ENUMERAÇÃO DA CASUÍSTICA BRASILEIRA

No período de 1953 - 2010, 80 casos registrou-se no Brasil^{4 6 7 8 9 11 12 13 14 16 17 18 19 20 21 22 24 25 26 27 28 30 32 35 37 38 39 40 43 46 47 48 49 50 51 52 53 59 60 62 63 64 65 67} (Anexos III-V). Agora, nós adicionamos 13 casos à casuística brasileira, já que quatro haviam sido publicados previamente^{52 65}.

Não houve diferença nas características epidemiológicas observadas entre a casuística brasileira e a nossa série. As zonas interioranas apresentaram a maior frequência^{4 8 12 13 19 22 30 35 38 53 59 64}. Há relatos em todas as regiões geográficas.

Estes achados caracterizam a feo-hifomicose como uma doença tropical amplamente disseminada, que raramente é reportada devido as dificuldades na identificação dos seus agentes etiológicos por meio de cultivos e de cortes de tecidos.

Dezoito (22%) casos apresentaram inoculação do fungo por ocasião traumática^{4 7 8 13 21 30 48 53 62 63 65 70}. Trinta e oito (47%) pacientes foram imunocomprometidos^{1 14 20 21 26 30 32 38 40 47 49 50 59 63 64 65}. Transplante foi o fator predisponente mais frequente, incluindo renal (27 casos)^{14 20 21 26 40 41 47 49 50 59}, medula óssea (2 casos)^{32 64} e cardíaco (1 caso)⁶³. A subcutânea apresentou-se com maior frequência (62 – 77%)^{4 7 8 9 11 13 14 19 20 21 25 26 27 30 32 37 40 45 49 50 53 59 36 39 46 47 48 49 50 53 59 60 62 63 67}, seguidos da sistêmica (10 - 17%)^{22 24 28 35 38 39 43 52 64 65}.

Revelou maior número de casos sistêmicos a infecção no SNC (8)^{22 25 28 35 39 43 52}
⁶⁵. Os sítios de infecção mais observados foram os membros inferiores^{4 6 7 9 13 16}
 18 19 20 21 24 30 32 37 40 47b 48 49 50 60 62 63 39 46 47 57 59 60 62 63, sendo pé^{6 9 16 18 19 20 21 30 37 40}
 47 48 62 63 e perna^{4 6 7 13 14 26 27 30 49 50 63} os mais acometidos (Anexo IV).

Cultivos foram realizados em 75% (60) dos casos^{4 6 7 8 9 11 12 13 14 16 17 18 19 20}
 21 22 24 26 28 32 35 37 39 40 43 46 47 48 49 50 51 59 60 62 63 64 65 67 64. As espécies de *Exophiala*
 foram as mais frequentes (14)^{7 11 20 27 35 37 47 48 59 62 63}, seguido de
Cladophialophora bantiana (5)^{22 25 28 39 43 49 65} (Tabela 5). Um paciente foi
 infectado por duas espécies distintas⁴⁷. Em 4 casos houve identificação de
 fungos demáceos sem estabelecimento do gênero e espécie⁴⁷. Quatro pacientes
 apresentaram cultivos negativos⁴⁷. Tabela 5 mostra os 56 (70%) casos com a
 identificação por cultivos. Em 30% (20)^{4 7 24 30 52 53 55 62} o diagnóstico estabeleceu-
 se somente com bases na morfologia à histopatologia. Este percentual alto é
 reflexo da imersão dos espécimes clínicos em formalina 10%, o que torna o
 agente fúngico inviável impossibilitando o seu isolamento em cultivos. As
 características clínicas e de diagnóstico da nossa casuística estão concordantes
 com os dados da literatura ora apresentados.

7 CONCLUSÕES

- No Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar no período de 1995 a 2010 foram diagnosticados 17 casos de feo-hifomicose. A micose predominou em homens, adultos, da cor branca, transplantados de órgão sólido e o diagnóstico foi tardio (mediana de 34 meses). Dez pacientes foram considerados imunocomprometidos com os seguintes fatores de risco identificáveis, que incluem transplantes, uso de corticosteróides, terapia antifúngica para paracoccidioidomicose e uso de drogas injetáveis.

- Quinze casos apresentaram exame direto positivo, com visualização de uma combinação morfológica de elementos fúngicos de cor escura; a identificação histopatológica foi realizada em dez pacientes; o exame com cultivo foi realizado em doze casos; em um houve identificação pela reação em cadeia da polimerase; nos cinco casos restantes, o espécime clínico estava todo em formol. Nestes o diagnóstico foi estabelecido somente de acordo com os achados micromorfológicos da histopatologia.

- Os agentes etiológicos no Rio Grande do Sul: presente casuística - 4 *Exophiala jeanselmei*, 2 *Alternaria*, 2 *Cladophialophora*, 1 *Curvularia* e 1 *Colletotrichum gloeosporioides*; casos publicados por outros micologistas: 2 *Curvularia lunata*, *E. jeanselmei*, *Phaeoacremonium (aleophilum) alvesii*, *P. rubrigenum*.

- São conhecidos no Brasil aproximadamente uma centena de casos de feo-hifomicose, distribuídos por todas regiões geográficas, podendo ser considerada uma doença tropical. Praticamente a metade do pacientes eram imunodeprimidos, especialmente transplantado de órgão sólido. Apresentação mais incidente foi a subcutânea (*E. jeanselmei*), seguido de sistêmica (*C. bantiana*) com neurotropismo.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adam RD, Paquin ML, Petersen EA, Saubolle MA, Rinaldi MG, Corcoran JG, et al. Phaeohyphomycosis caused by the fungal genera *Bipolaris* and *Exserohilum*. A report of 9 cases and review of the literature. *Medicine*, 65:203-217, 1986.
2. Ajello L. Phaeohyphomycosis. Definition and etiology. *In: Mycoses. Scientific publication n° 304*, Washington, DC, Pan American Health Organization, p. 126-133, 1975.
3. Ajello L, Georg LK, Steigbigel RT, Wang GJK. A case of phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*. *Mycologia* 66: 490-498, 1974.
4. Arnaud MV, Vieira TL, Moraes MA. Subcutaneous phaeohyphomycosis in the state of Pará: a report of a 3 cases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 29: 271-274, 1996.
5. Artal EM. Diagnóstico histopatológico de las micosis. *Revista Iberoamericana de Micología* 21: 1-9, 2004.
6. Azulay RD, Serruya J. Hematogenous dissemination in cromoblastomycosis. Report of a generalized case. *Archives of Dermatology* 95: 57-60, 1967.
7. Bambirra EA, Miranda D, Nogueira AMMF, Barbosa CSP. Phaeohyphomycotic cyst: a clinicopathologic study of the first four cases described from Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 32: 794-798, 1983.
8. Bittencourt AL, Machado PRL, Araujo MGS. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Cyphellophora pluriseptata*. *European Journal of Dermatology* 12: 103-106, 2002.
9. Bopp C, Vettoratto G, Borelli D. Chromoblastomycose caused by a new species: *Taeniocella boppii*. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana* Z11: 221-226, 1983.
10. Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *Journal of Chemotherapy* 15: 36-47, 2003.
11. Campos-Takaki GM, Jardim ML. Report of chronic subcutaneous abscesses caused by *Exophiala spinifera*. *Mycopathologia* 127: 73-76, 1994.
12. Cardoso SV, Campolina SS, Guimarães AL, Faria PR, da C Costa EM, Gomez RS, et al. Oral phaeohyphomycosis. *Journal of Clinical Pathology* 60: 204-205, 2007.
13. Castro RM, Gompertz OF. Feo-hifomicose subcutânea por *Cladosporium elatum*. Relato de um caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 59: 235-237, 1984.

14. Castro LGM, Lacaz CS, Guarro J, Gené J, Heins-Vaccari EM, Leite RSF, et al. Phaeohyphomycosis cyst caused by *Colletotrichum crassipes*. *Journal of Clinical Microbiology* 39: 2321-2324, 2001.
15. Chuan MT, Wu MC. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*: successful treatment with itraconazole. *International Journal of Dermatology* 1995; 34: 563-566.
16. Costa AR, Porto E, Lacaz CS. Interdigital, cutaneous phaeohyphomycosis due to *Scytalidium lignicola*. *Pesante* 1957. A case report. *Mycoses* 31: 604-612, 1988.
17. Costa AR, Porto E, Lacaz C da S, Melo NT, Calux M de J, Valente NY. Cutaneous and ungueal phaeohyphomycosis caused by species of *Chaetomium* Kunze (1987) ex Fresenius, 19829. *Journal Medical and Veterinary Micology* 26: 261-268, 1988.
18. Costa EF, Wanke B, Monteiro PCF, Porto E, Wanke NC, Lacaz C da S. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Scytalidium lignicola*. Report of the first three cases in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 84: 135-136, 1989.
19. Costa AR, Porto E, Tabuti AH, Lacaz CS, Sakai-Valente NY, Maranhão WM, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Bipolaris hawaiiensis*. A case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 33: 74-79, 1991.
20. Cucé LC, Salebian A, Porto E, Melo NT, Lacaz CS. Feo-hifomicose em transplantada renal por *Exophiala dermatitidis* (Kano) de Hoog, 1977. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 61: 207-211, 1986.
21. Cunha Filho RR, Schwartz J, Rehn M, Vettorato G, Resende MA. Feo-hifomicose causada por *Veronaea bothryosa*: relato de dois casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 80: 53-56, 2005.
22. Dias LB, Araújo RDL, Araujo MTF, Pinheiro F de P. Cladosporiose (demaceomicose) cerebral. Estudo da reprodução experimental da doença. *Hilléia Méd S*: 65-70, 1983.
23. Dixon DM, Polak-Wyss A. The medically important dematiaceous fungi and their identification. *Mycoses* 34: 1-18, 1991.
24. Duquia RP, de Almeida Jr HL, Vettorato G, Rocha NM, de Castro LA. Ecthyma-like phaeohyphomycosis caused by *Cladosporium cladosporioides*. *Mycoses*. 2009. (Epub ahead of print).
25. França Neto AS, Britto T, Almeida FP. Cromomicose do sistema nervoso. Estudo anátomo-clínico de um caso. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 11: 266-277, 1953.
26. Fernandes NC, Nacif D, Akiti T, Cuzzi T. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Cladophialophora* sp.: a case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 49: 109-112, 2007.
27. Ferreira LM, Pereira RN, Diniz LM, Souza Filho JB. Qual é o seu diagnóstico? Feo-hifomicose. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 81: 291-93, 2006.

28. Freitas A, Pedral-Sampaio DB, Nogueira LE, Daltro E, Sampaio J, Athanásio P, et al. *Cladophialophora bantiana* (previously *Cladosporium trichoides*): First report of a case in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 1: 313-316, 1997.
29. Fothergill AW. Identification of dematiaceous fungi and their role in human disease. Clinical Infectious Diseases 22:179-184, 1996.
30. Fonseca APM, Fonseca WSM, Silva JG. Feo-hifomicose subcutânea: relato de três casos. Anais Brasileiros de Dermatologia 65: 303-307, 1990.
31. Gazzoni AF, Pegas KL, Severo LC. Histopathological techniques in the diagnosis of cryptococcosis by capsule-deficient *Cryptococcus*: report of a case. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41:76-78, 2008.
32. Guarro J, Gugnani HC, Sood N, Batra R, Mayayo E, Gene J, et al. Subcutaneous Phaeohyphomycosis Caused by *Wallemia sebi* in an Immunocompetent Host. Journal of Clinical Microbiology 46:1129-1131, 2008.
- 32a. Guarro J, Alves SH, Gené J, Graziottin NA, Mazzucco R, Dalmagro C et al. Two cases of subcutaneous infection due to *Phaeoacremonium* spp. Journal of Clinical Microbiology 41: 1332-1336, 2003.
33. Heins-Vaccari EM, Machado CM, Saboya RS, Silva RL, Dulley FL, Lacaz CS, et al. *Phialemonium curvatum* infection after bone marrow transplantation. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 43: 163-166, 2001.
34. Kimura M, McGinnis MR. Fontana-Masson-Stained tissue from culture-proven mycoses. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 122: 1107-1111, 1998.
35. Lazcano O, Speights VO Jr, Bilbao J, Becker J, Diaz L. Combined Fontana-Masson-Mucin staining of *Cryptococcus neoformans* Archives of Pathology & Laboratory Medicine 115: 1145-1149, 1991.
36. Lacaz CS, Porto E, Andrade JG, Telles Filho FQ. Feo-hifomicose disseminada por *Exophiala spinifera*. Anais Brasileiros de Dermatologia 59: 238-243, 1984.
37. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo MT. Tratado de Micologia Médica – Lacaz. Editora Sarvier, São Paulo, 2002.
38. Londero AT. Feo-hifomicose. Interesse em dermatologia. Anais Brasileiros de Dermatologia 62: 327-331, 1987.
39. Lopes JO, Alves SH, Benevenga JP, Brauner FB, Castro MS, Melchior E. *Curvularia lunata* peritonitis complicating peritoneal dialysis. Mycopathologia 127: 65-67, 1994.
40. Lopes MBS, Barbosa RF, Vellasco O, Rosemberg S. Compression médullaire due à *Cladosporium trichoides*. Observation anatomo-clinique. Annales de Pathologie (Paris) 9: 275-278, 1989.

- 40a. Lopes JO, Jobim NM. Dermatomycosis of the toe web caused by *Curvularia lunata*. Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo, 40: 327-328, 1998.
41. Marques AS, Camargo RM, Summerbell RC, De Hoog GS, Ishioka P, Chambô-Cordaro LM, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Phaeoacremonium parasiticum* in a renal transplant patient. Medical Mycology 44: 671-676, 2006.
42. Matsumoto T, Ajello L, Matsuda T, Szaniszló PJ, Walsh TJ. Developments in hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis. Journal of Medical and Veterinary Mycology 32: 329-349, 1994.
43. McGinnis MR. Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: New concepts, diagnosis, and mycology. Journal of the American Academy of Dermatology 8: 1-16, 1983.
44. Meira GM, Neves ACA, Dias LB. Cladosporiose (demaciomicose) cerebral. Novo caso encontrado no Brasil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 22: 310-318, 1980.
45. Nóbrega JPS, Rosemberg S, Adami AM, Heins-Vaccari EM, Lacaz CS, De Brito T. *Fonsecaea pedrosoi* cerebral phaeohyphomycosis ("chromoblastomycosis"). first human culture-proven case reported in Brazil. Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 45: 217-220, 2003.
46. O'Donnell PJ, Hutt MSR. Subcutaneous phaeohyphomycosis: a histopathological study of nine cases from Malawi. Journal of Clinical Pathology 38: 288-292, 1985.
47. Ogawa MM, Galante NZ, Godoy P, Fischman-Gompertz, Martelli F, Colombo AL, et al. Treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis and prospective follow-up of 17 kidney transplant recipients. Journal of the American Academy of Dermatology 61: 977-985.
48. Parente JN, Talhari C, Ginter-Hanselmayer G, Schettini AP, da Costa Eiras J, de Souza JV, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis in immunocompetent patients: two new cases caused by *Exophiala jeanselmei* and *Cladophialophora carrionii*. Mycoses. 2009 (Epub ahead of print).
49. Pérez J, Carrasco L. Diagnóstico histopatológico de micosis em patologia veterinária. Revista Iberoamericana de Micología 17: S18-S22, 2000.
50. Pires MC, Costa AR, Muller H, Gatti TSRS, Reis VMS. Feo-hifomicose subcutânea por *Mycelia sterilia* com flebite local ascendente: relato de caso. Anais Brasileiros de Dermatologia 71: 323-325, 1996.
51. Porto E, Cucé LC, Lacaz C da S, Salebian A, de Moraes MM. Feo-hifomicose por *Cladosporium bantianum* (*Xylohypha bantiana*). Registro de um caso em transplantado renal. Anais Brasileiros de Dermatologia 62: 173-179, 1987.

52. Porto E, Lacaz CS, Sabbaga E, Chocair PR, Fonseca JÁ, Rivitti EA, et al. A. *Phialophora bubakii*. Isolamento de abscesso subcutâneo, em transplantado renal. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 21: 106-109, 1979.
53. Porto E, Lacaz C da S, Utiyama Y, Assumpção SBP, Melo NT. Feo-hifomicose do couro cabeludo por *Phialophora parasitica*. Registro de um caso. Anais Brasileiros de Dermatologia 61: 91-96, 1986.
54. Queiroz LS, Nucci A, Silveira ML, Branchini MLM, Facure NO. Cromomicose cerebral registro de um caso. In: Resumos do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Campinas p.15, 1979.
55. Ramos AM, Sales Ade O, de Andrade MC, Bittencourt JF, Ramoc CC. A simple method for detecting subcutaneous phaeohyphomycosis with light-colored fungi. A study of eight cases. The American Journal of Surgical Pathology 19: 109-114, 1995.
56. Revankar SG. Dematiaceous fungi. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 25: 183-189, 2004.
57. Revankar SG. Phaeohyphomycosis. Infectious Diseases Clinics of North America 20: 609-620, 2006.
58. Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, Pullen R, Rinaldi MG. Disseminated phaeohyphomycosis: Review of an emerging mycosis. Clinical Infectious Diseases 34: 467-476, 2002.
59. Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: A review of 101 cases. Clinical Infectious Diseases 38: 206-216, 2004.
60. Riddel RW. Permanent stained mycological preparations obtained by slide culture. Mycologia 42: 265-270, 1950.
61. Sabbaga E, Tedesco-Marchiesi LM, Lacaz CS, Cucé LC, Salebian A, Heins-Vaccari EM, et al. Feo-hifomicose subcutânea por *Exophiala jeanselmei*. Regisro de três casos em transplantados renais. Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 1994; 36: 175-183.
62. Saénz-Madrid MC, Silva Jr O de C, Salebian A, Sotto MN, Valente MYS. Feo-hifomicose subcutânea por *Phialophora parasitica*. In: Resumos do XXXVII Congresso Brasileiro de Dermatologia, Rio de Janeiro p.232, 1992.
63. Seaworth BJ, Kwon-Chung KJ, Hamilton JD, Perfect JR. Brain abscess caused by a variety of *Cladosporium trichoides*. American Society of Clinical Pathologists 79: 747-752, 1983.
64. Severo LC, Bassanesi MC, Londero AT. Tinea nigra: Report of four cases observed in Rio Grande do Sul (Brazil) and a review of Brazilian literature. Mycopathologia 126: 157-162, 1994.
65. Severo LC, Geyer G, Souza AL, Balbinotti M. Feo-hifomicose subcutânea. Relato dos três primeiros casos do Rio Grande do Sul, Brasil. Anais Brasileiros de Dermatologia 62: 37-40, 1987.

66. Silva MR, Fernandes OFL, Costa CR, Chaul A, Morgado LF, Fleury-Junior LF, Costa MB, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis by *Exophiala jeanselmei* in a cardiac transplant. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 47: 55-57, 2005.
67. Teixeira AB, Trabasso P, Moretti-Branchini ML, Aoki FH, Vigorito AC, Mlyaji M, et al. Phaeohyphomycosis caused by *Chaetomium globosum* in na allogenic bone marrow transplant recipient. *Mycopathologia* 156: 309-312, 2003.
68. Walz R, Bianchin M, Chaves ML, Cerski MR, Severo LC. Cerebral phaeohyphomycosis caused by *Cladophialophora bantiana* in a Brazilian drug abuser. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 35: 427-431, 1997.
69. Wood C, Russel-Bell B. Characterization of pigmented fungi by melanin staining. *American Journal of Dermatopathology* 5: 71-81, 1983.
70. Zaitz C, Heins-Vaccari EM, de Freitas RS, Arriagada GL, Ruiz L, Totoli SA, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Phoma cava*. Report of a case and review of the literature. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 39: 43-48, 1997.
71. Ziefer A, Connor DH. Phaeomycotic cyst. A clinicopathologic study of twenty-five patients. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 29: 901-911, 1980.

9 ANEXOS

9. 1 Anexo 1 - Declaração referente a aspectos de Ética Médica

O presente estudo é exclusivamente epidemiológico, não envolvendo a realização de qualquer intervenção terapêutica. Todas as informações clínico-epidemiológicas necessárias para o estudo serão obtidas através de revisão de prontuários, não havendo qualquer contato direto entre investigadores e pacientes. A pesquisa tem interesse puramente científico.

As informações referentes aos pacientes serão mantidas em completo sigilo; os autores firmam compromisso com a confidencialidade, garantindo o sigilo quanto à identificação dos pacientes incluídos no estudo.

O projeto foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa-Complexo Hospitalar e foi aprovado. Certificamos que o estudo observará todos os padrões éticos estabelecidos pela Instituição.

EMILY FERREIRA SALLES PILAR

Bióloga

Laboratório de Patologia da Santa Casa-Complexo Hospitalar
Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul

PROF. DR. LUIZ CARLOS SEVERO

Micologista e Pneumologista, Doutor em Medicina

Professor Associado (nível 2), Pesquisador 1 B CNPq. Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

9.2 Anexo II - Instrumento para colheita de dados

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Idade: Sexo: M () F () Cor:

DADOS INSTITUCIONAIS

Hospital:

Nº casuística:

Nº prontuário:

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Motivo internação:

Doença predisponente:

Síndrome clínica:

Sítios envolvidos:

Local das lesões:

Traumatismos associados:

Tempo entre o aparecimento da doença e diagnóstico:

CONDIÇÕES PREDISPONETES

Transplantes	() Sim () Não	() Não informado
Uso de corticosteróides	() Sim () Não	() Não informado
Terapia antifúngica	() Sim () Não	() Não informado
Uso de drogas injetáveis	() Sim () Não	() Não informado

TERAPIA ANTIMICROBIANA

Fluconazol	() Sim () Não	() Não informado	Há quanto tempo:
Anfotericina B	() Sim () Não	() Não informado	Há quanto tempo:
Itraconazol	() Sim () Não	() Não informado	Há quanto tempo:
Voriconazol	() Sim () Não	() Não informado	Há quanto tempo:
Outros:			

MICOLOGIA

Espécime clínico

Exame direto () Positivo () Negativo

Cultivo () Positivo () Negativo

Evolução:**Tratamento:**

9.3 Anexo III - Casos provenientes de cada estado Brasileiro.

Estados da federação	Número de casos [Ref.]
Alagoas	1 [50]
Bahia	3 [8 13 28]
Ceará	1 [32]
Goiás	2 [34 63]
Manaus	1 [48]
Minas Gerais	4 [7]
Pará	3 [4]
Paraíba	1 [16]
Pernambuco	1 [11]
Piauí	3 [30]
Rio de Janeiro	3 [6 18 26]
Rio Grande do Norte	8 [53]
Rio Grande do Sul	10 [9 21 24 37 39 62 65]
São Paulo	30 [12 14 17 19 20 40 47 49 51 59 64]
Sem indicação de estado	8 [22 25 27 43 46 52 60 67]
Total	80

Ref:referência.

9.4 Anexo IV - Local das lesões da casuística brasileira: 1953 – 2010

Local das lesões	Número de casos/[Ref].
SNC	6 [22 25 28 39 43 52 65]
Couro cabeludo	1 [51]
Pavilhão auricular	1 [8]
Face	4 [6 11 12 35]
Linfonodo axilar e cervical	1 [64]
Antebraço	4 [17 46 53 59]
Cotovelo	3 [7 59 60]
Braço	8 [4 6 24 47 60]
Dedos da mão	1 [30]
Mão	8 [4 24 26 47 53 59 67]
Unhas da mão e pé	2 [16 17]
Tronco	2 [6 35]
Peritônio	1 [50]
Nádegas	2 [6 35]
Coxa	1 [50]
Joelho	5 [53 60]
Perna	17 [4 6 7 13 14 27 29 47 50 63]
Tornozelo	3 [7 47 53]
Calcâneo	1 [47]
Pé	17 [9 19 20 21 24 30 32 40 47 50 62 63]
Ungueal	2 [18]
Interdigitos do pé	2 [16 18]

SNC: Sistema Nervoso Central.

9.5 Anexo V - Identificação por cultivos da feo-hifomicose no Brasil: 1953-2010.

Microrganismo isolado	Ref.	Nº de casos	Síndrome clínica
<i>Alternaria alternata</i>	[47]	1	Subcutânea
<i>Alternaria</i> sp	[12]	1	Cutânea
<i>Bipolaris hawaiiensis</i>	[19]	1	Subcutânea
<i>Cladophialophora bantiana</i> ^a	[22 28 39 43 65]	5	Sistêmica (4)/ Subcutânea (1)
<i>C. carrionii</i>	[47]	1	Subcutânea
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	[24]	1	Cutânea
<i>C. elatum</i>	[13]	1	Subcutânea
<i>Cladophialophora</i> sp	[26 47]	2	Subcutânea
<i>Chaetomium globosum</i>	[17 64]	2	Cutâneo/Sistêmica
<i>Chaetomium perpulchrum</i>	[17]	1	Cutânea
<i>Cochliobolus australiensis</i>	[47]	1	Subcutânea
<i>Colletotrichum crassipes</i>	[14]	1	Subcutânea
<i>C. gloeosporioides</i>	[47]	1	Subcutânea
<i>Curvularia lunata</i>	[39, 40a]	2	Sistêmica/cutânea
<i>Cyphellophora pluriseptata</i>	[8]	1	Subcutânea
<i>Exophiala dermatitidis</i>	[20]	1	Subcutânea

^a: Sinônimos- *Cladosporium bantianum*, *Cladosporium trichoides*, *Xilohypha bantiana*, ^b: *P. alvesii*, Identificação por amplificação e sequenciamento de DNA.

9.5 Anexo V – continuação...

Microrganismo isolado	Ref.	Nº de casos	Síndrome clínica
<i>E. jeanselmei</i>	[7 27 48 59 62 63]	8	Subcutânea
<i>E. spinifera</i>	[11 35]	2	Disseminada
<i>Exophiala</i> sp	[47]	2	Subcutânea
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	[6 47]	2	Disseminada\ Subcutânea
Fungos demáceos	[47]	4	Subcutânea
<i>Mycelia sterilia</i>	[46]	1	Subcutânea
<i>Phaeoacremonium</i> spp ^b	[32a]	2	Subcutânea
<i>Phaeoacremonium inflatipes</i>	[47]	1	Subcutânea
<i>P. parasiticum</i>	[40]	1	Subcutânea
<i>Phialemonium curvatum</i>	[32]	1	Subcutânea
<i>Phialophora bubakii</i>	[50]	1	Subcutânea
<i>P. parasitica</i>	[51 60]	2	Cutânea/Subcutânea
<i>P. richardsiae</i>	[47]	1	Subcutânea
<i>Phoma cava</i>	[67]	1	Subcutânea
<i>Scedosporium apoispermum</i>	[47]	1	Subcutâneo
<i>Scytalidium lignicola</i>	[18]	3	Cutânea
<i>Taeniolella boppii</i>	[9]	1	Subcutânea
<i>Veronea bothryosa</i>	[21]	2	Subcutânea

^a: Sinônimos- *Cladosporium bantianum*, *Cladosporium trichoides*, *Xilohypha bantiana*, ^b: *P. alvesii*, Identificação por amplificação e sequenciamento de DNA.

9.6 Artigo – submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Feo-hifomicose: estudo clínico-epidemiológico e diagnóstico de dezessete casos

Phaeohyphomycosis: a clinical-epidemiologic and diagnostic study of seventeen cases

Flávio de Mattos Oliveira^{1,2}, Emily Ferreira Salles Pilar^{3,4} e Luiz Carlos Severo^{2,5,6}

1. Doutor em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). 2. Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Porto Alegre, RS. 3. Mestre em Ciências Pneumológicas, UFRGS. 4 Laboratório de Patologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar. 5. Professor Associado (Nível 2), Departamento de Medicina Interna, UFRGS. 6. Pesquisador 1B do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia/Santa Casa Complexo Hospitalar. Rua Annes Dias 295, 90020-090 Porto Alegre, RS.

Tel: 55 51 3214-8409

e-mail: severo@santacasa.tche.br; severo@pesquisador.cnpq.br

RESUMO

Introdução: O termo “guarda-chuva” feo-hifomicose cobre grupo heterogêneo de micoses causadas por grande variedade de gêneros fúngicos pigmentados escuros. **Objetivos:** Apresentar 17 casos de feo-hifomicose, revisando a literatura do Rio Grande do Sul. **Material e Métodos:** Revisamos os prontuários de todos os pacientes internados com o diagnóstico de feo-hifomicose no período de 1995 a 2010. Todos os casos tiveram a presença de melanina na parede fúngica confirmada pela coloração de Fontana-Masson nos cortes teciduais. **Resultados:** Dezesete casos foram admitidos entre 1995 e 2010. Onze dos 17 pacientes (42%) eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes era 50 anos (mediana, 16-74 anos). Dez (59%) pacientes apresentavam lesões subcutâneas. Seis (35%) pacientes tinham recebido um transplante de órgão sólido. Um total de 10 fungos foram isolados de 17 pacientes do caso. Os agentes etiológicos foram 4 *Exophiala jeanselmei*, 2 *Alternaria* sp., 2 *Cladophialophora* sp., 1 *Curvularia* sp., 1 *Colletotrichum gloeosporioides*, sete foram sem cultivo. É relatado o primeiro caso de feo-hifomicose subcutânea por *C. gloeosporioides* em paciente transplantado de pulmão. **Conclusão:** O número de casos de feo-hifomicose tem aumentado na última década. A principal razão para o aumento do número de casos desta doença pode ser a imunodeficiência iatrogênica. A presença de melanina na parede celular fúngica, evidenciada pela coloração de Fontana-Masson, e característica comum entre os agentes etiológicos e é um fator de virulência conhecido como um papel importante na patogênese da micose.

Palavras-chaves: Feo-hifomicose. Coloração de Fontana-Masson. Transplante de órgão sólido. *Exophiala*. *Colletotrichum*.

ABSTRACT

Introduction: The “umbrella” term phaeohyphomycosis covers a heterogeneous group of mycosis caused by a large number of darkly pigmented genera of fungi.

Objective: To present 17 cases of phaeohyphomycosis, reviewing the literature in Rio Grande do Sul.

Materials and Methods: We revised the files of all the patients admitted with the diagnosis of phaeohyphomycosis in the period from 1995 to 2010. In all cases the presence of melanin in the fungal cell walls was documented with Fontana-Masson stained tissue section. **Results:** Seventeen cases were admitted between 1995 and 2010. Eleven of the 17 patients (42%) were males. The mean age of patients was 50 years (range, 16 – 74 years). Ten (59%) patients presented with subcutaneous lesions. Six (35%) patients had received a solid organ transplant. A total of 10 fungi were isolated from the 17 case patients. Causative organisms were 4 of *Exophiala jeanselmei*, 2 of *Alternaria* sp., 2 of *Cladophialophora* sp., 1 of *Curvularia* sp., 1 *Colletotrichum gloeosporioides*, and seven was without culture. To our knowledge, the first case of subcutaneous phaeohyphomycosis due to *C. gloeosporioides* in a lung transplant patients is presented. **Conclusion:** The number of case reports of phaeohyphomycosis have been increasing in the past decade. The main reason for the increase in the number of cases of the disease may be iatrogenic immunodeficiency. The presence of melanin in the fungal cell walls, showed by Fontana-Masson stain, makes them distinctly different from all the other fungi and is a known virulence factor with a important role in the pathogenesis of the mycosis.

Key-words: Phaeohyphomycosis. Fontana-Masson stain. Solid organ transplantation. *Exophiala*. *Colletotrichum*

O termo feo-hifomicose (Do gr. *phaios*, significando escuro, pardo) foi introduzido por Ajello cols¹ em 1974 para designar infecções por fungos filamentosos demáceos ou pigmentados que contem melanina em suas paredes. Estes microrganismos são sapróbios do solo, sendo encontrados em madeira e em plantas em decomposição. As apresentações superficial, cutânea e corneana da micose são mais comuns e cursam em indivíduos hígidos; as denominações tinha negra, piedra negra e ceratite micóticas, por serem amplamente utilizadas, não devem ser substituídas por feo-hifomicose². Nos pacientes imunodeprimidos ocorrem as feo-hifomicoses subcutânea e sistêmica, infecções consideradas raras, mas que estão sendo reconhecidas com frequência³.

Microscopicamente, seus agentes etiológicos apresentam-se como elementos leveduriformes, pseudo-hifas e hifas septadas, ramificadas (curtas ou longas; regulares ou retorcidas), ou uma combinação destes achados, de coloração acastanhada⁴. Os principais gêneros envolvidos incluem *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Phaeoacremonium*, *Phialophora* e *Wangiella*^{5,6}. A feo-hifomicose contrasta com outras duas micoses subcutâneas por fungos demáceos; o diagnóstico diferencial é pela apresentação tecidual dos elementos fúngicos: cromoblastomicose - células muriformes; micetoma - grãos negros².

O diagnóstico laboratorial fundamenta-se primeiramente, nas características morfológicas dos agentes à microscopia (exame direto e histopatologia), e complementa-se necessariamente com cultivos, para a

identificação do gênero e espécie do agente etiológico⁷. A raridade desta micose justifica arrolar as características clínico-epidemiológicas e diagnósticas visando o pronto reconhecimento e a terapêutica precoce.

MATERIAL E MÉTODOS

Dados epidemiológicos, clínicos e de diagnóstico de 17 casos de feohifomicose diagnosticados entre 1995 e 2010 no Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Porto Alegre-RS foram retrospectivamente revisados. Os registros médicos de todos os pacientes foram analisados quanto a: sexo, idade, raça, doenças predisponentes, sítios envolvidos e tempo entre o aparecimento da doença e diagnóstico. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Porto Alegre, protocolo 3098/89 e parecer 383/09.

Diagnóstico laboratorial. Exame direto (ED). Montagem e clarificação em solução de hidróxido de potássio (KOH) a 10%. Histopatologia. A identificação histopatológica é composta pelas técnicas histoquímicas de hematoxilina-eosina (HE) - para avaliação da reação tecidual, e coloração pela prata (GMS) - útil no estudo da micromorfologia fúngica, bem como pela técnica especial de Fontana-Masson (FM), a qual detecta a melanina presente na parede celular dos fungos ⁸⁻⁹. Fragmentos de tecido retirados cirurgicamente foram submetidos a processamento histológico e inclusos em blocos de parafina. A seguir, os cortes foram corados por meio das técnicas histoquímicas básicas de HE e GMS, e especial de FM. Cultivo. Avaliação macroscópica: colônias que variam de leveduriformes a aveludadas (dependendo da espécie), de marrom-oliva a negras em cultivos incubados a 25°C (dentro de 2 a 4 semanas) em Agar Sabouraud, com e sem antibiótico e Mycosel (BBL).

Morfologia microscópica: repiques sem contaminação submetidos a cultivos em lâminas em meio Ágar batata. A identificação do gênero e espécie baseia-se na morfologia do aparelho conidiano.

RESULTADOS

Características dos pacientes:

Predominou o sexo masculino (11/17), a idade variou de 16-74 anos (mediana de 50), todos da raça branca, o tempo de lesão prévia ao diagnóstico em 12 pacientes que a variou de 15 dias a 15 anos (mediana de 34 meses). A síndrome mais frequente foi a subcutânea (59%) e predominou o transplante de órgão sólido (6/17, 35%) como condição predisponente/associada (**Tabela 1**).

Macroscopia das lesões. As lesões estavam presentes em membros inferiores em 62% (10) dos casos (**Figura 1A**). Na lesão cerebral (**Caso 10**) pode ser observado aspecto escuro do assoalho do 4º ventrículo, devido a melanina da parede fúngica (**Figura 2A**).

Histopatologia. Inflamação granulomatosa com ou sem abscesso foi observada em 10 casos. Em todos visualizou-se infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, eosinófilos e neutrófilos; em 7 observaram-se células epitelióides e histiócitos multinucleados tipo Langerhans. Áreas centrais de necrose e marginais de fibrose estavam presentes em 6 casos. Três apresentaram acantose irregular e paraceratose. Um paciente foi diagnosticado inicialmente com neoplasia mesenquimal. Estruturas pigmentadas esféricas (**Figura 1B e 3A**) e filamentosas (**Figura 2B e 3B**) foram detectadas nas áreas inflamatórias. Em um caso os elementos fúngicos foram hialinos (**Caso 12**). À microscopia, os fungos estavam dispostos ora no interior das células gigantes (fagocitados), ora dispersos, ou ainda em locais isolados. Quando corados por GMS, as estruturas fúngicas estavam bem delineadas. Em todos os casos

demonstrou-se numerosos elementos polimórficos, desde estruturas leveduriformes (dilatadas ou de contornos irregulares e algumas com brotamento), pseudo-hifas a hifas septadas, ramificadas ou não, curtas ou longas, regulares ou retorcidas (**Figura 4A**). Em todos os pacientes houve reação positiva para melanina pela coloração de FM (**Figura 4B**).

Cultivo. O isolamento em cultivo foi realizado em 10 (59%) casos e em 7 não houve isolamento fúngico (**Tabela 1**). Os agentes etiológicos foram 4 *Exophiala jeanselmei*, 2 *Alternaria* sp., 2 *Cladophialophora* sp., 1 *Curvularia* sp. e 1 *Colletotrichum gloeosporiodes*.

Caso 12: feo-hifomicose subcutânea em transplantado de pulmão por *C. gloeosporiodes*. *História.* Paciente masculino, branco, 53 anos, no 6º ano após transplante de pulmão esquerdo, devido a enfisema secundário a doença ocupacional, apresentou úlcera com 1,5 cm de diâmetro, fundo necrótico, próximo ao maleolo esquerdo, tratamento tópico por 5 meses sem cicatrização. Estava usando azotioprina, prednisona e ciclosporina. História de hipertensão sistêmica e arritmia cardíaca. Apresentava tosse e expectoração produtiva, febre (38°-40°C). O estudo tomográfico pulmonar não evidenciou alterações relevantes, além de mínimo infiltrado no pulmão transplantado. Exame de escarro, pesquisa de BAAR, micológico e três hemocultivos foram negativos.

Histopatologia e microbiologia. Retirado cirurgicamente cisto papilíteo com cavidades de paredes não epitelizadas com fibrose. Orla de tecido de

granulação com infecção crônica e aguda, presença de corpo estranho. Pesquisa de BAAR negativa. A microscopia do material de biópsia mostrou hifas hialinas (H&E), septadas e ramificadas com extremidades alargadas e presença de melanina na parede fúngica (Fontana-Masson). Colônia de cor escura cresceu em Ágar Sabouraud a 25°C. O diagnóstico etiológico só foi possível por biologia molecular, sequenciamento genético comparativo (sequência ITS1-5.8S-ITS2 do *Colletotrichum* no *GenBank database*).

Evolução. A excisão cirúrgica da totalidade da lesão foi curativa da lesão. Passou apresentar lesões sugestivas de Herpes Simples em região perianais e nádegas. Foi a óbito com suspeita de diarreia por citomegalovirus. Não foi permitido autópsia.

Comentário. A possibilidade de feo-hifomicose deve ser considerada não somente quando elementos fúngicos naturalmente marrons são observados na microscopia direta do espécime clínico, mas também quando observam-se estruturas fúngicas hialinas¹⁰ nos tecidos, podendo ser confundido com outro diagnóstico micológico¹¹. Em infecções por espécies do gênero *Colletotrichum* já foram relatadas tanto como feo-hifomicose^{6,12} e hialo-hifomicose¹³. Contudo, a preferência é feo-hifomicose (Guarro, informação pessoal).

DISCUSSÃO

A feo-hifomicose é uma entidade clínica que é diagnosticada quando elementos fúngicos (hifa, pseudo-hifas e células leveduriformes) pigmentados de cor escura são observados no espécime clínico. A apresentação subcutânea da doença contrasta histopatologicamente com outras duas micoses causadas por fungos negros: cromoblastomicose e micetoma eumicótico. Na primeira, são observados, nos cortes teciduais, corpos muriformes, com septação múltipla, em planos diferentes; no micetoma a apresentação tecidual do fungo é sob forma de microcolônias de hifa em forma de grão⁶.

Revisando a literatura do Rio Grande do Sul sobre o tema encontramos feo-hifomicose (Incluindo os casos 1, 2, 10 e 15 da presente série, já publicados): peritoneal, um caso por *Curvularia lunata*¹¹; cutânea, um caso por *C. lunata*¹⁴; subcutânea, dez casos - somente diagnóstico histopatológico 2¹⁵, *Exophiala jeanselmei* 1¹⁵, *Phaeoacremonium aleophilum* 1¹⁶, *P. rubrigenum* 1¹⁶; sistêmica, um caso por *Cladophialophora bantiana*¹⁷. reavaliação das características morfológicas, apoiadas por análise filogenética, colocou *P. aleophilum* em nova espécie fúngica, *P. alvesi*⁴.

Em nossa série, o agente etiológico não foi identificado em alguns casos, devido a rotina de colocar o material cirúrgico diretamente em formol, impossibilitando o isolamento em cultivo. Como a reação inflamatória e a apresentação tecidual dos elementos fúngicos são inespecíficas e a inexistência de teste soromicológico o diagnóstico ficou incompleto (**Casos 1-7**). A terapia imunossupressiva para transplante de órgão sólido foi a principal condição

predisponente/associada. Neste sentido, é importante salientar que pacientes tratados com tacrolimus apresentam infecções por fungos filamentosos mais frequentemente, com doença mais grave e mais refratária ao tratamento, quando comparados com pacientes com outro tipo de imunossupressão¹⁸. A *E. jeanselmei* como o principal agente etiológico da feo-hifomicose subcutânea devido a sua ampla distribuição na natureza e a *C. bantiana* como agente de feo-hifomicose sistêmica, com comprometimento cerebral era de esperar por apresentar franco neurotropismo¹⁹⁻²⁰. Achado inusitado foi *C. gloesporoides* como agente de feo-hifomicose subcutânea em transplantado de pulmão. A caracterização etiológica só foi possível pela biologia molecular (reação em cadeia da polimerase), devido não se conseguir realizar através da microscopia das colônias fúngicas. Contudo, as 5 espécies do gênero *Colletotrichum* têm sido relatadas como agentes de infecção humana nos últimos anos²¹.

A incidência de infecções fúngicas está aumentando em consequência da interferência nos mecanismos imunes do hospedeiro²². Por este motivo, o isolamento de um agente fúngico, por mais inusitado que possa parecer, de qualquer paciente deve por em alerta clínicos e microbiologistas para a potencial patogenicidade, especialmente em vigência de imunodepressão.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi custeado parcialmente pela Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brasília, BEX- 0060/09-7).

Somos gratos ao Dr. Michael R. McGinnis (Professor, Medical Mycology, Research Center, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA), pela confirmação etiológica do caso 15; ao Dr. Vlademir Vicente Cantarelli (Professor Adjunto do Centro Universitário FEEVALE; Biologia Molecular, Laboratório Weinmann) pela confirmação etiológica – biologia molecular do caso 12; e a Dra. Alexandra Flávia Gazzoni pela ajuda nas colorações e microfotografias das figuras 3 e 4 correspondentes aos casos 5 e 6 (Unidade de Microbiologia, Universitat Rovira i Virgili, Réus, Espanha).

REFERÊNCIAS

1. Ajello L, Georg LK, Steigbigel RT, Wang GJK. A case of phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*. *Mycologia* 1974; 66: 490-498.
2. McGinnis MR. Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: New concepts, diagnosis, and mycology. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 1-16.
3. Rossman SN, Cernoch PL, Davis JR. Dematiaceous fungi are an increasing cause human disease. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 73-80.
4. Mostert L, Groenewald JZ, Summerbell RC, Robert V, Sutton DA, Padhye AA, Crous PW. Species of *Phaeoacremonium* associated with infections in humans and environmental reservoirs in infected woody plants. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1752-1767.
5. de Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi, 2nd ed. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, the Netherlands; 2000.
6. Matsumoto T, Ajello L. Agents of phaeohyphomycosis. In: Ajello L, Hay RJ (eds), Topley & Wilson's microbiology and microbial infections. Arnold, London, United Kingdom; 1998. p. 503-524.
7. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo MT. Tratado de Micologia Médica - Lacaz. Editora Sarvier, São Paulo; 2002. p. 519-561.
8. Kimura M, McGinnis MR. Fontana-Masson-Stained tissue from culture-proven mycoses. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1107-1111.
9. Wood C, Russel-Bell B. Characterization of pigmented fungi by melanin staining. *Am J Dermatopathol* 1983; 5: 71-81.
10. Mayser F, Nilles M, de Hoog GS. Case report: cutaneous phaeohyphomycosis due to *Alternaria alternata*. *Mycoses* 2002; 45: 338-340.
11. Lopes JO, Alves SH, Benevenga JP, Brauner FB, Castro MS, Melchioris E. *Curvularia lunata* peritonitis complicating peritoneal dialysis. *Mycopathologia* 1994; 127: 65-67.
12. Castro LGM, Lacaz CS, Guarro J, Gené J, Heins-Vaccari EM, Freitas Leite RS, Arriagada GLH, Reguera MMO, Ito EM, Valente NYS, Nunes RS. Phaeohyphomycotic cyst caused by *Colletotrichum crassipes*. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2321-2324.
13. Guarro J, Svidzinski TE, Zaror L, Forjaz MH, Gené J, Fischman O. Subcutaneous hyalophomycosis caused by *Colletotrichum gloesporoides*. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3060-3065.
14. Lopes JO, Jobim NM. Dermatomycosis of the toe web caused by *Curvularia lunata*. *Rev Inst Med trop S Paulo* 40: 327-328, 1998.
15. Severo LC, Geyer G, Souza AL, Balbinotti M. Feo-hifomicose subcutânea. Relato dos três primeiros casos do Rio Grande do Sul, Brasil. *An Bras Dermatol* 1987; 62: 37-40.
16. Guarro J, Alves SH, Gené J, Grazzietton NA, Mazzuco R, Dalmagro C, et al. Two cases of subcutaneous infection due to *Phaeoacremonium* spp. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1332-1336.

17. Walz R, Bianchin M, Chaves ML, Cerski MR, Severo LC. Cerebral phaeohyphomycosis caused by *Cladophialophora bantiana* in a Brazilian drug abuser. *J Med Vet Mycol* 1997; 35: 427-431.
18. Pereiro Jr M, Pereiro Ferreirós M^aM, de Hoog GS, Toribio J. Cutaneous infections caused by *Alternaria* in patients receiving tacrolimus. *Med Mycol* 2004; 42: 277-282.
19. Levin TP, Baty DE, Fekete T, truant AL, Suh B. *Cladophialophora bantiana* brain abscess in a solid-organ transplant recipient: case report and review of the literature. *J Clin Microbio* 2004; 42: 4374-4378.
20. Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: A review of 101 cases. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 467-476.
21. Cano J, Guarro J, Gené J. Molecular and morphological identification of *Colletotrichum* species of clinical interest. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2450-2454.
22. Revankar SG. Dematiaceous fungi. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 183-189.

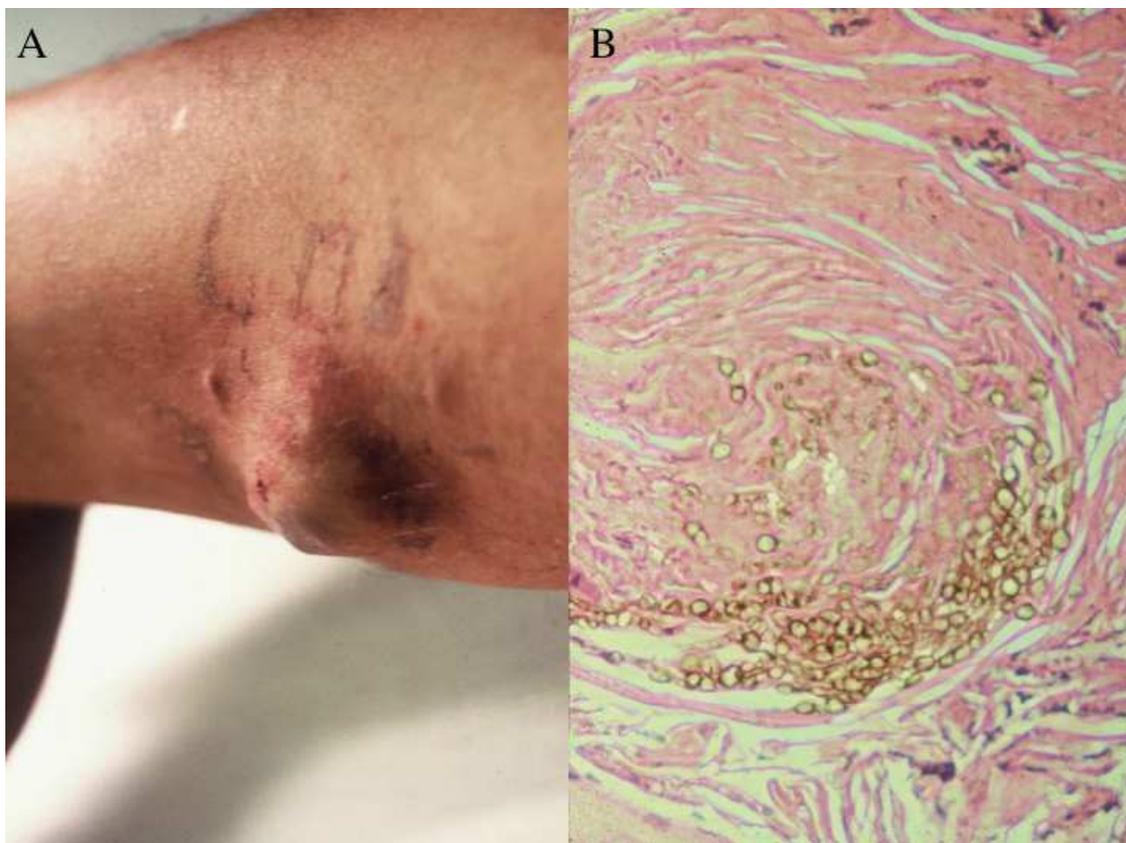


Figura 1. Feo-hifomicose subcutânea por *E. jeanselmei* (**Caso 17**). A) Lesão na perna direita de um paciente transplantado renal; B) Corte histológico da lesão (Fig. 1A) mostrando um grande numero de elementos fúngicos demáceos (Hematoxilina e eosina, x100).

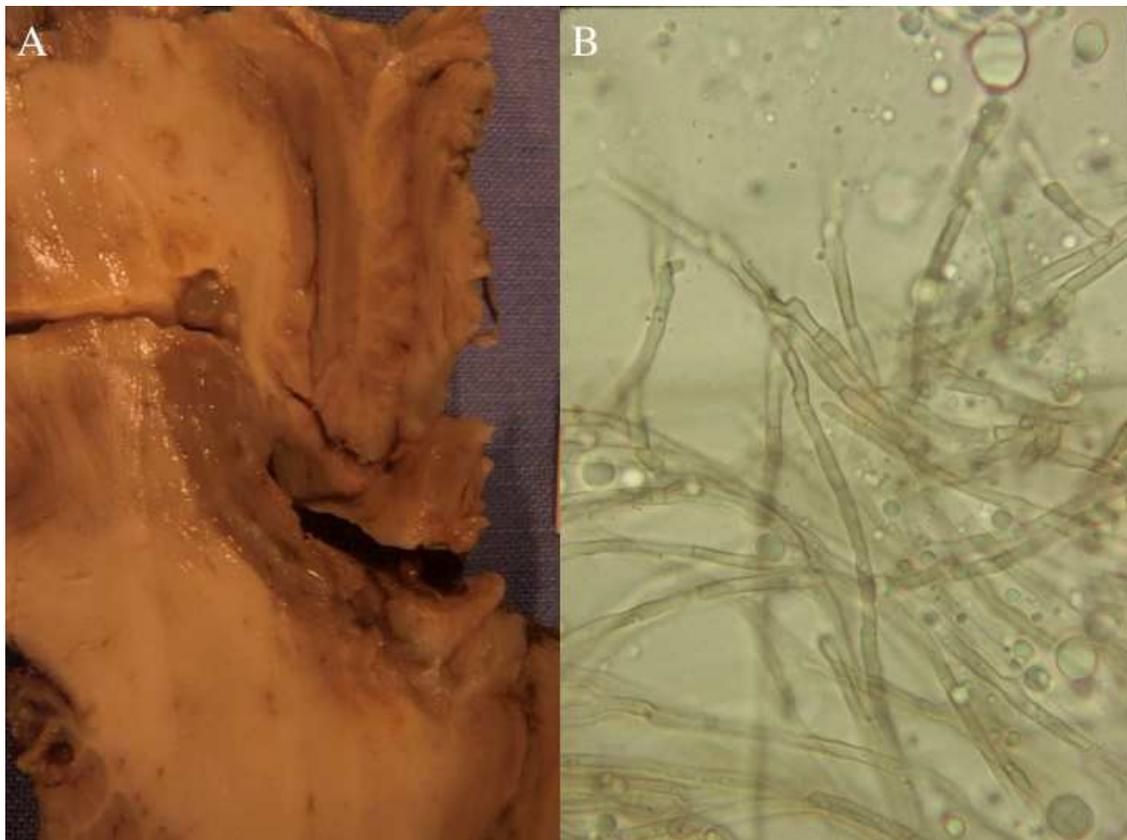


Figura 2. Feo-hifomicose sistêmica, cerebral por *C. bantiana* (**Caso 10**). A) Corte da lesão cerebral, macroscopia mostrando quarto ventrículo de cor escura devido número de hifas demáceas; B) Espécime colhido do quarto ventrículo cerebral (Fig. 2A), mostrando grande número de hifas demáceas, septadas, após clarificação com potassa (x400).

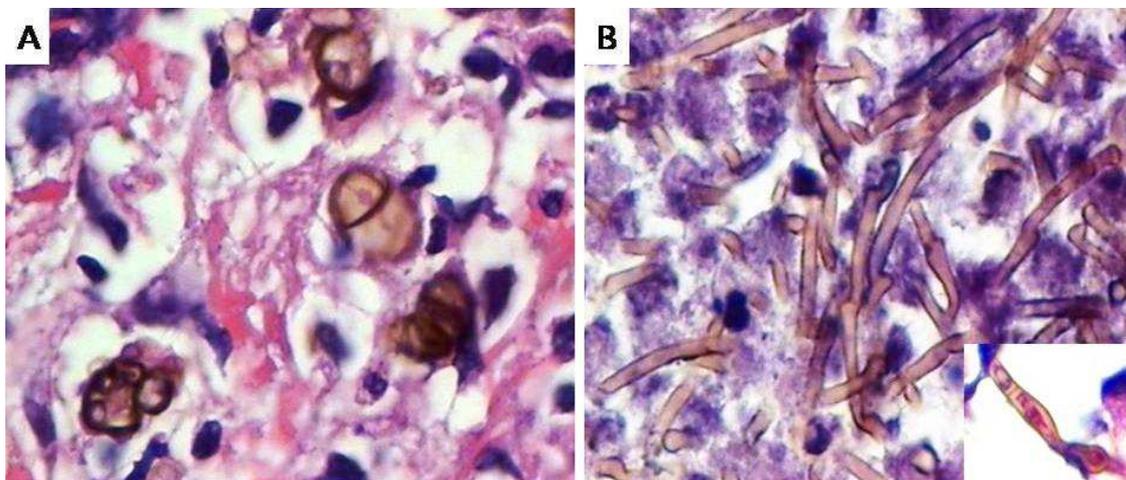


Figura 3. Feo-hifomicose subcutânea. Corte histológico mostrando polimorfismo dos elementos fúngicos (**Caso 6**). A) Células leveduriformes escuras com paredes grossas, notar a estrutura dividida internamente por um septo transversal corado pelo (Hematoxilina e eosina, x100); B) Grande número de fragmentos de hifas demáceas (Hematoxilina e eosina, x100).

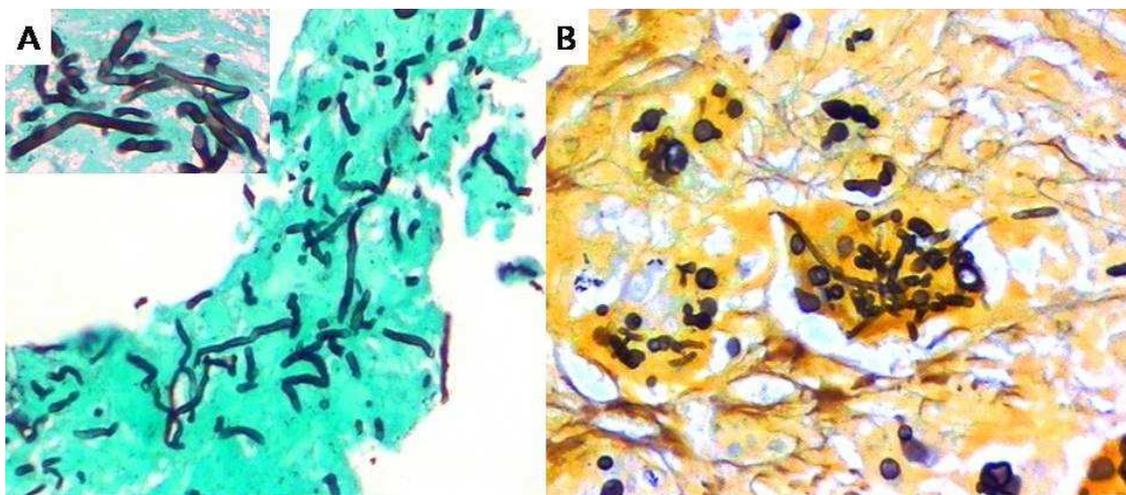


Figura 4. Feo-hifomicose sistêmica, pulmonar (**Caso 5**). Biópsia de lesão endobrônquica. A) Presença de pseudo-hifas e hifas regulares curtas (Prata, x 40); B) Corte corado pelo Fontana-Masson demonstrando a combinação de células leveduriformes, pseudo-hifas e hifas (x10).

Tabela 1 – Características clínico-epidemiológicas e diagnósticas dos casos de feo-hifomicose

Caso, idade/Sexo	Condição predisponente/associada	Sítio/duração da infecção	Espécime	Diagnóstico micológico		
				Direto	Histopatologia	Cultivo
1*, 16/M	Nenhuma	Pé/4 meses	Biópsia de pele	Positivo	Positivo	Negativo
2*, 59/M	Diabetes melito	Pé /4 anos	Biópsia de pele	Positivo	Positivo	Não feito
3, 21/F	Nenhuma	Seio paranasal/desconhecido	Biópsia nasal	Positivo	Não feito	Negativo
4, 70/M	Transplante pulmonar, criptococose disseminada	Joelho/15 anos	Biópsia de pele	Positivo	Positivo	Negativo
5, 56/F	Transplante pulmonar	Mucosa brônquica/15 dias	Biópsia brônquica	Positivo	Positivo	Negativo
6, 55/F	Nenhuma	Pé/1 ano	Biópsia de pele	Positivo	Positivo	Negativo
7, 35/F	Sinusite	Seio paranasal/desconhecido	Biópsia nasal	Positivo	Não feito	Negativo
8, 27/M	Transplante renal, tacrolimus	Pé, perna e calcâneo/15dias	Biópsia de pele	Positivo	Positivo	<i>Alternaria alternata</i>
9, 54/M	Nenhuma	Septo nasal/desconhecido	Biópsia nasal	Negativo	Negativo	<i>Alternaria sp</i>
10 *, 33/M	Drogadito	SNC/2 meses	Abscesso cerebral e líquor	Positivo	Positivo	<i>Cladophialophora bantiana</i>
11, 74/M	Diabetes melito	Seio paranasal/6 meses	Secreção nasal	Positivo	Não feito	<i>Cladophialophora sp</i>
12, 53/M	Transplante pulmonar	Joelho/5 meses	Biópsia de pele	Positivo	Positivo	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>
13, 43/F	Neoplasia de mama	Pericárdio/desconhecido	Líquido pericárdico	Negativo	Não feito	<i>Curvularia sp</i>
14 70/F	Transplante renal	Perna/14 meses	Biópsia de pele	Positivo	Positivo	<i>Exophiala jeanselmei</i>
15**, 67/M	Paracoccidioidomicose	Pé/16 meses	Biópsia de pele	Positivo	Não feito	<i>E. jeanselmei</i>
16, 71/M	Doença pulmonar obstrutiva crônica, prednisona, dermatofitose	Pé/10 anos	Biópsia de pele	Positivo	Negativo	<i>E. jeanselmei</i>
17, 49/M	Diabetes melito, transplante renal	Coxa/2 anos	Biópsia de pele	Positivo	Positivo	<i>E. jeanselmei</i>

Publicados: * Ref. [21], ** Ref. [20]

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)