

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

Aline Gehlen Dall Bello

**Avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses simulando
neoplasia**

Porto Alegre, 2013

Aline Gehlhen Dall Bello

**Avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses simulando
neoplasia**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Ciências pneumológicas).

Orientador: Prof^o. Dr. Luiz Carlos Severo

Co-orientador: Dr. Flávio de Mattos
Oliveira

Porto Alegre, 2013

CIP - Catalogação na Publicação

Gehlen Dall Bello, Aline

Avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses simulando neoplasia / Aline Gehlen Dall Bello. -- 2013.
207 f.

Orientador: Luiz Carlos Severo.

Coorientador: Flávio de Mattos Oliveira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, RS, 2013.

1. Neoplasia. 2. Histoplasma capsulatum. 3. Cryptococcus gattii. 4. Paracoccidioides. 5. Actinomicetoses. I. Severo, Luiz Carlos, orient. II. de Mattos Oliveira, Flávio, coorient. III. Título.

Aline Gehlen Dall Bello

**Avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses simulando
neoplasia**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Ciências pneumológicas).

Porto Alegre, Maio de 2013.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese “Avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses simulando neoplasia”, elaborada por Aline Gehlen Dall Bello, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Pneumológicas.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. José da Silva Moreira

Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani

Prof. Dr. Antônio Atalíbio Hartmann

Prof. Dr. Luiz Carlos Severo - Orientador

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Luiz Carlos Severo, pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa, por todos os ensinamentos, não limitando estes à área de micologia, mas também em filosofia e arte.

Ao meu co-orientador Flávio de Mattos Oliveira pela sua dedicação e por sempre estar disposto a me ajudar nesta caminhada acadêmica. Bem como a Ilva e Jaqueline que além de trabalharem no laboratório, sempre se colocaram disponíveis.

Ao Dr. Bruno Hochhegger, agradeço a todos ensinamentos em radiologia, pelos trabalhos realizados juntos, por fornecer a maior parte das imagens e legendas da minha tese e discutir casos relacionados. Obrigado pelo carinho e atenção.

Às minhas amigas, Cecília Bitencourt Severo, Luciana Guazzelli e Juliana Caierão, profissionais e pessoas exemplares, meu muito obrigado por todos os momentos de convivência, apoio e carinho, admiro muito vocês.

Minhas colegas Antonella Mattei e Isabel Cristina Espindola Cardoso, que com muito carinho trilharam o caminho comigo. Obrigada pelo ombro amigo, palavras boas em momentos ruins e pelos trabalhos que realizamos juntas.

Agradeço em especial aos meus pais Ademar Dall Bello e Carolina Elisabete Gehlen Dall Bello, pelo esforço dedicado para ajudar a tornar-me a pessoa que sou. Vocês são minha base sólida, meu apoio, meu exemplo de vida, obrigada por todo amor e confiança que depositam em mim. Eu amo muito vocês.

Ao meu amor, Rafael Jacques pelos bons conselhos, apoio, paciência, carinho e dedicação. Obrigada por fazer com que eu queira ser a melhor pessoa que posso ser.

A CAPES pela bolsa de estudo concedida.

Enfim, a todos que compartilharam desta fase de minha vida,

MUITO OBRIGADA.

“Aprender é a única coisa que a mente não se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo da Vinci

Resumo

DALL BELLO, Aline Gehlen. **Avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses simulando neoplasia.** 2013. 207f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.

O estudo trata de infecções fúngicas por *Histoplasma*, *Cryptococcus gattii* e *Paracoccidioides* e por *Actinomyces* e *Nocardia* que simularam neoplasia a partir de achados radiológicos. O objetivo deste trabalho é demonstrar, através de casos do banco de dados do Laboratório de Micologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a importância de um diagnóstico diferencial destas infecções com doenças neoplásicas. Identificamos os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais desses pacientes e revisamos criticamente a literatura. A casuística foi constituída por 83 casos, extraídos de uma população de 1.368 pacientes, de 1981 a 2012. As características clínicas e radiológicas de neoplasia foram observadas principalmente na histoplasmose, pela formação de histoplasmoma, na criptococose por *C. gattii* pela capacidade de formar criptococoma; na actinomicose e na nocardiose pela produção de massas. O que reforça o fato de que a síndrome clínica não é patognomônica da doença neoplásica e que as doenças infecciosas, especialmente granulomatosas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Palavras-chaves: Neoplasia, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus gattii*, *Paracoccidioides*, *Actinomyces*, *Nocardia*, diagnóstico diferencial.

Abstract

DALL BELLO, Aline Gehlen. **Retrospective and prospective evaluation of mycosis and actinomycetous infections simulating neoplasia.** 2013. 207f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.

The study comes to infections by *Histoplasma*, *Cryptococcus gattii*, *Paracoccidioides*, and also *Actinomyces* and *Nocardia* simulating neoplasia from radiological findings. The objective of this study is to demonstrated, through case database of Mycology Laboratory of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, the importance of a differential diagnosis of these infections with neoplastic disease. We identified the epidemiological, clinical and laboratorial datas of these cases and review the literature critically. The casuistic consisted of 83 cases, drawn from a population of 1,368 patients, from 1981-2012. The clinical and radiological features of malignancy were observed mainly in histoplasmosis by manifestation as histoplasmoma, in cryptococcosis by *C.gattii* to the ability to form cryptococcoma; actinomycosis and nocardiosis by the production of masses. This fact emphasizes that the clinical syndrome is not pathognomonic of neoplastic diseases and that infectious diseases, especially granulomatous, should be considered in the differential diagnosis.

Keyword: Neoplasia, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus gattii*, *Paracoccidioides*, *Actinomyces*, *Nocardia*, differential diagnosis.

Lista de Figuras

Artigo 4.1	Histoplasmosis mimicking primary lung cancer or pulmonary metastasis.....	33
Figure 1	Pulmonary histoplasmosis in a 29-year-old female patient with a history of melanoma and treatment with antineoplastic agents (patient 5). The CT scans reveal multiple, sharply circumscribed, randomly distributed nodules, predominantly in the left lung.....	45
Figure 2	Histoplasmosis in a 66-year-old male patient with arterial hypertension (patient 11). In A, a posteroanterior chest X-ray and, in B, a CT scan of the chest revealing a homogeneous consolidation (3 cm in diameter) in the upper segment of the right lower lobe.....	46
Artigo 4.2	Histoplasmosis presenting with multiple pulmonary nodules: A case mimicking radiological features of pulmonary metastasis.....	47
Figure 1	High-resolution axial CT scan with MIP technique that highlighted pulmonary nodules shows numerous small nodules in random distribution.....	56
Figure 2	High-resolution coronal CT scan with MIP technique demonstrated a right lung nodule with feeding vessel sign that occurs in pulmonary metastasis (arrow).....	56
Figure 3	Tuberculous granuloma. A. An area central of caseous necrosis is surrounded by fibroblastic proliferation, macrophages; B. multinucleated giant cell (H&E, x40 and x400, respectively). Within the amorphous necrotic debris; C. the ovoid rarely, budding yeast forms of <i>H. capsulatum</i> are distinguishable	

	(GMS, x1000).....	57
Artigo 4.3	Cryptococcal disease due to <i>Cryptococcus gattii</i> in 59 patients.....	58
Figure 1	A. Magnetic resonance of Brain with gadolinium contrast demonstrate a nodule in occipital lobe with contrast enhancement. B. Computed tomography of thorax shows a pulmonary mass in right lower lobe.....	71
Figure 2	A. Chest X-ray demonstrated a pulmonary consolidation of right upper lobe. B. Coronal computed tomography of the same patient shows pulmonary consolidation and air bronchogram in segmentar bronches of upper right lobe. There is some hipodense lesions in consolidation area related with patient pulmonary emphysema.....	72
Artigo 4.4	Disseminated Paracoccidioidomycosis (Simulating Metastatic Lung Cancer) and <i>Strongyloides stercoralis</i> Hyperinfestation in a Steroid-Treated Patient...	73
Figure 1	Thorax CT scan showing a circumscribed mass lesion in the lingular segments of the left upper lobe.....	80
Figure 2	Chest X-ray showing consolidations in both lungs.....	80
Figure 3	A. Smear of tracheal exudate stained by Grocott methenamine silver. Multiple budding fungal elements consistent with <i>P.brasiliensis</i> and larvae of <i>S. stercoralis</i> . Multiplication, X500. B. Autopsy tissue fragment of the lung showing <i>P. brasiliensis</i> . Characteristic multiple budding surrounding the mother cell (calcofluor white). Multiplication, X500.....	81
Artigo 4.5	Pleural Effusion an Unusual Feature of Paracoccidioidomycosis: Report of Two New Cases with a Systematic Review of the Literature.....	82
Figure 1	A.Case 1. Axial chest computed tomography shows right lower lobe mass with spilated margins and small pleural effusion associated (arrow). B. 3 months of therapy, axial magnetic resonance T1-weighted imaging demonstrated total resolution of the pulmonary mass and pleural effusion. In this control scans, there is only a small pulmonary scar (arrow). C. Case 2. Axial chest computed tomography shows loculated left pleural effusion (arrow). Also, there is a pleural thickening, with compression and atelectasis	

	of the left lower lobe, localized in the postero-lateral costophrenic angle.....	99
Figure 2	Pleural specimen obtained by VATS biopsy shows multiple budding form of <i>P. brasiliensis</i> (a and b, GMS, 9 400).....	100
Artigo 4.6	Actinomyces e Nocardia simulando doenças malignas.....	101
Figura 1	Lobo superior esquerdo dissecado mostrando as formações intracavitárias.....	117
Figura 2	A. Tomografia computadorizada demonstrando massa pulmonar tumescente de contornos irregulares, com densidade de partes moles no lobo inferior esquerdo com janela pulmonar. B. O mesmo corte de TC de A, com janela de mediastino. C. Tecido mostrando aglomerado de filamentos ramificados de <i>Actinomyces</i> (Gram Brown-Brenn 1000x). D. Presença de grânulo de enxofre actinomicótico (H&E X20).....	118
Figura 3	A. Tomografia computadorizada demonstrando massa pulmonar tumescente de contornos irregulares, com halo de atenuação em vidro fosco no lobo inferior direito, associado à linfonodomegalias hilares. B. Reconstrução no plano coronal da mesma imagem de A.....	120
Artigo 4.7	Infecções mimetizando câncer: avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses.....	121
Figura 1	A. Tomografia computadorizada com janela pulmonar demonstra nódulo no lobo inferior esquerdo, com margens irregulares. B. Tomografia computadorizada com janela de mediastino demonstra nódulo no lobo inferior esquerdo, com calcificações lamelares compatíveis com histoplasmoma.....	134
Figura 2	A. Tomografia computadorizada com janela pulmonar demonstrando massa pulmonar tumescente de contornos irregulares, com densidade de partes moles no lobo superior esquerdo com invasão da parede costal. B. O mesmo corte de tomografia computadorizada de A, com janela de mediastino.....	135
Figura 3	A. Tomografia computadorizada com janela pulmonar demonstra nódulo pulmonar na medular do lobo inferior direito, com margens irregulares,	

	sugestivo de neoplasia. B. Tomografia computadorizada de crânio demonstra nódulo hiperdenso com 0,7cm no lobo frontal direito.....	136
Figura 4	A. radiografia computadorizada de tórax demonstra opacidade expansiva no lobo superior esquerdo com margens irregulares. B. Controle em 3 meses da mesma lesão, demonstra crescimento da lesão com melhor definição da lesão tumescente.....	137
Anexo A	Actinomicose no Rio Grande do Sul: A propósito de 59 casos, atualizando actinomicose, nocardiose e rodococose.....	160
Figura 1	Filamentos delgados de Nocardiose: A. ácido resistência na coloração de Ziehl-Neelsen; B. gram-positivos na coloração de Gram.....	182
Figura 2	Actinomicose: A. grãos amarelos observados a olho nu no líquido pleural sanguinolento; B. microscopia mostrando os filamentos gram-positivos.....	182
Figura 3	Actinomicose: fistulografia.....	182
Figura 4	Actinomicose: consolidação e múltiplas cavidades necróticas em ambos os pulmões.....	182
Figura 5	A. Actinomicose: lobo superior do pulmão esquerdo mostrando macrocolônias intracavitárias. B. Aspecto microscópico mostrando filamentos gram-positivos.....	183
Figura 6	Botriomicose por <i>Rhodococcus</i> sp: microscopia em pequeno aumento mostrando grãos e granuloma de corpo estranho e em maior aumento coco-bacilos (H&E).....	183

Lista de Tabelas

Tabela 1	Característica da tomografia computadorizada que diferenciam câncer de histoplasmosis como causa de nódulos pulmonares solitários.....	5
Tabela 2	Revisão dos casos da literatura de <i>Histoplasma</i> que simularam neoplasia.....	20
Tabela 3	Revisão dos casos da literatura de <i>Actinomyces</i> que simularam neoplasia.....	25
Tabela 4	Revisão dos casos da literatura de <i>Nocardia</i> que simularam neoplasia.....	28
Tabela 5	Revisão dos casos da literatura de <i>Cryptococcus</i> que simularam neoplasia primária.....	29
Artigo 4.1	Histoplasmosis mimicking primary lung cancer or pulmonary metastases.....	33
Table 1	Clinical findings, radiological findings, diagnoses, treatment and outcomes of the 15 patients with histoplasmosis mimicking primary or metastatic lung cancer.....	44
Artigo 4.3	Cryptococcal disease due to <i>Cryptococcus gattii</i> in 59 patients.....	58
Table 1	Epidemiological and clinical characteristics of 59 cases with cryptococcosis by <i>C. gattii</i>	69
Artigo 4.5	Pleural Effusion an Unusual Feature of Paracoccidioidomycosis: Report of Two New Cases with a Systematic Review of the Literature.....	82
Table 1	Paracoccidioidomycosis pleural effusion proven cases (n=7).....	96
Table 2	Paracoccidioidomycosis pleural effusion probable cases (n=5).....	98
Artigo 4.6	Actinomyces e Nocardia simulando doenças malignas.....	101
Tabela 1	Revisão da literatura, dos casos de Actinomicose e Nocardiose que simulam câncer.....	116
Artigo 4.7	Infecções mimetizando câncer: avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses.....	119

Tabela 1	Total de pacientes (casuística e literatura) com infecções que simularam neoplasias.....	132
Tabela 2	Resultados dos 146 casos de infecções que simularam neoplasia.....	133
Anexo A	Actinomicose no Rio Grande do Sul: A propósito de 59 casos, atualizando actinomicose, nocardiose e rodococose.....	160
Tabela 1	Tuberculose e Actinomicetoses: Diferenças micromorfológicas e tintoriais.....	177
Tabela 2	Achados demográficos e clínicos de 27 casos de actinomicose.....	178
Tabela 3	Achados anatomo-patológico e radiológico dos 27 pacientes com actinomicoses.....	178
Tabela 4	Achados demográficos e clínicos dos casos de nocardiose.....	179
Tabela 5	Nocardiose: características clínicas, radiológicas e terapêuticas.....	180
Tabela 6	Achados demográficos e clínicos dos casos de rodococose.....	181

Lista de abreviaturas e siglas

AIDS - Acquired immunodeficiency syndrome

Aids - Síndrome da imunodeficiência adquirida

C. gattii - *Cryptococcus gattii*

CGB – Canavalina-glicina-bromotimol

Cm - Centímetro

CNS - Central nervous system

CT - Computed tomography

DIU - Dispositivo intrauterino

EUA - Estados Unidos da América

FDG - Fluorodeoxiglicose

GMS - Gomori-Grocott methenamine

H. capsulatum - *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*

HC - History of cancer

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

INCA - Instituto Nacional de Câncer

ISCMPA - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

LCR - Líquido cefalorraquidiano

MIP - Maximum intensively projection

NHC - Without a history of cancer

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCM - Paracoccidioidomicosis

PET - Tomografia por emissão de pósitrons

PMN – Polimorfonucleares

RJ – Rio de Janeiro

SMX-TMP - Sulfametazaxol com trimetropim

SNC - Sistema nervoso central

SUV – Standardized uptake values

TC - Tomografia computadorizada

TFNA - Transthoracic fine needle aspiration

VAT - Video Assisted Thoracoscopic

µm - Micrômetro

Sumário

Agradecimentos.....	V
Resumo.....	VIII
Abstract.....	IX
Lista de Figuras.....	X
Lista de Tabelas.....	XIV
Lista de abreviaturas e siglas.....	XVI
1. Introdução.....	1
1.1 Histoplasmose.....	2
1.2 Criptococose por <i>Cryptococcus gattii</i>	6
1.3 Paracoccidioidomicoses.....	9
1.4 Actinomicetoses.....	10
1.4.1 <i>Actinomyces</i>	11
1.4.2 <i>Nocardia</i>	14
1.5. Revisão da literatura.....	16
2. Objetivos.....	30
2.1 Objetivo geral.....	30
2.2 Objetivos específicos.....	30
3. Metodologia.....	31
3.1 Delineamento e período de estudo.....	31
3.2 Local de estudo.....	31
3.3 Seleção da casuística.....	31
3.4 Aspectos Éticos.....	32
4. Artigos Completos.....	33
Artigo 4.1 Histoplasmosis mimicking primary lung cancer or pulmonary metastasis.....	33

Artigo 4.2: Histoplasmosis presenting with multiple pulmonary nodules: A case mimicking radiological features of pulmonary metastasis.....	47
Artigo 4.3: Cryptococcal disease due to <i>Cryptococcus gattii</i> in 59 patients.....	58
Artigo 4.4: Disseminated Paracoccidioidomycosis (Simulating Metastatic Lung Cancer) and <i>Strongyloides stercoralis</i> Hyperinfestation in a Steroid-Treated Patient.....	73
Artigo 4.5: Pleural Effusion an Unusual Feature of Paracoccidioidomycosis: Report of Two New Cases with a Systematic Review of the Literature.....	82
Artigo 4.6: <i>Actinomyces</i> e <i>Nocardia</i> simulando doenças malignas.....	101
Artigo 4.7: Infecções mimetizando câncer: avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses.....	121
5. Conclusões.....	138
6. Considerações Finais.....	139
7. Perspectivas.....	140
8 Referências.....	141
9 Apêndice.....	158
9.1 Apêndice A: Ficha de colheita de dados dos pacientes incluídos no estudo.	158
10. Anexos: Artigos publicados.....	160
10.2 Anexo A: Actinomicose no Rio Grande do Sul: A propósito de 59 casos, atualizando actinomicose, nocardiose e rodococose.....	160
10.3 Anexo B - Is pulmonary cryptococcosis a unique pathology?.....	184

1. Introdução

Muitas infecções podem produzir manifestações clínicas e imagens radiológicas que são indistinguíveis das produzidas por neoplasia, principalmente nos pulmões (Rolston, 1997; Madhusudhan, 2007; Furuya, 2012; Schweigert, 2012). Estas infecções podem ser por bactéria, fungo, micobactéria, parasito e raramente viral (Madhusudhan, 2007). A probabilidade de lesões pulmonares, particularmente nódulos solitários, serem malignas aumenta com a idade do paciente, tabagismo, história prévia de diagnóstico de malignidade e várias características radiológicas das lesões, tais como tamanho e bordas espiculadas . Além disso, já está bem estabelecido que infecções pulmonares possam coexistir com câncer de pulmão, aumentando a probabilidade de mimetizar metástase (Schweigert, 2012).

Outras infecções oportunistas podem simular metástase em pacientes com história prévia de câncer. A proporção de pacientes com câncer que desenvolvem infecções oportunistas por fungos tem aumentado. A maioria dessas infecções ocorre em pacientes com leucemia e transplante de medula óssea .

No entanto, apesar do melhoramento no diagnóstico por imagem devido a novas tecnologias, diferenciar as lesões que simulam câncer por características radiológicas, continua sendo uma tarefa difícil (Furuya, 2012). Devido à importância do diagnóstico diferencial de infecções com neoplasias, nosso estudo trata das infecções fúngicas por *Histoplasma*, *Cryptococcus gattii*, *Paracoccidioides* e actinomicetos por *Actinomyces* e *Nocardia*, que simularam neoplasia através de achados radiológicos.

1.1 Histoplasmose

A histoplasmose é uma micose endêmica em certas áreas da América do Norte e Latina. Nos EUA, a maioria dos casos ocorre nos vales dos rios Ohio e Mississipi (Wheat, 2003). No Brasil, desde 1949, foram realizados vários levantamentos epidemiológicos que evidenciaram diferentes prevalências da infecção em diversas regiões . Até o momento, foram realizados inquéritos em 18 estados brasileiros, os índices mais altos de positividade foram encontrados no Rio de Janeiro (RJ) (Aidé, 2009), Rio Grande do Sul (Unis, 2005), Minas Gerais, Mato Grosso e Ceará .

Micose sistêmica é causada pelo fungo termodimórfico *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum* var *capsulatum*), que encontra-se na natureza, seu habitat natural é o solo com alto conteúdo de nitrogênio, geralmente associado com excremento de pássaros e morcegos . Adquirida pela inalação de fragmentos de micélios e microconídios , as correntes de ar podem carregar os conídios por quilômetros, expondo indivíduos que não sabiam do contato com o local contaminado (J. Wheat, 2000).

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 frequentemente autolimitada com regressão espontânea dos sintomas , mas pode ser potencialmente letal em pacientes com condições preexistentes .

Uma complicação pouco frequente da histoplasmose primária é o desenvolvimento de uma massa que se assemelha a um fibroma. A massa de infecção aumenta gradualmente

durante anos, tornando uma massa concêntrica denominada histoplasmoma . Histoplasmoma é um pequeno foco necrótico envolto por uma cápsula fibrosa que se desenvolve ao redor de um foco primário de infecção pulmonar cicatrizado , ele também pode, raramente, ocorrer ao redor de um foco primário cicatrizado nos linfonodos hiliares ou mediastinais, causando fibrose mediastinal . Estruturas próximas (veia cava superior, traqueia, brônquio) podem envolver-se na elaboração do tecido fibroso. Esse fenômeno é característico de neoplasias, porque se apresenta como um processo contínuo com características invasivas sem evidências de infecção ativa. O histoplasmoma do tipo nódulo inflamatório é o mais comum das lesões benignas que pode ser confundida com carcinoma .

A disseminação hematogênica é comum na fase precoce da infecção, na maioria das vezes de forma assintomática. A infecção disseminada aguda sintomática ocorre com frequência nos pacientes imunodeficientes . A histoplasmose disseminada progressiva crônica acomete, principalmente, homens de meia-idade que não são imunodeprimidos, mas que não conseguem conter a infecção. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é incomum , está presente como uma manifestação da doença amplamente disseminada ou como uma infecção focal isolada .

Os achados radiológicos de tórax de todas as formas de doença primária são similares, lesões múltiplas difusas em todos os campos pulmonares. Inicialmente aparecem como infiltrado disseminado ou discreto foco nodular em atividade. Linfadenopatia hilar e semelhante ao complexo Ghon estão quase sempre presentes. Isso pode conduzir a um diagnóstico presuntivo de tuberculose, ou na lesão expandida pode parecer-se como linfoblastoma ou neoplasia. A doença aguda primária inclui nódulos, infiltrados, adenopatias (principalmente nos assintomáticos), lesões cavitárias e raramente derrame

pleural. A manifestação de hipersensibilidade resulta em necrose caseosa e fibrose encapsulada da lesão. Algumas lesões curam por fibrose e caracteristicamente calcificam .

O histoplasmoma típico, no exame radiológico, é um nódulo esférico bem definido. Ele pode ter a densidade de um tecido mole ou conter discreta calcificação (a última é uma característica inicial e pode ser visto na lesão três meses após a primeira identificação). Com o crescimento da cápsula fibrosa, a calcificação está prevista na laminação que pode causar aumento da densidade ou pode, aparecer como anéis concêntricos na radiografia de tórax. Histoplasmomas podem ser únicos ou múltiplos. A detecção do aumento da densidade causada pela presença de calcificação é a base do diagnóstico de benignidade, visto na tomografia computadorizada (TC) na avaliação de nódulos pulmonares .

Ocasionalmente, histoplasmomas aumentam aproximadamente 2mm por ano. Esse aumento de tamanho pode, por vezes, confundir com câncer pulmonar, principalmente quando a calcificação não está presente. Em geral, o crescimento é muito mais lento do que observado em lesões malignas . Algumas características da TC que diferenciam câncer de histoplasmoma como causa de nódulos pulmonares solitários estão descritas na tabela 1 .

Tabela 1: Características da tomografia computadorizada de nódulos pulmonares solitários, que diferenciam câncer de histoplasmoma.

Características	Histoplasmoma	Câncer
Padrão de calcificação	Laminado, central ou nenhum	Nenhum, pontilhado ou irregular
Bordas	Lisa	Espiculada
Maior taxa de crescimento no período de 2 anos	Nenhuma ou pouca (mm)	Duplicada
Taxa de crescimento com	Nenhuma	Duplicada

evolução prospectiva		
Densitometria TC de contraste	>185 Hounsfield unidades*	<185 Hounsfield unidades

* unidade de atenuação de raio X usada para tomografia computadorizada, a cada pixel sendo atribuído um valor em uma escala na qual o ar é -1000, a água é 0, e o osso compacto é +1000. Nenhuma destas características são 100% específicas ou sensíveis. Traduzido de Wheat, Joseph L et al. 2004.

A abordagem diagnóstica depende do tipo de infecção e da quantidade de fungo inalado. Diferentes métodos têm especificidade e sensibilidade para cada tipo de manifestação da doença e na maioria das vezes são utilizados em conjunto . A história clínica junto com a epidemiológica e encontrados radiológicos podem resultar no diagnóstico presuntivo de histoplasmose. O isolamento do agente é definitivo, mas nem sempre é possível a evidenciação do patógeno em esfregaços de espécimes clínicos ou em cortes histológicos de tecidos biopsiados ou crescimento em cultivo; nesses casos os testes imunológicos podem ser aplicados para avaliar resposta imune .

O tratamento varia de acordo com a manifestação da doença, se for leve ou crônica, recomenda-se itraconazol, mas se for moderada a grave ou disseminada indica-se o uso de Anfotericina B .

1.2 Criptococose por *Cryptococcus gattii*

O *Cryptococcus gattii* é um fungo com distribuição restrita, importante nas regiões tropicais e subtropicais , emergindo em zonas temperadas (Ilha de Vancouver, Canadá) . Seu habitat natural está associado a árvores de *Eucalyptus* . O *C. gattii* dispõe de dois sorotipos (B e C) e quatro genótipos (VGI – VGIV) . Os fatores de risco para infecção são: idade superior a 50 anos, tabagismo, corticoterapia, vírus da imunodeficiência adquirida

(HIV), história de câncer e doenças pulmonares crônicas . O *C.gattii* tem predileção por hospedeiros imunocompetentes e requer um longo curso de terapia antifúngica . A infecção se origina por via inalatória de propágulos infecciosos do ambiente. Devido ao pequeno tamanho dos esporos, eles podem aerolizar-se mais efetivamente na natureza e entrar na árvore brônquica e espaço alveolar dos pulmões de forma eficaz .

O *C. gattii* tem a capacidade de inibir a migração de leucócitos polimorfonucleares (PMN), para o local da infecção , promovendo a sobrevivência de organismos extracelulares e multiplicação local para formar criptocomas , que pode potencialmente, ser diagnosticados como malignidades . A disseminação a outros órgãos pode ocorrer como resultado de uma infecção primária ou secundária. Ela é considerada disseminada quando há o comprometimento do SNC, fungemia ou envolvimento de dois ou mais órgãos não contíguos .

No estágio de disseminação da localização pulmonar, o cérebro torna-se o órgão com maior propensão a ser sítio alvo da doença clínica. Esse tropismo pelo SNC é atribuído à concentração ótima de nutrientes existentes no líquido cefalorraquidiano (LCR) e assimiláveis pelo fungo (tiamina, ácido glutâmico, glutamina, dopamina, carboidratos, minerais), bem como a falta de atividade do complemento no liquor e à fraca ou ausente atividade de resposta inflamatória do tecido cerebral . O tropismo para os gânglios basais deriva da capacidade do patógeno fúngico de capturar compostos fenólicos para convertê-los em melanina. A produção deste pigmento aumenta a sua virulência no SNC, resistindo ao estresse oxidativo produzido por células inflamatórias . Como resultado, progressivo acúmulo de leveduras nestes espaços vasculares leva à dilatação com inflamação grave e o desenvolvimento de criptocomas e hidrocefalia. Semelhantes aos processos neoplásicos e

metastáticos .

A descrição e classificação dos achados variam consideravelmente, devido à frequência e gravidade de imunodeficiência dos pacientes. Mas não existe uma diferença marcante nas anormalidades radiológicas entre pacientes infectados por HIV e não infectados. Em geral três padrões são encontrados: massas; áreas de consolidação; nódulos pequenos múltiplos ou opacidades. Envolvimento hilar e adenopatia mediastinal pode acompanhar qualquer desses padrões, bem como derrame pleural .

Os achados radiológicos de tórax mais frequentes em TC são nódulos pulmonares, na maioria das vezes múltiplos, menores de 10mm, bem definidos com margens lisas. São distribuídos do meio para o lobo superior e menos de 10% envolve o parênquima. Quando múltiplos são bilaterais . Além disso, cavidades ou nódulos e consolidações parenquimatosas são mais comuns em pacientes imunocomprometidos .

O diagnóstico laboratorial da criptococose é feito pelos achados microscópicos (exame direto e histopatologia), isolamento em cultivo e soromicologia . O exame direto usando a tinta da china no LCR visualiza as leveduras encapsuladas com diâmetro médio de 5 a 20 μ m, apresenta sensibilidade de 30 a 50% em casos de meningite criptocócica em pacientes sem a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), e até 80% de sensibilidade em pacientes com meningite criptocócica relacionada a Aids . As colorações histológicas de tecidos pulmonares, pele, medula óssea, cérebro e outros órgãos podem ser utilizadas para identificar *Cryptococcus* . Em amostras de outros fluidos corpóreos e aspirados obtidos de diversos sítios, como linfonodos, adrenal ou humor vítreo, também podem ser usadas técnicas citológicas. A detecção de antígeno do polissacarídeo

capsular do *Cryptococcus* no soro e no líquido tem sido bastante utilizada, e é um dos principais testes sorológicos na micologia. A sensibilidade e especificidade destes testes de aglutinação para antígeno criptocócico encontram-se entre 93 a 100% e 93 a 98% respectivamente. O *C. gattii* cresce facilmente em amostras biológicas semeadas em meios de cultivo de rotina, e as colônias podem ser observadas após 48 a 72 horas de incubação a 30-35°C em condições aeróbicas. O ágar canavanina-bromotimol (CGB) diferencia as espécies *C. neoformans* e *C. gattii* devido a diferenças bioquímicas entre as duas espécies, o *C. gattii* pode assimilar a glicina porque é resistente a canavanina, o meio torna-se azul devido a alcalinização gerada da degradação da glicina. O *C. neoformans* não é resistente a canavanina (Perfect, 2002).

O tratamento da criptococose deve levar em conta a apresentação clínica da doença, a presença e o tipo de imunossupressão e as drogas disponíveis. Utiliza-se Anfotericina B, fluconazol e itraconazol, a dosagem e associações vão depender da forma clínica. Apresenta uma resposta lenta a terapia, provavelmente pela capacidade de formar criptocomas cerebrais (até 30% dos casos) e/ou pulmonares. O *C. gattii* requer maior dose de Anfotericina B e tratamento prolongado, frequentemente necessitando cirurgia.

1.3 Paracoccidioidomicose

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada pelo fungo termodimórfico *Paracoccidioides*. Esta infecção foi reportada somente em países tropicais e subtropicais da América Latina, do México até a Argentina, especialmente no Brasil. A PCM é bastante rara em crianças, e os pacientes tem em média 30 anos ou mais. Os homens são acometidos 15 vezes mais (Restrepo, 2010).

Os pacientes adultos, com doença crônica e progressiva, apresentam apenas sinais e sintomas pulmonares não específicos podendo estar associados a ulcerações na boca, aumento dos linfonodos, lesões de pele e perda de peso (Wanke, 1998; Queiroz-Telles, 2011). Quanto ao envolvimento pulmonar, os achados radiológicos mais comuns incluem relativa simetria, processo intersticial parahilar e consolidação focal no espaço aéreo, nódulos, massas, cavitações, enfisema na maioria das vezes é bilateral (Queiroz-Telles, 2011; Barreto, 2012; Londero, 1981).

O diagnóstico da PCM consiste na verificação da presença de organismos de *Paracoccidioides* nos espécimes clínicos, através do exame microscópico e/ou cultivo. É preferível estabelecer o diagnóstico da PCM pela demonstração microscópica do *Paracoccidioides* no exame direto (KOH, Calcoflúor) ou por amostras fixadas (hematoxilina-eosina, Gomori-Grocott, Papanicolaou), devido ao fato do crescimento deste organismo ocorrer em apenas 85% dos casos de PCM e a duração da incubação ocorrer entre 20 e 30 dias (Restrepo, 2010; Restrepo, 1976; Morris, 1996). Além disso, a forma filamentosa não é diagnóstico e a conversão para forma leveduriforme a 37°C é necessária para identificação definitiva.

1.4 Actinomicetoses

Os actinomicetos são um grupo de bactérias aeróbicas e anaeróbicas na ordem *Actinomycetales*. Estes organismos são filogeneticamente diversos, mas morfológicamente similares, exibindo estruturas características filamentosas ramificadas que, em seguida, fragmentam-se em formas bacilares ou cocóides. Dentre eles estão, *Actinomyces* e *Nocardia* como os mais prevalentes causadores de actinomicetoses em humanos .

1.4.1 *Actinomyces*

Actinomyces é uma bactéria filamentosa, gram-positiva, não ácido resistente, anaeróbica, não formam esporos, endógena em animais e homens . São componentes da microbiota humana na orofaringe, trato gastrointestinal e genital feminino. É uma bactéria de baixa virulência incapaz de penetrar na mucosa íntegra , o principal agente da actinomicose é a espécie *Actinomyces israelii*. Outros agentes menos frequentes de infecção humana incluem *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. meyeri* e *A. gerencseriae*. Novas espécies identificadas por técnicas moleculares levaram ao aumento do número de agentes de actinomicoses, incluindo *A. europaeus*, *A. neuii*, *A. radingae*, *A. graevenitzii*, *A. turicensis*, *A. cardiffensis*, *A. houstonensis*, *A. hongkongensis* e *A. funkei* .

Actinomicose tem sido documentado em todos os grupos de idade, com maior incidência em meia-idade e mais frequente em homens. Não é uma infecção tipicamente considerada oportunística , mas tem sido descrita em pacientes com imunocomprometimento (infectado pelo HIV, imunossupressão com diabete mellitus, malignidades hematológicas e transplantados de órgão sólidos) . A incidência de actinomicose diminuiu com o advento de antibióticos e melhoramento da higiene oral .

As manifestações clínicas que causam lesões incluem: primeiro, a combinação de cronicidade, progressão através de barreiras anatômicas e produção de lesões semelhantes a massas, que mimetizam neoplasia (com os quais frequentemente são confundidas); segundo, o desenvolvimento de trajetos fistulados, que podem involuir espontaneamente ou podem recorrer; e terceiro, a produção de infecção refratária ou recidivante a curto curso de terapia, porque a cura de uma actinomicose estabelecida necessita de tratamento

prolongado . Três são as apresentações principais: cervicofacial, pélvica-abdominal e torácica .

Actinomicose cervicofacial é a mais frequente (55%), ocorrendo em pessoas com higiene oral deficiente (carie dentária, gengivite, doença periodontal) ou após trauma oral (extração dentária, cirurgia bucofacial) . Se apresenta, frequentemente, como uma infecção crônica, com desenvolvimento de abscessos, drenagem nos tratos sinusais, fístulas e fibrose do tecido .

A infecção pélvica e abdominal (20%) está associada com cirurgias abdominais, abscessos no tubo ovariano, apendicite rompido e dispositivo intrauterino (DIU) . Os locais comumente afetados são área íleocecal, cólon, anu-retal, fígado, sistema biliar, pâncreas, estômago, intestino delgado, trato geniturinário e parede abdominal . Os exames imagimétricos, como a radiologia abdominal, a ultrassonografia, e a endoscopia, identificam uma massa abdominal, mas nenhuma destas investigações demonstra quaisquer características específicas para permitir o diagnóstico de actinomicose abdominal, embora a natureza infiltrativa do processo fibrótico através de diferentes órgãos, espessamento do cólon e formação de massa em TC sejam sugestivas .

A forma torácica representa apenas 15% dos casos de actinomicose. O envolvimento torácico pode ser visto como uma doença broncopulmonar, ela produz uma inflamação crônica, fibrose e cavitação que resulta na invasão e destruição das estruturas circunjacentes. A radiografia de tórax e TC usualmente revelam uma área de consolidação subsegmental persistente ou uma massa que pode cavar . Ela pode invadir as fissuras interlobares, pleura, parede torácica, tecidos moles e até mesmo mediastino e ossos . O

diagnóstico é difícil devido sua semelhança com carcinoma broncogênico . A infecção é usualmente secundária a aspiração de material da orofaringe ou gastrointestinal para o trato respiratório . Essa infecção representa um desafio diagnóstico porque ela pode ser confundida com câncer pulmonar, devido a seu curso clínico crônico e pobre resposta a tratamento com antibióticos . A intervenção cirúrgica para esses pacientes é frequentemente limitada a fins de diagnóstico, especialmente para excluir malignidade .

O diagnóstico definitivo de actinomicose requer a identificação do patógeno típico em cultivo anaeróbico, entretanto este não é rotina no laboratório, sendo a microscopia a mais utilizada na identificação do agente. A detecção de grânulos de enxofre no cultivo é patognomônico . A penicilina G é a droga de escolha, seguida de amoxicilina via oral. Para pacientes alérgicos a penicilina utiliza-se eritromicina, doxiciclina e clindamicina .

1.4.2 *Nocardia*

Nocardia é uma bactéria aeróbica, filamentososa, ramificada, gram-positivo, ácido-resistente, de vida livre no solo, são ubíqua na natureza e têm distribuição universal . Raramente, ela pode ser encontrada como colonizadora transitória da pele e das vias do trato respiratório superior. No entanto, o isolamento de *Nocardia* nos pacientes devem ser cuidadosamente avaliados para a presença de doença disseminada, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos . Tem sido relatada mundialmente em todas as idades e raças e é duas a três vezes mais comum em homens . Ela ocorre principalmente em pacientes com uma deficiência de imunidade pulmonar local ou imunossupressão sistêmica. Predispondo pacientes com leucemia, linfoma, transplantado, Aids, uso de corticoterapia e pacientes com doenças pulmonares crônicas (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma,

sarcoidose e bronquiectasia) .

N. asteroides, anteriormente considerada a espécie mais comum associada a doença humana, foi redefinida como um complexo que inclui *N. asteroides sensu stricto*, *N. farcinica*, *N. nova* e *N. cyriacigeorgica* . A doença humana está frequentemente associada a *N. cyriacigeorgica* (*N. asteroides* tipo VI), *N. brasiliensis sensu stricto*, *N. farcinica* e *N. nova*; menos comumente *N. pseudobrasiliensis* e *N. otitidiscaviarum*; e raramente ou com prevalência não estabelecida *N. abscessus* (*N. asteroides* tipo I), *N. africana*, *N. brevicatena* complexo, *N. cárnea*, *N. paucivorans*, *N. transvalensis* (*N. asteroides* tipo IV), *N. transvalensis sensu stricto*, *N. transvalensis* (nova taxonomia I), *N. transvalensis* (nova taxonomia II) e *N. veterana* .

A infecção pulmonar por *Nocardia* é incomum, mas importante em pacientes imunocomprometidos . Pode apresentar-se como doença subaguda ou indolente . É a apresentação clínica predominante (mais de 40% dos casos reportados), em mais de 90% desses, causada por *N. asteroides* complexo . A nocardiose ocorre principalmente por inalação de fragmentos bacterianos . As imagens radiográficas do tórax são variáveis. A consolidação é a característica mais comum, elas usualmente são largas e frequentemente cavitadas. Alguns pacientes apresentam única ou várias pneumonias que podem cavitatar, dando origem a um abscesso de parede espessa. Neste caso a distinção de carcinoma brônquico torna-se difícil. Raramente consolidação difusa ou sombras reticulonodulares generalizadas são encontradas. O derrame pleural pode conduzir a empiema e adenopatia mediastinal e hilar. Na TC, os achados dominantes são nódulos ou massas ou área focal de consolidação mostrando baixa atenuação central, com ou sem cavitação. Por isso a importância de um diagnóstico diferencial com malignidades .

Aproximadamente 50% de todos os casos de nocardiose pulmonar irão disseminar-se via hematogênica para locais fora dos pulmões, geralmente o cérebro . Abscesso cerebral por *Nocardia* é extremamente raro, responsável por cerca de 2% de todos os abscessos bacterianos e 15% a 40% dos casos de nocardiose sistêmica. Ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos e o diagnóstico diferencial inclui tumor cerebral primário . A taxa de mortalidade dos pacientes com abscesso cerebral, na nocardiose é três vezes maior do que por outras bactérias

A nocardiose pode ser diagnosticada rapidamente através de esfregaços corados pelo Gram e ácido-resistência dos materiais (Kinyon), tais como escarro, líquido pleural, lavado brônquio ou aspirado pulmonar percutâneo. O diagnóstico definitivo requer o isolamento e a identificação do organismo a partir da amostra clínica. A *Nocardia* cresce facilmente em meios de cultivos convencionais . O tratamento de escolha recomendado por muitos autores é a associação medicamentosa de sulfametoaxol com trimetoprim (SMX-TMP) como droga de escolha para doença suave a moderada. Para doença disseminada ou infecções em pacientes imunocomprometidos é recomendado a combinação de SMX-TMP com amicacina. Se houver envolvimento do SNC é indicado terapia com ceftriaxone, cefotaxima ou imipenem . A nocardiose tem pior prognóstico em pacientes imunodeprimidos e em pacientes com nocardiose sistêmica .

1.5 Revisão da literatura

Novos métodos de diagnóstico por imagem vêm sendo desenvolvido com o objetivo de diferenciar as doenças neoplásicas das doenças benignas com maior precisão e rapidez, diminuindo o número de intervenções cirúrgicas, muitas vezes associadas ao diagnóstico.

Uma destas metodologias é a tomografia por emissão de pósitrons (PET) – fluorodeoxiglicose (FDG).

O FDG é um análogo da glicose e é usado como marcador do metabolismo da glicose. O mecanismo pelo qual ocorre a captação do FDG é devido ao aumento do número de proteínas transportadora de glicose e aumento dos níveis de hexoquinases e fosfofrutoquinase, que promovem a glicólise. O FDG é similar a D-glicose, ocorrendo o transporte através da membrana celular e fosforilação por hexoquinases. Uma vez que FDG é fosforilado, ocorrem mudanças estruturais e ele é catabolizado ou transportado para o espaço extracelular em quantidades substanciais. Este processo é conhecido como “*metabolic trapping*” e pode aumentar a captação e acumulação de FDG que ocorre em células de tumor metabolizando anormalmente. O FDG PET fornece a quantidade na forma de valor de captação padronizado (SUV). O SUV de 2,5 ou maior tem sido usado como valor de corte indicativo de malignidade .

A diferenciação de nódulos pulmonares benignos e malignos é um problema comum. Novas técnicas mais acuradas podem reduzir desnecessárias toracotomias em pacientes com doença benigna. A PET-FDG é cada vez mais utilizada para diferenciar lesão focal maligna de benigna e tem se mostrado mais eficiente que a TC. Isso ocorre devido a diferenças bioquímicas entre as células malignas e benignas. Contudo o FDG não é um marcador específico para câncer, falsos positivos têm sido encontrados em lesões benignas com inflamação ou infecção ativa. Por outro lado, falsos negativos ocorrem em tumores malignos com baixa atividade metabólica ou tumores com diâmetro menores de 1cm .

Várias infecções têm sido descritas com SUV igual ou superior a 2,5, semelhante a câncer. Tais como histoplasmose , criptococose , pneumocistose , coccidioidomicose e tuberculose .

Poucos estudos foram encontrados de infecções fúngicas causadas por *Histoplasma* e *C.gattii* e infecções por actinomicetos, *Actinomyces* e *Nocardia*, na literatura, mas vários relatos descrevem estas infecções mimetizando câncer. Dois estudos realizados no Centro de câncer de Anderson no Texas, Estados Unidos da América (EUA), reuniram 2.908 pacientes no primeiro e 155 no segundo, com achados radiológicos sugestivos de doença pulmonar neoplásica. No primeiro estudo, relatou-se que a causa da doença era infecciosa em 1,3% (37) dos pacientes, no segundo 18,7% (29). Entre todas as causas benignas, as infecções fúngicas foram as mais comuns, os fungos mais encontrados foram *H. capsulatum*, *Coccidioides*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* .

No estudo realizado no Centro Médico da cidade de Lexington, Kentucky, EUA, encontraram correlação com o carcinoma de cicatriz pulmonar e histoplasmose pulmonar. Foram avaliados 17 pacientes e divididos em dois grupos de carcinoma de cicatriz: o primeiro é composto de células mucosas e a cicatriz aparece devido à desmoplasia; o segundo é o carcinoma de células claras que ocorre ao redor da cicatriz antiga, devido ao granuloma da histoplasmose. As células claras são progenitores de renovação epitelial na injúria bronquiolar, elas podem sofrer transformações malignas através de estímulos contínuos de um granuloma adjacente .

Revisando a literatura, encontrou-se 67 relatos de casos de infecções (*Histoplasma*, *C. gattii*, *Actinomyces* e *Nocardia*) que simularam neoplasia. A infecção com maior número

de relatos simulando câncer foi histoplasmosose com 34 casos descritos na literatura, 7 simulando metástase e 27, neoplasia primária (tabela 2). A segunda mais frequente foi actinomicose com 21 casos (tabela 3), todos simulando neoplasia primária. A terceira, nocardiose com 7 casos (tabela 4), sendo que 6 destes mimetizaram neoplasia primária. A criptococose por *C.gattii*, apresentou o menor número de relatos, 5 casos (tabela 5), devido a falta de identificação das espécies, sendo selecionado apenas pacientes imunocompetentes que tiveram o diagnóstico presuntivo de câncer. Dos 67 casos de infecções que simulam câncer relatado na literatura, as mais comuns foram malignidade pulmonar (27), abdominal (14) e cerebral (8).

Tabela 2: Revisão dos casos da literatura de *Histoplasma* que simularam neoplasia.

Grupo A: 7 pacientes com história de câncer											
Caso	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados radiológicos	Local de infecção	Diagnóstico			Tratamento	Evolução	Referência
						Hist	IDh	C			
1	50/F	Melanoma	Disseminada	Nódulo	Pulmão, mediastino e linfonodos	+	ND	ND	Itraconazol	Boa	
2	68/M	Linfoma não Hodgkin	Pulmonar	Infiltrado pulmonar	Pulmão	+	NR	+	Itraconazol	Boa	
3	63/M	Leucemia linfocítica crônica	Disseminada	Lesão cutânea, linfonodos aumentados	Pele, linfonodos e medula óssea	+	ND	+	Anfotericina B	Boa	Curtis AJ, 1979
4	23/M	Linfoma linfoblástico	Pulmonar	Nódulo no lóbulo inferior esquerdo	Pulmão	+	ND	ND	Itraconazol	Boa	
5	15/F	Tumor gastrointestinal	Pulmonar	Nódulos	Pulmão	+	+	ND	ND	ND	
6	50/F	Melanoma	Disseminada	Aumento da atividade metabólica no mediastino e região subclavicular direita	Pulmão e mediastino	ND	ND	ND	Itraconazol	Boa	
7	64/M	Câncer de próstata	Pulmonar	Nódulos	Pulmão	+	ND	ND	Itraconazol	Boa	

Grupo B: 27 pacientes sem história de câncer											
Caso	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados radiológicos	Local da infecção	Diagnóstico			Tratamento	Evolução	Referência
						Hist.	IDh	Cult.			
8	36/F	Nenhuma	Disseminada	Massa	Pulmão, mediastino e linfonodos	+	-	-	Itraconazol	ND	
9	12/M	Nenhuma	Pulmonar primaria com efusão pleural	Nódulos e derrame pleural	Pulmão	+	ND	ND	Toracotomia	Boa	
10	49/ND	Nenhuma	Pulmonar	Nódulos	Pulmão	ND	+	ND	Itraconazol	Boa	
11	32/ND	Nenhuma	Pulmonar	Nódulos	Pulmão	ND	+	ND	Itraconazol	Boa	
12	50/M	Aids	Disseminada	Aumento da circunferência da parede do cólon	Cólon, linfonodos	+	ND	ND	Anfotericina B	Boa	
13	39/M	Aids	Disseminada	Infiltrado circunferênci al no cólon	Cólon	+	ND	ND	Anfotericina B	Boa	
14	40/M	Aids	Disseminada	Estenose no Cólon	Cólon	+	ND	ND	ND	ND	
15	38/F	Aids	Disseminada	Aumento da circunferência do cecum e cólon ascendente	Cólon e Cecum	+	ND	ND	ND	ND	

Caso	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados radiológicos	Local da infecção	Diagnóstico			Tratamento	Evolução	Referência
						Hist.	IDh	Cult.			
16	55/F	Nenhuma	Disseminada	Lesão no anel de reforço parietal com edema	Cerebral	+	-	-	Anfotericina B e Itraconazol	Boa	
17	42/F	Aids, HCV	Disseminada	Nódulo no cólon	Cólon	+	ND	ND	Anfotericina B e Itraconazol	Boa	
18	20/F	Nenhuma	Disseminada	Nódulos cerebrais	Cérebro	+	+	+	Anfotericina B, fluconazol e itraconazol	Boa	
19	58/M	Diabete mellitus	Disseminada	Massa na orofaringe envolvendo as cordas vocais	Orofaringe, glândula adrenal	+	-	+	Itraconazol	Boa	
20	34/F	Nenhuma	Pulmonar	Massa na mama	Mamas	+	ND	+	Cetoconazol	Boa	
21	14/M	Nenhuma	Disseminada	Nódulos pulmonar	Pulmão, mediastino, pericárdio	+	+	+	NR	Boa	
22	58/M	Diabete mellitus	Disseminada	Lesões cutâneas	Pele	+	ND	+	ND	ND	
23	56/M	Diabete mellitus	Disseminada	Lesão na língua, aumento do fígado	Língua e fígado	+	ND	ND	ND	ND	
24	65/M	Nenhuma	Disseminada	Lesão na língua	Língua	+	ND	ND	ND	ND	

Caso	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados radiológicos	Local da infecção	Diagnóstico			Tratamento	Evolução	Referência
						Hist.	IDh	Cult.			
25	60/M	Nenhuma	Disseminada	Lesão no nariz e pênis	Nariz, Pênis	+	ND	ND	ND	Óbito	
26	73/M	Nenhuma	Histoplasmoma	Massa Mediastinal	Mediastino, linfonodos	+	+	ND	Toracotomia	Boa	
27	86/M	Artrite reumatoide	Disseminada	Lesões cutâneas	Pele	+	ND	ND	Itraconazol	ND	
28	48/M	Nenhuma	Disseminada	Aumento da glândula adrenal bilateral	Glândula adrenal	+		+	Anfotericina B, itraconazol	Boa	
29	12/M	Nenhuma	Histoplasmoma	Massa mediastinal e cervical	Mediastino e cervical	+	ND	-	Anfotericina B	Boa	
30	60/M	Nenhuma	Disseminada	Aumento dos linfonodos cervicais	Linfonodos	+	ND	ND	NR	Óbito	
31	33/M	Nenhuma	Disseminada	Aumento do padrão intersticial consistente do pulmão, lesão radiolucida no rádio (osteomelite)	Pulmão e osso	+	ND	-	Anfotericina B e itraconazol	Boa	
32	78/M	Corticoterapia	Disseminada	Adrenal: lesões bilaterais	Glândulas adrenais	+	ND	ND	Itraconazol	Óbito	

Caso	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados radiológicos	Local da infecção	Diagnóstico			Tratamento	Evolução	Referência
						Hist.	IDh	Cult.			
33	60/M	Nenhuma	Disseminada	Adrenal: aumento das glândulas com aparência heterogênea	Glândulas adrenais	+	ND	ND	Itraconazol	Boa	
34	67/F	Transplante renal	Disseminada	Massa lóbulo inferior esquerdo com efusão pleural	Pulmão, pleura e rins.	+	ND	+	ND	ND	

Aids: Síndrome da imunodeficiência adquirida, Hist.: Histopatologia, (Hematoxilina-eosina e Grocott-Gomori); IDh: Imunodifusão para *Histoplasma capsulatum*; Cult.: Cultivo em ágar Sabouraud e Mycosel®; ND: Não descrito; NR: Não realizado.

Tabela 3: Revisão dos casos da literatura de *Actinomyces* que simularam neoplasia

Caso	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados radiológicos	Local de infecção	Diagnóstico		Tratamento	Evolução	Referência
						H	C			
1	36/M	Nenhuma	Torácica	Nódulos, processo expansivo parietal e envolvimento mediastinal	Lóbulo superior direito	+	NR	Mediastinoscopia e penicilina	Boa	
2	46/M	Nenhuma	Torácica	Massa e nódulos mediastinais	Lóbulo superior esquerdo	+	NR	Ressecção e penicilina	Boa	
3	52/M	Nenhuma	Torácica	Massa e nódulos mediastinais	Lóbulo inferior direito	+	NR	Lobectomia e penicilina	Boa	
4	44/F	Ressecção por abscesso pulmonar	Torácica	Formação cística	Lóbulo inferior esquerdo	+	NR	Lobectomia e penicilina	Boa	
5	33/M	Nenhuma	Torácica	Massa em contato com a parede torácica	Lóbulo superior esquerdo	+	+	Toracotomia e penicilina	Boa	
6	57/M	Transplantado de fígado	Abdominal	Espessamento do colón ascendente com massa intraluminal, aumento do linfonodos peritoneais	Colón	+	NR	Hemicoletomia , ciprofloxacina e amoxicilina com ácido clavulânico	Boa	
7	42/F	Nenhuma	Pélvica (DIU)	Massa pélvica estendendo para o útero, anexos e colón retossigmóide invadindo a raiz da artéria mesentérica inferior	Ovário, útero, anexos e colón distal	+	ND	Histerectomia total e penicilina	Boa	

Caso	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados radiológicos	Local de infecção	Diagnóstico		Tratamento	Evolução	Referência
						H	C			
8	48/F	Nenhuma	Mama	Lesão classificada como ACR5	Mama	+	+	Amoxicilina	Boa	
9	47/F	Nenhuma	Pélvica (DIU)	Massa decorrente da bacia superior que se estende para dentro da bexiga aderente a parede anterior	Ovários, útero e bexiga	ND	+	Penicilina	Boa	
10	28/M	Nenhuma	Abdominal	Massa na segunda porção do duodeno	Intestino	+		Penicilina	Boa	
11	58/M	Nenhuma	Abdominal	Massa na porção media e distal do íleo	Intestino	+		Ileocolectomia e penicilina	Boa	
12	41/M	Nenhuma	Abdominal	Massa irregular, envolvendo as áreas do ceco e do apêndice com infiltração inflamatória do mesentério	Ceco, apêndice e mesentério	+		Hemicolectomia direita, clindamicina e gentamicina, ampicilina	Boa	
13	47/F	Nenhuma	Abdominal	Tumor heterogêneo mau definido de alta densidade no abdômen superior invadindo a parede abdominal	Cólon	+		Colectomia transversa radical com ressecção parcial, cefazolina, gentamicina e ampicilina	Boa	
14	52/F	Diabete mellitus	Pélvica	Carcinoma ovariano esquerdo com invasão na bexiga	Ovário, bexiga e útero	+		Histectomia total e penicilina	Boa	

Caso	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados radiológicos	Local de infecção	Diagnóstico		Tratamento	Evolução	Referência
						H	C			
15	52/F	Nenhuma	Torácica	Massa aderida à pleura	Lóbulo superior direito	+	+	Ampicilina	Boa	
16	59/F	Nenhuma	Torácica	Massa	Lóbulo inferior esquerdo	+	-	Penicilina	Boa	
17	43/M	Nenhuma	Torácica	Massa ao redor do brônquio	Lóbulo inferior direito	+	-	Penicilina e metronidazol	Boa	
18	69/M	Nenhuma	Torácica	Infiltrado	Lóbulo médio direito	+	+	ND	Boa	
19	62/M	Nenhuma	Torácica	Infiltrado difuso com envolvimento pleural	Lóbulo inferior direito	+	ND	Não tratado	Óbito	
20	40/M	Nenhuma	Torácica	Massa no segmento posterior	Lóbulo inferior esquerdo	+	ND	Lobectomia	ND	
21	63/M	Diabete mellitus	Torácica	Massa com contato à parede torácica	Lóbulo superior direito	+	ND	Antibiótico ND	Boa	

Aids: Síndrome da imunodeficiência adquirida, H.: Histopatologia, (presença de grânulos de enxofre contendo organismos filamentosos característicos de *Actinomyces*); C.: Cultivo em anaerobiose; ND: Não descrito; NR: Não realizado.

Tabela 4: Revisão dos casos da literatura de *Nocardia* que simularam neoplasia

Caso °	Idade/ Gênero	Doença primária	Apresentação clínica	Achados imagimétricos	Local de infecção	Diagnóstico		Tratamento	Evolução	Referência
						Hist.	Cult.			
1	58/F	Artrite reumatoide	Abscesso Cerebral	T1: anel aumentado no lobo frontal esquerdo; T2: edema grave ao redor da lesão com área de alta intensidade	Lobo frontal esquerdo	+	+	Craniotomia e SMX - TMP	Boa	
2	53/M	Hipertrofia prostática benigna	Abscesso Cerebral	Nódulo pulmonar cerebral: anel aumentado no temporal-parietal esquerdo, com edema	Pulmão: lóbulo inferior direito; Cerebral: temporal-parietal esquerdo	+	+	Craniotomia e SMX-TMP, linezolid	Boa	
3	57/M	Leucemia mieloide crônica	Disseminado (pulmonar e cutânea)	Infiltrado pulmonar múltiplo	Lóbulo inferior direito; braço esquerdo	+	-	Não tratado	Óbito	
4	15/M	Nenhuma	Abscesso cerebral	Lesão aumentada com marcado edema periférica no lobo temporal direito	Lobo temporal direito	+	ND	Craniotomia, ceftriaxone e amicacina	Boa	
5	60/M	Nenhuma	Abscesso Cerebral	Lesão pequena e edema cerebral periférico	Giro pré-central direito	+		Craniotomia, ceftriaxone e amicacina	Boa	
6	67/M	Hepatite crônica	Disseminada (pulmonar e cerebral)	Efusão pleural e micronódulos pleurais; Cérebro: massa cortical-subcortical associado a edema	Cortical, parietal-ocipital esquerda	-	+	Craniotomia	ND	
7	40/F	Nenhuma	Pulmonar	Massa bem definida na região do brônquio. Consolidação com derrame pleural	Lóbulo inferior direito	+	ND	SMX-TMP	Boa	

Aids: Síndrome da imunodeficiência adquirida, Hist.: Histopatologia, (presença de organismos filamentosos característicos de *Nocardia*; Gram positivo, ácido-resistente); Cult.: Cultivo em ágar Sabouraud e Agar sangue; ND: Não descrito; NR: Não realizado.

Tabela 5: Revisão dos casos da literatura de *Cryptococcus* que simularam neoplasia.

Caso	Idade/ Gênero	Doença primária/ Condição associada	Local de infecção	Achados radiográficos	Diagnóstico						Tratamento	Evolução	Referência
					H	C	Hm	Látex		Identificação			
								S	L				
1	62/F	História de nódulo na tireoide ressecado há 10 anos	Tireoide	Massa necrótica bilobada na cartilagem tireoide próxima ao lobo direito; micronódulos na glândula tireoide.	+	+	-	1:128	ND	<i>Cryptococcus</i>	Fluconazol	Boa	
2	56/M	Nenhuma	Pulmão	Massa no lóbulo superior esquerdo com invasão na parede torácica.	+			ND		<i>Cryptococcus</i>	Fluconazol	Boa	
3	84/F	Nenhuma	Retal	Rx tórax: normal; apresenta pólipos retais	+	ND		1:32	ND	<i>Cryptococcus</i>	Não tratado	Boa	
4	46/M	Nenhuma	Cerebelo	Massa cerebelar de 2,8cm	+			ND		<i>Cryptococcus</i>	Craniectomia, Fluconazol	Boa	
5	60/M	Diabete mellitus, hiperplasia prostática benigna	Laringe	Rx de tórax: normal	+			ND		<i>Cryptococcus</i>	Fluconazol	Boa	

Aids: Síndrome da imunodeficiência adquirida, H: Histopatologia, (Hematoxilina-eosina e Grocott-Gomori); C: Cultivo em ágar Sabouraud e Mycosel®; Hm: Hemocultivo; S: Soro; L: Líquor; ND: Não descrito; NR: Não realizado.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Demonstrar, através de casos de histoplasmose, criptococose por *C. gatti*, paracoccidioidomicose, actinomicose e nocardiose a importância de um diagnóstico diferencial de neoplasias ocorridos na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA).

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar manifestações clínicas e radiológicas das infecções que são indistinguíveis das produzidas por neoplasias;

- Identificar diferenças entre infecção e doença neoplásica;

3. Metodologia

3.1 Delineamento e período de estudo:

Estudo observacional, retrospectivo, para a caracterização dessas infecções. A população do estudo compreende todos os casos de pacientes com infecção fúngica ou actinomicetos diagnosticados no Laboratório de Micologia da ISCMPA, que se enquadram nos critérios de inclusão. A casuística foi constituída por 83 casos, extraídos de uma população de 1.367, de 1981 à 2012.

3.2 Local de estudo

A ISCMPA é um complexo hospitalar de atendimento terciário composto por sete hospitais, que ao todo somam mais de 1.100 leitos, 133 dos quais são de terapia intensiva. Ocorrem na instituição 52.000 internações e 708.000 consultas ambulatoriais por ano. É uma Instituição com mais de 210 anos de existência, servindo como hospital-escola à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Cerca de 60% dos leitos do hospital são destinados a pacientes do Sistema Único de Saúde, e 40% a pacientes particulares ou conveniados.

3.3 Seleção da casuística

Os critérios de inclusão utilizados foram radiológicos, das infecções por *Histoplasma*, *C.gattii*, *Actinomyces* e *Nocardia*.

Lesões primárias:

1. Lesão solitária;
2. Atenuação da lesão sólida homogênea dos tecidos moles;

3. Ausência de calcificação benigna e margens especuladas.

Lesões secundárias (todos os pacientes possuem história de câncer):

1. Lesões múltiplas;

2. Na lesão pulmonar, prevalência no lóbulo superior direito.

Os casos foram selecionados a partir da avaliação da seguinte fonte: levantamento do banco de dados contendo a casuística de histoplasmose, criptococose, actinomicose e nocardiose diagnosticados no Laboratório de Micologia da ISCMPA. Além disso, foram incluídos mais três casos ilustrativos de paracoccidiodomiose que obedeceram tais critérios de inclusão,

3.4 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMPA, projeto nº 3103/09, e foi dispensada a assinatura dos pacientes no termo de consentimento, com o compromisso de manutenção do anonimato dos sujeitos da pesquisa.

4. Artigos Completos

4.1 Artigo 1: Histoplasmosis mimicking primary lung cancer or pulmonary metastasis

Artigo publicado no *Jornal de Pneumologia*. 2013;39(1):63-68.

Financial support: None. Submitted: 23 July 2012. Accepted, after review: 2 October 2012.

A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Histoplasmosis mimicking primary lung cancer or pulmonary metastases

Aline Gehlen Dall Bello (1), Cecília Bittencourt Severo (2), Luciana Silva Guazzelli (2),
Flavio de Mattos Oliveira (2), Bruno Hochhegger (3), Luiz Carlos Severo (2,4).

(1) Post-graduation program in Pulmonary Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil;

(2) Mycology Laboratory, Hospital Santa Rita, Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre (ISCOMPA), RS, Brasil;

(3) Professor of Radiology, Universidade de Ciências Médicas de Porto Alegre; Radiology Department, IMSCPA;

(4) Researcher 1B of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico Tecnológico (CNPq); Associated Professor (IV), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, UFRGS.

Correspondence to: Aline Gehlen Dall Bello. Avenida Independência, 75, Centro, CEP 90050-070, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel. 55 51 3214-8009. E-mail: alinegdb@ibest.com.br

Abstract

Objective: To describe the main clinical and radiological characteristics of patients with histoplasmosis mimicking lung cancer. **Methods:** This was a retrospective descriptive study based on the analysis of the medical records of the 294 patients diagnosed with histoplasmosis between 1977 and 2011 at the Mycology Laboratory of the Santa Casa Sisters of Mercy Hospital of Porto Alegre in the city of Porto Alegre, Brazil. The diagnosis of histoplasmosis was established by culture, histopathological examination, or immunodiffusion testing (identification of M or H precipitation bands). After identifying the patients with macroscopic lesions, as well as radiological and CT findings consistent with malignancy, we divided the patients into two groups: those with a history of cancer and presenting with lesions mimicking metastases (HC group); and those with no such history but also presenting with lesions mimicking metastases (NHC group). **Results:** Of the 294 patients diagnosed with histoplasmosis, 15 had presented with lesions mimicking primary neoplasia or metastases (9 and 6 in the HC and NHC groups, respectively). The age of the patients ranged from 13 to 67 years (median, 44 years). Of the 15 patients, 14 (93%) presented with pulmonary lesions at the time of hospitalization. **Conclusions:** The clinical and radiological syndrome of neoplastic disease is not confined to malignancy, and granulomatous infectious diseases must therefore be considered in the differential diagnosis.

Introduction

Infection with the thermally dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) can produce a broad spectrum of clinical manifestations, ranging from self-limiting respiratory complaints to progressive, life-threatening infections. Primary pulmonary infection results from the inhalation of airborne microconidia, and the vast majority of infections are self-limiting—in most cases, the infection is limited to the lungs—however, since the onset of the AIDS epidemic, disseminated histoplasmosis has been reported with greater frequency.(1,2)

Air currents can carry the microconidia for miles, exposing unsuspecting individuals to indirect contact with a contaminated site. In addition, the fungus can be present at environmental sites that are not visibly contaminated with droppings from birds or bats, thus reducing the chance that histoplasmosis will be suspected.(3) In Brazil, histoplasmosis is a recurrent topic in pulmonology.(4-8) A review of the literature revealed that there have been cases of histoplasmosis mimicking malignancy.(9-11) The rarity of this manifestation prompted our study, the objective of which was to describe the main clinical and radiological characteristics of patients with histoplasmosis mimicking cancer. We also review the literature on the topic.

Methods

This was a retrospective descriptive study based on the analysis of the medical records of the 294 patients diagnosed with histoplasmosis between 1977 and 2011 at the Mycology Laboratory of the Santa Casa Sisters of Mercy Hospital of Porto Alegre in the

city of Porto Alegre, Brazil. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Hospital (Protocol no. 306/11). The diagnosis of histoplasmosis was established by culture, histopathological examination, or immunodiffusion testing (identification of M or H precipitation bands).(6)

After identifying the patients with macroscopic lesions, as well as with radiological and CT findings consistent with malignancy, we divided the patients into two groups: patients with a history of cancer presenting lesions mimicking metastases (HC group); and patients without a history of cancer presenting at least one lesion mimicking primary cancer (NHC group). The radiological criteria for inclusion in the groups were the following: having multiple lesions; having a higher prevalence of pulmonary lesions in the lower lobes (HC group); or having a solid solitary lesion with homogenous soft-tissue attenuation and without benign calcification or spiculated margins.

Results

Of the 294 patients diagnosed with histoplasmosis, 15 presented with lesions mimicking primary neoplasia or simulating metastases. The most common clinical symptoms were fever, cough, weight loss, and chest pain. Five patients were asymptomatic. Of the 15 patients, 9 had a history of cancer and presented with lesions simulating metastases (HC group; Figure 1), and 6 patients had no history of cancer and presented with at least one lesion mimicking primary malignancy (NHC group; Figure 2).

Clinical, demographic, and biochemical findings are shown in Table 1. The age of the patients ranged from 13 to 67 years (median, 44 years). Of the 15 patients, 14 (93%) presented with pulmonary lesions at the time of hospitalization. In all 15 patients, the diagnosis of histoplasmosis was made by demonstrating oval budding yeasts, typical of *H.*

capsulatum, on biopsy specimens stained with methenamine silver. The diagnosis was confirmed by culture in only 4 cases, although culture was requested in only 5. Seven patients were tested for the presence of specific antibodies to *H. capsulatum*, and 6 of those 7 tested negative.

Discussion

The results of the present study underscore the fact that the clinical syndrome of neoplastic disease is not confined to malignancy and that granulomatous infectious diseases must be considered in the differential diagnosis. Excluding histoplasmosis from the differential diagnosis of pulmonary lesions can delay the diagnostic process.

There are sporadic reports of patients with histoplasmosis that have been misdiagnosed as having head and neck cancer,(2,12) primary lung cancer,(13-15) or lymphoma.(16,17) In such cases, the cytological examination of the pleural fluid can suggest neoplasia, because giant cells in which *H. capsulatum* is present could be mistaken for malignant lymphoblasts.(18) It is of interest that histoplasmosis granuloma might be associated with a type of lung carcinoma.(14) On CT scans, as well as on scans made with more advanced imaging techniques, such as positron emission tomography, histoplasmosis can mimic malignant lesions.

Immunocompromised patients, such as those in our HC group, are more susceptible to disseminated disease. In the literature, approximately two-thirds of patients with chronic disseminated histoplasmosis present with oropharyngeal or laryngeal involvement, which is almost invariably the clinical feature that leads to the diagnosis,(19) and one of our patients (patient 6) presented with this type of lesion. In addition, adrenal involvement has been found in over half of all patients with disseminated histoplasmosis, the lesions being more

commonly found in the zona reticularis; this could be due to the presence of higher downstream concentrations of cortisol, en route from secretion to the medullary central venous system.(19) Three of the patients in the HC group had disseminated disease. Of those 3, only 1 was submitted to autopsy (case 1), which showed adrenal involvement. Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis are infrequent, being most commonly found in individuals who are infected with HIV,(20) which nearly none of our patients were.

The patients in the NHC group demonstrated that histoplasmosis could occur in individuals who are not apparently immunocompromised. Because imaging findings often mimic other granulomatous infections and neoplastic processes, they are not considered diagnostic.(17) Histoplasmosis in the mediastinum is an uncommon diagnosis that has a presentation similar to that of other benign and neoplastic conditions encountered in the chest.(21) The principle that a solitary circumscribed pulmonary nodule is diagnostic of carcinoma unless proven otherwise has been well established (patients 4, 11, 12, and 13), especially in cases of enlarging histoplasmoma.(22)

The diagnostic approach depends on the type of infection and the amount of microconidia inhaled. A variety of tests, including culture, specific staining for fungal cells, antigen detection, and serologic tests for antibodies, are used for the diagnosis of histoplasmosis. The sensitivity of laboratory tests depends on the clinical manifestation of histoplasmosis (disseminated, chronic pulmonary, or self-limiting).(20) We observed these differences and the importance of using more than one diagnostic method. In our cohort, the patients with histoplasmoma (patients 11 and 12) showed no specific antibodies to *H. capsulatum*; this also can happen in immunocompromised patients with positive cultures. (20) This information can be helpful because the absence of specific antibodies is usually

associated with the absence of infection in immunocompetent patients.

In conclusion, histoplasmosis should be considered in the differential diagnosis of primary and metastatic lung cancer, because delaying treatment can allow severe manifestations of the former to occur.

References

1. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med.* 2009;30(2):217-25, v. PMID:19375629. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.02.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.02.002)
2. Loh FC, Yeo JF, Tan WC, Kumarasinghe G. Histoplasmosis presenting as hyperplastic gingival lesion. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(9):533-6. PMID:2607474. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.1989.tb01358.x>
3. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):688-95. PMID:10770731. <http://dx.doi.org/10.1086/313752>
4. Unis G, Roesch EW, Severo LC. Acute pulmonary histoplasmosis in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2005;31(1):52-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000100010>
5. liveira Fde M, Unis G, Severo LC. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. *J Bras Pneumol.* 2006;32(4):375-8. PMID:17268739. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000400018>
6. Aidé MA. Chapter 4--histoplasmosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(11):1145-51. PMID:20011851. <http:// dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100013>
7. Santos JW, Michel GT, Lazzarotto M, Figaro JK, Spilmann D, Homrich GK. Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(11):1161-4. PMID:20011854. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100016>
8. Fortaleza SC, Lopes SK, Bandeira TJ, Nogueira TN, Holanda MA. Acute disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient. *J Bras Pneumol.* 2004;30(3):270-3.

9. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Biopsy findings in acute pulmonary histoplasmosis: unusual histologic features in 4 cases mimicking lymphomatoid granulomatosis. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(4):541-6
10. Paphitou NI, Barnett BJ. Solitary parietal lobe histoplasma mimicking a brain tumor. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(3):229-32. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540110077308>
11. Rolston KV, Rodriguez S, Dholakia N, Whimbey E, Raad I. Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. *Support Care Cancer.* 1997;5(2):90-3. PMID:9069606. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01262563>
12. Antonello VS, Zaltron VF, Vial M, Oliveira FM, Severo LC. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(1):26-9. PMID:21340403. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011000100007>
13. Kneale B, Turton C. Bronchoscopic findings in a case of bronchopulmonary histoplasmosis. *Thorax.* 1995;50(3):314-5; discussion 317-8. PMID:7660349
PMCID:1021200. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.3.314>
14. Yoneda K. Scar carcinomas of the lung in a histoplasmosis endemic area. *Cancer.* 1990;65(1):164-8. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19900101\)65:1<164::AID-CNCR2820650131>3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19900101)65:1<164::AID-CNCR2820650131>3.0.CO;2-R)
15. Ross P Jr, Magro CM, King MA. Endobronchial histoplasmosis: a masquerade of primary endobronchial neoplasia--a clinical study of four cases. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):277-81. PMID:15223443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.12.045>
16. Landay MJ, Rollins NK. Mediastinal histoplasmosis granuloma: evaluation with CT. *Radiology.* 1989;172(3):657-9. PMID:2772173.

18. McGraw EP, Kane JM, Kleiman MB, Scherer LR. Cervical abscess and mediastinal adenopathy: an unusual presentation of childhood histoplasmosis. *Pediatr Radiol.* 2002;32(12):862-4. PMID:12447591. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-002-0808-2>.
19. Brodeur GM, Wilber RB, Melvin SL, Murphy SB. Histoplasmosis mimicking childhood non-Hodgkin lymphoma. *Med Pediatr Oncol.* 1979;7(1):77-81. PMID:522825. <http://dx.doi.org/10.1002/mpo.2950070111>.
20. Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore).* 1980;59(1):1-33.
21. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(1):1-19, vii. [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520\(02\)00039-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520(02)00039-9)
22. Shersher DD, Hong E, Breard J, Warren WH, Liptay MJ. Anterior mediastinal mass secondary to histoplasmosis. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):e9-10. PMID:22186488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.093>
23. Goodwin RA Jr, Snell JD Jr The enlarging histoplasma. Concept of a tumor-like phenomenon encompassing the tuberculoma and coccidioidoma. *Am Rev Respir Dis.* 1969;100(1):1-12. PMID:5796688.

Table 1 – Clinical findings, radiological findings, diagnoses, treatment, and outcomes of the 15 patients with histoplasmosis mimicking primary or metastatic lung cancer.

Patient	Age, years/Gender	Primary disease	Clinical presentation	Chest X-ray findings	Site(s) of infection	Diagnosis		Treatment	Outcome
						Hist	IDh		
Patients with a history of cancer									
1	58/M	Multiple myeloma	Disseminated	Consolidation	Lung, mediastinal lymph node, adrenal gland	+	ND	Untreated	Died
2	40/F	Carcinoid tumor	Pulmonary/histoplasmosis	Nodules	Lung	+	-	Surgery	Improved
3	32/M	Lymphoma	Disseminated	Mass	Lung, skin	+	+	Untreated	Died
4	67/M	Squamous cell carcinoma	Pulmonary/histoplasmosis	Mass, consolidation	Lung	+	-	Itraconazole	Improved
5	29/F	Melanoma	Pulmonary	Nodules	Lung	+	-	Not reported	Not reported
6	13/F	Lymphoma	Disseminated	Nodules	Lung, larynx	+	ND	Itraconazole	Improved
7	50/F	Pancreatic adenocarcinoma	Disseminated	Nodules	Lung, pleura	+	ND	Untreated	Died
8	58/M	Lymphoma	Disseminated	Pulmonary infiltrates	Lung	+	ND	Not reported	Not reported
9	54/F	Breast carcinoma	Pulmonary	Mass	Lung	+	ND	Surgery	Improved
Patients without a history of cancer									
Chest radiographic findings									
Patient	Age, years/Gender	Primary disease	Clinical presentation	Chest radiographic findings	Site(s) of infection	Diagnosis		Treatment	Outcome
10	25/M	AIDS	Disseminated	Normal	Pharynx, skin	+	ND	Amphotericin B	Improved
11	66/M	Arterial hypertension	Pulmonary/histoplasmosis	Mass	Lung, lymph node	+	-	Itraconazole	Improved
12	63/F	None	Pulmonary/histoplasmosis	Mass	Lung	+	-	Surgery	Improved
13	25/F	None	Pulmonary/histoplasmosis	Mass	Lung	+	-	Itraconazole	Improved
14	13/M	None	Disseminated	Nodule	Lung, mediastinal	+	ND	Itraconazole	Improved
15	67/M	Liver transplant	Pulmonary	Mass	Lung	+	ND	Not reported	Not reported

Hist: histopathology, tissue section (H&E and Grocott-Gomori methenamine silver); IDh: immunodiffusion for *Histoplasma capsulatum*; Cult: culture on Sabouraud dextrose agar and MycoSet[®]; and ND: not determined.

Figure 1 - Pulmonary histoplasmosis in a 29-year-old female patient with a history of melanoma and treatment with antineoplastic agents (patient 5). The CT scans reveal multiple, sharply circumscribed, randomly distributed nodules, predominantly in the left lung.

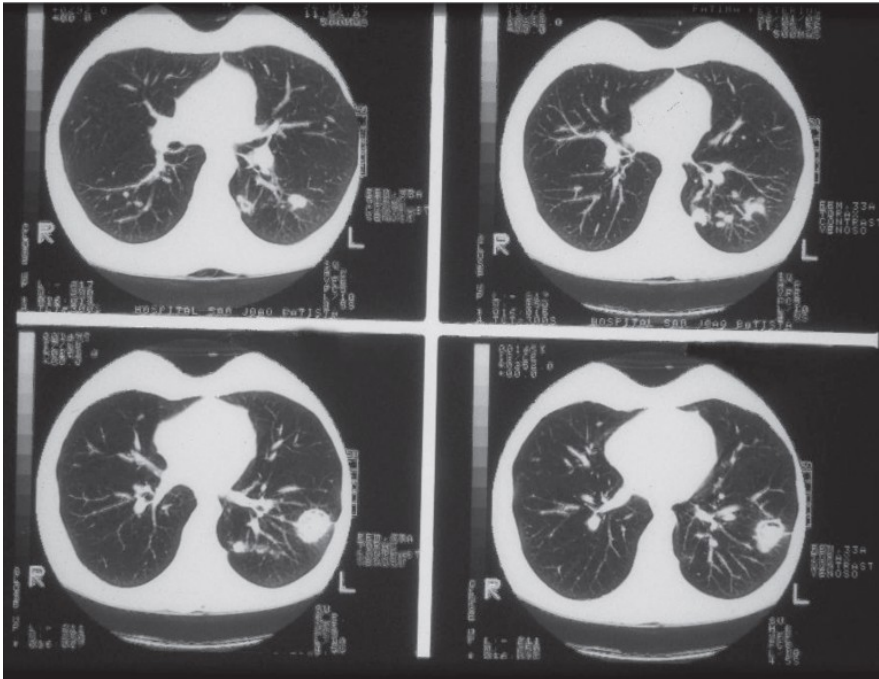
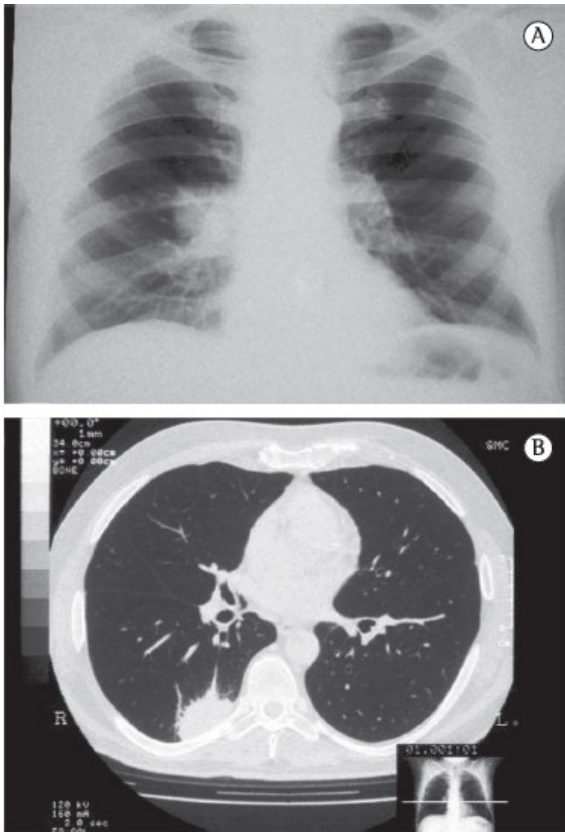


Figure 2 - Histoplasmosis in a 66-year-old male patient with arterial hypertension (patient 11). In A, a posteroanterior chest X-ray and, in B, a CT scan of the chest revealing a homogeneous consolidation (3 cm in diameter) in the upper segment of the right lower lobe.



4.2 Artigo 2: Histoplasmosis presenting with multiple pulmonary nodules: A case mimicking radiological features of pulmonary metastasis

Artigo aceito para publicação na *Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*.

Previsto para Maio - Junho de 2013. doi: 10.1590/S0036

Histoplasmosis presenting with multiple pulmonary nodules: A case mimicking radiological features of pulmonary metastasis

Aline Gehlen Dall Bello(1), Cecília Bittencourt Severo(2), Flávio de Mattos Oliveira(2), Ramon Joaquim Hallal Junior(3), Bruno Hochhergger (4.), Luiz Carlos Severo(2,5)

- (1) Programa de Pós- Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- (2) Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre (ISCOMPA), RS, Brasil.
- (3) Estudante, Faculdade de Medicina, Universidade Católica de Pelotas, RS.
- (4) Professor de Radiologia da Universidade de Ciências Médicas de Porto Alegre.
- (5) Professor Associado (Nível 3), Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS; Pesquisador 1B CNPq.

Correspondece to: Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre, Annes Dias, 285, 90020-090. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: + 55 51 32285208. E-mail: severo@santacasa.tche.br; severo@pesquisador.cnpq.br

Summary

We present a case of histoplasmosis with multiple pulmonary nodules in a patient with history of melanoma. This case closely simulated malignancy including with feeding vessel sign that occurs in pulmonary metastasis. We emphasize the need to be aware of this infection in areas where histoplasmosis is endemic.

KEYWORDS: Histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; Pulmonary nodules; Metastatic lesions.

Introduction

Classic histoplasmosis, a granulomatous disease caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*), is endemic in certain areas of North and Latin America⁹. Brazil is an area of higher prevalence of cases¹³.

The vast majority of infection with *H. capsulatum* are completely asymptomatic or, at least, subclinical. The disease resolves spontaneously over a period of 2-4 weeks. The roentgenographic signs resolve completely in 2-4 months or leave calcified hilar and/or mediastinal lymph nodes or pulmonary histoplasmoses^{6,14-16}.

By the other side, histoplasmosis may mimick metastatic lesions by having a similar radiographic findings when presenting the tendency to be peripheral on the lower lobes. The aim of this report is to present one of such case with feeding vessel sign that occurs in pulmonary metastasis¹⁰ in a patient with history of previously diagnosed melanoma.

Case Report

We present a 64-years-old asymptomatic woman with past history of a wide local excision of a superficial melanoma (Clark level II⁵) eight years ago. During this time she had no sign of recurrence at periodic examinations. Presently, a chest x-ray revealed multiple pulmonary nodules in the right lower lobe. On physical examination, she appeared well. No lymphadenopathy was found. In a high-resolution axial computed tomography (CT) scan with maximum intensively projection (MIP) technique that highlighted pulmonary nodules shows numerous small nodules in random distribution. The high-resolution coronal CT scan with MIP technique demonstrated a right lung nodule with feeding vessel sign that occurs in pulmonary metastasis (Fig. 1 and 2). Histopathological

examinations of lung biopsy specimens stained by hematoxylin and eosin (H&E) showed multiple small white nodules (0.5 - 1.0 cm), tuberculoid granuloma with central caseous necrosis surrounded by fibrous connective tissue presenting giant cells (Fig. 3A and B). Replicate section stained by Gomori-Grocott methenamine silver (GMS) showed multiple small, round to oval yeasts of *H. capsulatum*. The patient was treated with itraconazole, 200mg/day for 1 month, followed by 100 mg daily for 6 weeks. The antifungal treatment was suspended after 6 weeks, according to the guideline 2007¹⁷. In a recent follow up she presented in good clinical condition.

Finally, in a retrospective mycological evaluation the serologic (immunodiffusion) test for histoplasmosis was negative and the epidemiologic history showed that the patient had cleaned out a bat-infested house ceiling, three years ago.

Discussion

Microconidia of *H. capsulatum* (2 to 5µm) are small enough to be inhaled into the lungs during environmental disturbance. These primary infectious particles are observed in the mycelial form of the fungus that have a natural habitat in soil with high nitrogen content, such as areas contaminated with bat and chicken excrements. Prevention of histoplasmosis infections can often be accomplished by avoiding such areas. If that is impossible, any procedure that will minimize production of aerosolized dust, should be instituted. Specially, because after a heavy exposure, most infections are symptomatic and results in acute pulmonary histoplasmosis^{2,12}.

In the case presented here, the patient was exposed to inoculum in a short period of time and developed mild clinical symptoms, and later, chest roentgenograms revealed some

peripheral lung nodules, mimicking metastatic lesions. Mackie et al. report a similar case, that a patient with known metastatic melanoma presenting for restaging was initially considered to have widespread mediastinal and cervical metastasis on the bases of the imaging findings ⁸.

The incidence of melanoma has increased during the past several decades, and approximately 70% of new cases of melanoma are thin lesions ^{1,7}. Patients with these lesions are generally considered to be at low risk for metastasis ⁴. However, it is well known that a portion of this group will eventually experience disease recurrence ⁴, which was suspected to occur in our case that had a melanoma Clark level II history.

In conclusion, histoplasmosis as a self-limited disease in most patients continues to complicate the evaluation of pulmonary nodules and often leads to surgical resection. Exploration in patients with presumed pulmonary metastases from melanoma is justified to rule out benign disease ¹¹. Ideally, samples of the lung lesions should be taken for culture. This procedure is not always possible, like in this case, because the tissue was immersed in formalin. Therefore, the pathologist, rather than microbiologist, must assume the responsibility for identification the infection agent by special tissue stain³.

References

1. Bonfá R, Bonamigo RR, Bonfá R, Duro KM, Furian RD, Zelmanowicz AM. A precocidade diagnóstica do melanoma cutâneo: uma observação no sul do Brasil. *An Brás Dermatol.*2011; 86:215-21.
2. Deepe GS Jr. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL; Bennett JE & Dolin, editors. *R Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of Infections Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. pp. 3305-18.
3. El-Zammar OA & Katzenstein A-L A. Pathologic diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology*. 2007; 50: 289-310. metastasis in patients with thim melanoma. 2010.145:137-42.
4. Faries MB, Wanek LA, Elashoff D, Wright BE, Morton DL. Predictors of occult nodal metastasis in patients with thim melanoma. 2010; 145:137-42.
5. Gimotty PA, Botbyl J, Soong SJ, Guerry D. A population-based validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol.*2005;31:8065-75.
6. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. [Histoplasmosis in normal hosts](#). *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:231-66.
7. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Câncer Inst.* 2001;93:678-83.
8. Mackie GC, Pohlen JM. Medistinal histoplasmosis: F-18 FDG PET and CT findings simulating malignant disease. *Clin Nucl Med.* 2005;30:633-5.

9. [Mata-Essayag S](#), [Colella MT](#), [Roselló A](#), [de Capriles CH](#), [Landaeta ME](#), [de Salazar CP](#) et al. Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. [Medicine \(Baltimore\)](#). 2008;87:193-202.
10. Murata K, Takahashi M, Mori M, Kawaguchi N, Furukawa A, Ohnaka Y et al. Pulmonary metastatic nodules: CT-pathologic correlation. *Radiology*. 1992;182:331-5.
11. Pogrebniak HW, Stovroff M, Roth JA, Pass HI. Resection of pulmonary metástases from malignant melanoma: results of a 16-year experience. *ANN Thorac Surg*. 1988; 46:20-3.
12. Severo LC, Petrillo VF, Camargo JJ, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1986; 28: 51-5.
13. Severo LC, Oliveira FM, Irion K; Porto NS, Londero, AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul (Brazil): a 21-years experience. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2001;43: 183-7.
14. Severo LC, Lemos ACM, Lacerda HR. Mediastinal histoplasmosis: report of the first two brazilian cases of mediastinal granuloma. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2005;47: 103-5.
15. Unis G, Pêgas KP, Severo LC. Histoplasmoma pulmonar no Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38: 11-4.
16. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis

syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25:129-44.

17. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA. Clinical practice for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the infectious diseases Society of American. *Clin Infect Dis.* 2007;45:807-25.

Figure 1. High-resolution axial CT scan with MIP technique that highlighted pulmonary nodules shows numerous small nodules in random distribution.



Figure 2. High-resolution coronal CT scan with MIP technique demonstrated a right lung nodule with feeding vessel sign that occurs in pulmonary metastasis (arrow).

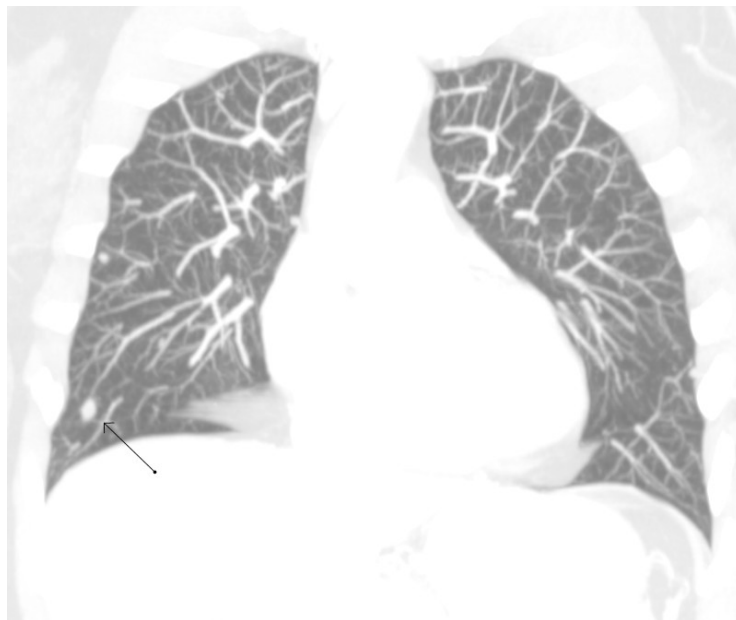
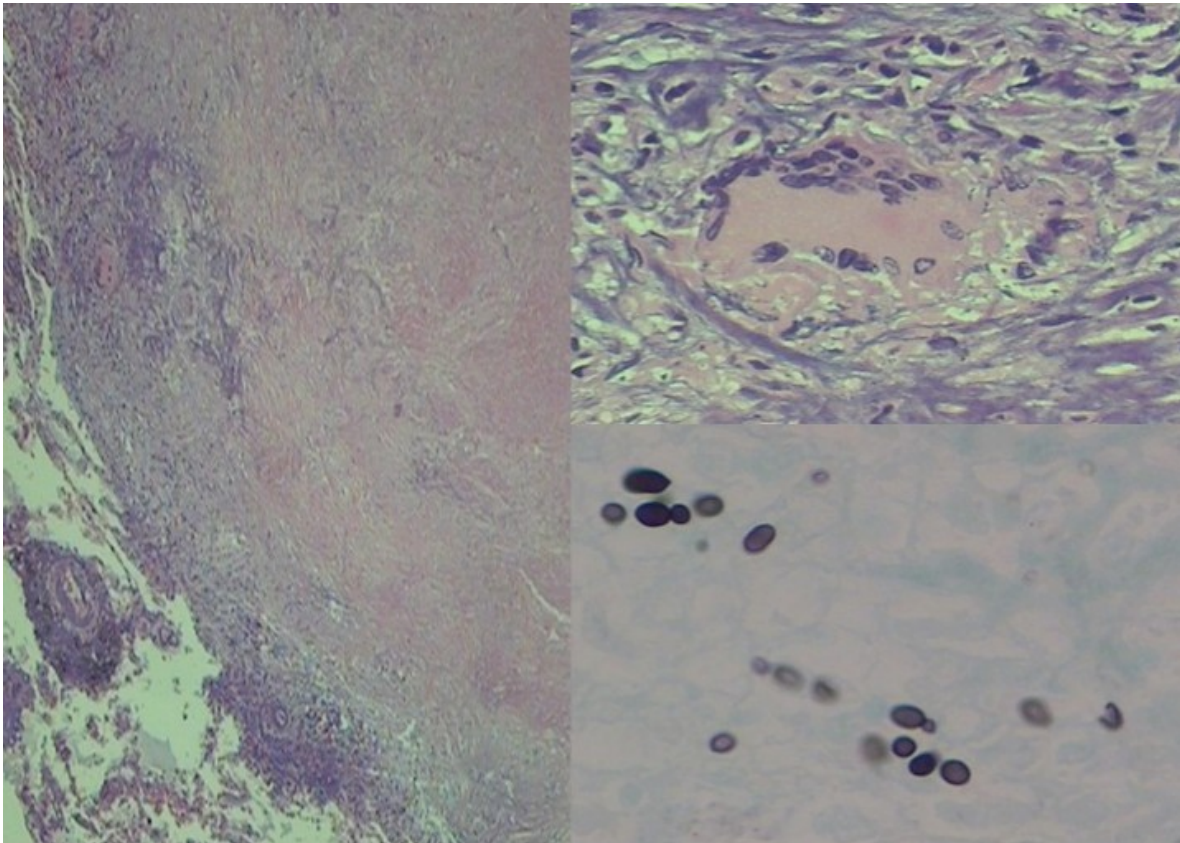


Figure 3. Tuberculous granuloma. a) An area central of caseous necrosis is surrounded by

fibroblastic proliferation, macrophages, and b) multinucleated giant cell (H&E, x40 and x400, respectively). Within the amorphous necrotic debris, c) the ovoid rarely, budding yeast forms of *H. capsulatum* are distinguishable (GMS, x1000).



4.3 Artigo 3: Cryptococcal disease due to *Cryptococcus gattii* in 59 patients.

Artigo submetido à revista *Mycopathologia*.

Cryptococcal disease due to *Cryptococcus gattii* in 59 patients

Aline Gehlen Dall Bello(1), Cecília Bittencourt Severo (2), Bruno Hochhegger (3,4), Irion KL (5), Luiz Carlos Severo (1,2,6).

(1) Post-graduation program in Pulmonary Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil;

(2) Mycology Laboratory, Hospital Santa Rita, Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre (ISCOMPA), RS, Brasil;

(3) Professor of Radiology, Universidade de Ciências Médicas de Porto Alegre;

(4) Radiology Department, IMSCPA;

(5) Radiologist, Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom;

(6) Researcher 1B of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico Tecnológico (CNPq); Associated Professor (IV), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, UFRGS.

Correspondece to: Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre, Annes Dias, 285, 90020-090. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: + 55 51 32285208. E-mail: severo@santacasa.tche.br; severo@pesquisador.cnpq.br

Abstract

Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by encapsulated, basidiomycetous yeast *Cryptococcus neoformans* and *C.gattii*. The first one, commonly associated with pigeon excreta, affecting immunosuppressive patients. *C. gattii* is a primary pathogenic fungi, with restricted global distribution, particularly important in tropical and subtropical regions and has its natural habitat associated with *Eucalyptus* trees, affecting mainly immunocompetent patient. This paper provides a timely focus on the notable discoveries about clinical presentation, underlying disease, outcomes and radiological presentation of cases by *C. gattii*, diagnosed in Rio Grande do Sul, Brazil. We identified 6% of *C. gattii* (n=59) in a casuistic of 987 cryptococcal isolates, during our 32-year-long, through retrospective analysis. These 6%, 43 were male (74%), average in age from 24 to 83 years (mean, 47 years), the immune system was compromised in 25 patients. The clinical manifestation was pulmonary in 13 cases and disseminated in 46, mostly with central nervous system (CNS) involvement. The most common pulmonary lesion was a large solitary mass. We did not find differences between immunocompetent and immunocompromised. In our study, the diagnosis of pulmonary cryptococcosis was rarely suspected, and the clinical and radiological presentation was frequently presumed to be a primary lung cancer or metastatic lung cancer.

Keywords: *C. gattii*, lung cancer, diagnosis, cryptococcosis.

Introduction

Cryptococcus is a systemic mycosis caused by encapsulated, basidiomycetous yeast *Cryptococcus neoformans* and *C.gattii* [1]. *C. neoformans* has a worldwide distribution and has been associated mainly in bird dropping especially those from pigeons and *C. gattii* has a more restricted global distribution, particularly important in tropical and subtropical regions and has its natural habitat associated with *Eucalyptus* trees [2,3].

Since 1999, cryptococcosis caused by *C. gattii* has appeared on southern Vancouver Island (British Columbia, Canada) and nearly surrounding areas [4]. This emerging information and ongoing outbreaks have rekindled interest in *C. gattii* cryptococcosis [5]. This paper provides a timely focus on the notable discoveries about clinical presentation, underlying disease, outcomes and radiological presentation of cases by *C. gattii*, diagnosed in Rio Grande do Sul, Brazil. A greater understanding of epidemiological aspects and laboratory-clinical of patients with cryptococcosis by *C. gattii* can assist in its clinical management. Because of this, prompted us to present retrospective data on cases of infections for *C. gattii* in humans.

Method

A retrospective analysis was performed. All cases of cryptococcosis diagnosed in Mycology Laboratory of Santa Casa Hospital Complex (Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil) over a 32-year period (1980-2012) were reviewed. The cases of cryptococcosis by *C. gattii* were analyzed, obtaining information regarding their signs and symptoms, underlying disease, diagnostic evaluation, clinical and radiological features, treatment and outcome. The microbiological diagnosis was established by identification of the

characteristic encapsulated yeasts using standard methods [6]. Cryptococcal antigen was detected by latex agglutination-based antigen detection kit (Immy®). Disease was classified as pulmonary when *C. gattii* was isolated exclusively from the lung, disseminated cryptococcosis was defined as an infection that involved 2 noncontiguous sites, central nervous system involvement, skin lesions, cryptococemia and/or isolation in urine [7].

Results

Nine hundred eighty-seven patients with cryptococcosis were analyzed over a 32-year period. Separated in two groups, *C. neoformans* (n=928; 94%) and *C. gattii* (n=59; 6%). From the last group, 43 were male (74%), average in age from 24 to 83 years (mean, 47 years). The immune system was compromised in 25 patients, secondary to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (n=13), AIDS and cancer of the cervix (n=2), AIDS and diabetes mellitus (n=2), lung transplant recipient (n=2), kidney transplant recipient (n=1), non-hodking lymphoma (n=1), hepatocarcinoma (n=1), neoplasm esophageal (n=1), corticotherapy (n=1), deficient T lymphocytes (n=1). Related to co-infections, two patient had associated tuberculosis.

The clinical manifestation was pulmonary in 13 cases and disseminated in 46, mostly with central nervous system (CNS) involvement. (Table 1). Of the 13 patients with pulmonary cryptococcosis, two were asymptomatic (both immunocompetent patients). For the 11 patients with symptomatic pulmonary cryptococcosis, the clinical presentation included respiratory abnormalities, such as cough (n=8), dyspnea (n=7), thoracic pain (n=5), and non-specific symptoms as generalized weakness (n=6), fever (n=5), headache (n=1) and visual disturbance (n=1). Of the 46 patients with disseminated disease, only one

was asymptomatic (the AIDS patient with cervix cancer). Related to the other patients the symptoms included headache (n=27), generalized weakness (n=19), fever (n=20), altered mental status (n=15), cough (n=12), visual disturbance (n=8), neck stiffness (n=9), seizures (n=7), thoracic pain (n=6), dyspnea (n=5), cutaneous lesions (n=4), bronchospasm (n=1).

The most common pulmonary lesion was a large solitary mass (Figure A1), occasionally with signs of chest wall or mediastinum invasion. Other forms of radiological presentation were: lobar consolidation with air bronchogram (Figure A2 e B2), multifocal illdefined consolidation, multiple pulmonary nodules or masses and segmental atelectasis. Lymphnode enlargement were also found.

A cerebral computed tomographic (CT) scan was performed for 22 patients, the findings included mass lesions (Figure B1), cerebral edema and hydrocephalus (Table 1).

The *C. gattii* was isolated in all 59 patients, 13 patients had *C. gattii* isolated in more than one site. *C. gattii* grew in cerebrospinal fluid (CSF) in 41 patients (70%), 14 sputum (24%), 9 blood (16%), 9 bronchalveolar lavage (16%), 8 pulmonary biopsy (14%), 4 skin biopsy (7%), 4 urine (7%). Cryptococcal antigen titers were documented in 49 patients, in CSF ranged from 1:4 to 1:131072 and, in serum from 1:4 to 1:32768.

Discussion

In a casuistic of 987 cases of cryptococosis, we indentified 6% (59/987) of incident cryptococcal isolates as *C.gattii* during our 32-year-long, population-based cryptococcal surveillance in Rio Grande do Sul, South Brazil. *C. gattii* is a primary pathogenic fungi, affecting mainly immunocompetent patients, as occur in our patients [8]. It is still unclear why this tropical fungus emerged in a temperature enviroment [9]. A number of novel

observations have been associated with the study of this emergent pathogen [4]. Recently, risk factors for infection were described to be age greater than 50 years, history of smoking, corticosteroid use, AIDS, and history of cancer or chronic lung disease [4]. In our series, at least 58% had one of these risk factors.

A large variety of appearances may be seen on chest radiographs. In general, three patterns are encountered: one or more spherical nodules or masses; one or more areas of patchy consolidation; multiple small nodules or irregular shadows. Hilar and mediastinal adenopathy may occasion pleural effusions [10, 11]. In agreement with prior radiographic studies, the most common manifestation of pulmonary cryptococcosis on CT was pulmonary nodules [10,12], a finding seen in 44% of immunocompetent host who underwent CT in this study. Although cavitation in nodules and masses has been previously described as a radiographic feature particularly in immunosuppressed patients [11,13,14], it was not found differences between these groups.

In our study, the diagnosis of pulmonary cryptococcosis was rarely suspected, and the clinical and radiological presentation was frequently presumed to be a primary lung cancer, or metastatic lung cancer. *C. gattii* has the ability to inhibition of polymorphonuclear leukocytes (PMN) migration to the site of the organism [15], to promote survival of extracellular organisms, and local multiplication to form cryptococcomas [16] that can potentially be misdiagnosed as malignancies [5]. Neutrophilia to the basal ganglia stems from the ability of this fungal pathogen to capture phenolic compounds to convert them into melanin. The production of this pigment increases its virulence within the CNS by resisting the oxidative stress produced by inflammatory cells [6]. As a result, progressive accumulation of yeast in these vascular spaces leads to dilatation with severe inflammation and the

development of cryptococcomas and hydrocephalus [17], such as it occurred in our patients.

Since *C. gattii* frequently manifests itself as a pulmonary mass and are associated with more neurological sequel, if it fails to heal after prolonged administration of amphoterecin B it becomes necessary to perform a surgical resection of the pulmonary cryptococcoma, and neurosurgical intervention [8, 18].

References

1. Li SS, Mody CH. Cryptococcus. Proc Am Thorac Soc. 2010; 7: 186-96.
2. Kwon-Chung HJ, Benett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Am J Epidemiol. 1984; 120: 123-30.
3. Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. J Clin Microbiol. 1990; 28: 1642-4.
4. Bartlett KH, Cheng PY, Ducan C, Galanis E, Hoang L, Kidd S et. al. A decade of experience: *Cryptococcus gattii* in British Columbia. Mycopathol. 2012; 173:311-9.
5. Chatuverdi V, Chatuverdi S. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen. Trends Microbiol. 2011; 19: 564-6.
6. Kwon-Chung HJ, Rhodes JC. Encapsulation and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun. 1986; 51: 218-23.
7. Kontoyiannis D, Peitsch WK, Reddy BT, Whimbey EE, Han XY, Bodey GP et. al. Cryptococcosis in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2001; 32: 145-50.
8. Sorrel TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. Med Mycol. 2001; 39: 155-68.
9. Galanis E, Hoang L, Kibsey P, Morshed M, Phillips P. Clinical presentation, diagnosis and management of *Cryptococcus gattii* cases: Lessons learned from British Columbia. 2009;20: 23-8.
10. Hansell DM, Lynch DA, McAdans HP, Bankier AA. Infections of the Lung and Pleura. In Hansell DM, Lynch DA, McAdans HP, Bankier AA, editors. Imaging of

- Disease of the Chest. Elsevier; 2010. pp. 247–270.
11. Zinck SE, Leung AN, Frost M, Berry GJ, Müller NL. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomo.* 2002; 26: 330–4.
 12. Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, Gallis HA, Halvorsen RA, Putman CE. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 1984; 142: 893–6.
 13. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, Chen CY. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest.* 2006; 129: 333–40.
 14. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16(4), 837–74.
 15. Dong ZM, Murphy JW. Effects of strain variation of *Cryptococcus neoformans* cells and culture filtrate antigens on neutrophil locomotion. *Infect Immune.* 1995; 63: 2632-44.
 16. Wright L, Bubb W, Davidson J, Santangelo R, Krockenberger M, Himmelreich U, Sorrell T. Metabolites released by *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and var. *gattii* differentially affect human neutrophil function. *Microb Infect.* 2002; 4:1427-38.
 17. Sellers B, Hall P, Cine-Gowdie S, Hays AL, Patel K, Lockhart SR et. al. *Cryptococcus gattii*: An emerging fungal pathogen in the Southeastern United States. *Am J Med Sci.* 2012; 343: 510-11.

18. Perfect J, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ et. al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Inf Dis. 2010; 50: 291-322.

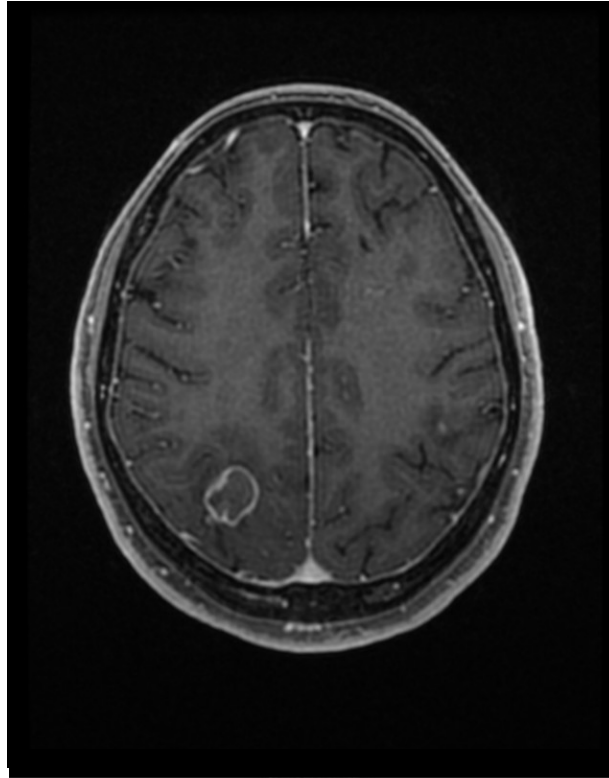
Table 1: Epidemiological and clinical characteristics of 59 cases with cryptococcosis by *C. gattii*

<i>Characteristics</i>	<i>Immunocompetent hosts (34)</i>	<i>Immunocompromised hosts (25)</i>	<i>p value</i>
Median age, years (range)	47,1 (24-83)	50 (29-83)	0.448 [§]
No. male/no. female	24/10	19/6	0.896 [‡]
<i>Chest computed tomography</i>	27 (79)	17 (64)	-
Normal	4 (15)	1 (6)	1.000
Pulmonary infiltrates	1 (4)	3 (18)	0.302 [†]
Consolidations	7 (26) ^a	5 (29) ^f	0.478 [‡]
Mass / Nodules	13 (48) ^b	5 (29) ^f	0.133 [†]
Cavitation	2 (7) ^b	1 (6)	1.000 [†]
Pleural effusion	2 (7) ^a	2 (12)	1.000 [†]
<i>Cranial computed tomography</i>	13 (38)	9 (36)	-
Normal	6 (46)	3 (33)	0.474 [†]
Mass lesions	6 (46) ^c	4 (44)	0.494 [†]
Cerebral edema	2 (15) ^c	1 (11)	1.000 [†]
Hydrocephalus	1 (8)	1 (11)	1.000 [†]
<i>Sites of infection</i>			-
Cerebrum	22 (65)	19 (76)	0.831 [‡]
Lungs	21 (62)	11 (44)	0.797 [‡]
Blood	2 (6)	7 (28)	0.729 [†]
Skin	3 (8)	1 (4)	0.130 [†]
Urine	3 (8)	1 (4)	1.000 [†]
<i>Treatment^d</i>	32 (94)	22 (88)	-
AmB	8 (25)	6 (27)	0.272 [‡]
AmB + 5-Flucytosine	9 (28)	1 (5)	0.743 [†]
Fluconazole	5 (16)	4 (18)	1.000 [†]
AmB B + Fluconazole	4 (13)	9 (41)	0.816 [‡]
AmB + 5-Flucytosine+ Fluconazole	1 (3)	2 (9)	0.432 [‡]
Itraconazole	1 (3)	-	-
Fluconazole +Itraconazole	2 (6)	-	-
Lobectomy	2 (6)	-	-
<i>Outcome^e</i>	31(91)	22 (88)	-
Survived	25 (81)	5 (23)	0.050 ^{**}
Death	6 (19)	17 (77)	0.022 ^{**}

Data are no. (%) of patients with indicated characteristic; ^a One patient had both consolidation and pleural effusion; ^b One patient had both nodules and cavitation; ^c *Two patients had both mass lesions and cerebral edema*; ^d Five patients did not receive treatment, because the patients died a few days after the diagnosis. ^e Six patients did not have the outcome data available; ^f One patient had both nodules and consolidation; [§] *Mann-Witney Test*; ^{*} *Pearson Chi-square*; [†] *Fisher's Exact Test*; p<0.05.

Figure 1: A. Magnetic resonance of Brain with gadolinium contrast demonstrated a nodule in occipital lobe with contrast enhancement. B. Computed tomography of thorax shows a pulmonary mass in right lower lobe.

A

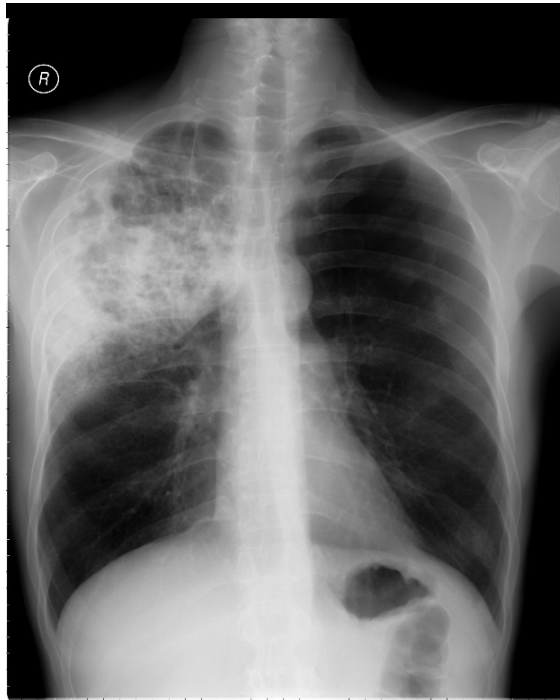


B

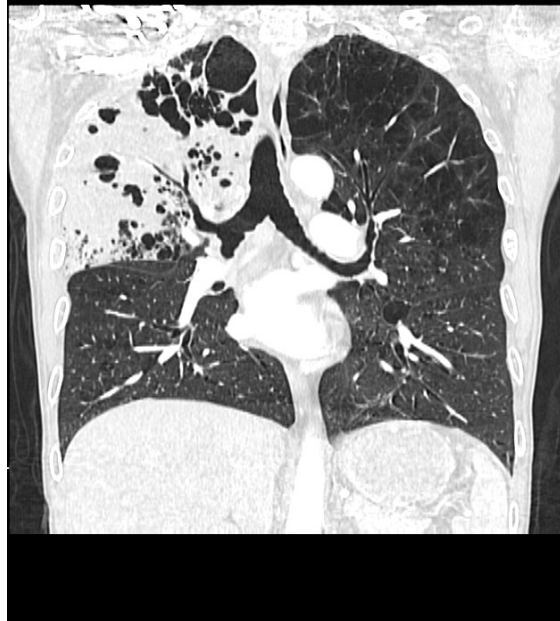


Figure 2. A. Chest X-ray demonstrated a pulmonary consolidation of right upper lobe. B. Coronal computed tomography of same patient shows pulmonary consolidation and air bronchogram in segmentar bronches of upper right lobe. There is some hipodense lesions in consolidation area related with patient pulmonary emphysema.

A



B



4.4 Artigo 4: Disseminated Paracoccidioidomycosis (Simulating Metastatic Lung Cancer) and *Strongyloides stercoralis* Hyperinfestation in a Steroid-Treated Patient

Artigo publicado no *Journal Clinical Microbiology*, 2011;49:2054-2055

Received 5 January 2011/Returned for modification 14 February 2011/Accepted 22 February 2011. Published ahead of print on 23 March 2011.

**Disseminated Paracoccidioidomycosis (Simulating Metastatic Lung Cancer) and
Strongyloides stercoralis Hyperinfestation in a Steroid-Treated Patient**

Aline Gehlen Dall Bello¹, Cecília Bittencourt Severo², Flávio de Mattos Oliveira², and Luiz
Carlos Severo^{1,2,3}

¹Postgraduation Program of Pneumology Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,² Mycology Laboratory of Santa Casa Hospital Complex, and ³Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author. Mailing address: Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa Complexo Hospitalar, Annes Dias, 285, 90020-090 Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: 55 5132148410. Fax: 55 5132148435. E-mail: severo@santacasa.tche.br.

Abstract

We report a case of disseminated paracoccidioidomycosis, initially suggestive of metastatic lung cancer. The infection was associated with strongyloides hyperinfestation as a result of iatrogenic hypercorticoidism. Examination of a smear prepared from aspirated tracheobronchial secretion and stained by Grocott-methenamine-silver revealed structures consistent with *Paracoccidioides brasiliensis* and *Strongyloides stercoralis*. At autopsy, the central nervous system and pulmonary paracoccidioidomycosis, as well as pulmonary strongyloidiasis, were confirmed, without evidence of malignant cells.

Case Report

The patient, a 60-year-old hypertensive rural man and heavy smoker, presented with a 2-month history of bloody sputum, headaches, dizziness, memory loss, nausea, and vomiting. He was referred to our hospital for investigation of both lung and brain lesions. Laboratory tests revealed a hematocrit of 34% and a white blood cell count of 12,400 (88% neutrophils, 2% eosinophils, 8% lymphocytes, and 2% monocytes). Computed tomography (CT) scans of the head and thorax showed multiple small round lesions with surrounding edema in the cerebellum and the left temporal, parietal, and occipital regions, and a circumscribed mass was detected in the lingular segment of the left upper lobe (Fig. 1).

The patient received dexamethasone (a daily dose equivalent of 100 mg of prednisone) for cerebral edema while under investigation. The results for cytopathologic examination of sputum were negative for malignant cells, showing only squamous metaplasia. By fibrobronchoscopy, the tracheobronchial tree appeared normal, and the bronchial lavage sample was negative for malignant cells, acid-fast bacilli, and fungi. The results for transthoracic fine needle aspiration (TFNA) were also negative for malignant cells and bacteria. Two subsequent TFNAs were performed but were inconclusive due to insufficient samplings. The results of serum tests for cryptococcal antigen (latex; Immy) and HIV (enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]) were negative.

After 1 month, the patient complained of loss of senses, sweating, tachycardia, and tachypnea. He evolved to respiratory failure and was transferred to the intensive care unit, where he required mechanical ventilation. After 45 days of hospitalization, the patient continued under corticosteroid therapy. A new chest X-ray showed consolidation in both lungs (Fig. 2). A fibrobronchoscopy again disclosed a normal tracheobronchial tree, only

with bloody secretions. The cytopathologic study of this material was negative for malignancy, although a Grocott methenamine silver (GMS) stain of tracheal exudate revealed blastoconidia and pseudohyphae of *Candida*, a large number of multibudding yeast forms characteristic of *Paracoccidioides brasiliensis*, and the larvae of *Strongyloides stercoralis* (Fig. 3A).

On the day after initiation of assisted ventilation, the patient expired. Systemic paracoccidioidomycosis (PCM) was documented at autopsy, marked by intense fungal proliferation in the lungs, mediastinal lymph nodes, spleen, and brain. The results of a search for malignant cells in all affected organs were negative, but diffuse acute pneumonia with areas of necrosis was demonstrated. Cultures of lung fragments yielded *P. brasiliensis* on Sabouraud dextrose agar, and conversion to the yeast phase was demonstrated at 37°C on brain heart infusion agar.

PCM is the most prevalent endemic systemic mycosis in Latin America (2). However, with migration and travel, nonautochthonous cases outside areas of endemicity have been reported (6). The disease is caused by *P. brasiliensis*, a thermally dimorphic fungus geographically restricted to subtropical regions (especially rural environments) from Mexico to Argentina and Brazil. In culture at room temperature, its growth is mycelial, while at 37°C *in vitro* and *in vivo* (Fig. 3B), the fungus is identifiable as round-to-oval, multibudding yeast forms (2).

As with other systemic mycoses, PCM transmission is primarily via the respiratory route, eliciting a pulmonary lymph node complex (4). In areas of endemicity, the infection is often acquired at an early age, with no differences in attack rate between genders. Overt disease, on the other hand, largely afflicts rural male workers aged 30 to 50 years. The clinical manifestations and severity of the disease are dependent on host-parasite

interactions. As in the present case, acute pulmonary and disseminated disease has been induced by the use of immunosuppressive drugs (8); systemic mycosis, including paracoccidioidomycosis and blastomycosis, can be indistinguishable from pulmonary malignancy on chest X-ray (1) and CT scan (7) analyses.

S. stercoralis, an intestinal nematode, is common in many tropical and subtropical areas; in Brazil, the prevalence in stool samples varies from 2.5% to 13.0% (5). The organism is introduced when skin contacts the free-living, infective third-stage (filariform) larvae in the soil. These larvae penetrate the skin and pass through the circulation to the lungs. They then enter the airways, ascend the respiratory tree, are swallowed, and finally reach the intestine. More than 50% of immunocompetent hosts are asymptomatic. Most patients (like ours) who develop a hyperinfestation are receiving corticosteroids (5). An endemic mycosis coexistent with pulmonary strongyloidiasis is rare (3). To our knowledge, this is first case of disseminated PCM with both *S. stercoralis* and *P. brasiliensis* being identified in the same cytologic examination of a tracheobronchial smear stained by GMS.

Reference

1. Londero, A. T., and L. C. Severo. 1981. The gamut of progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 75:65–74.
2. Restrepo, A., and A. M. Tobon. 2010. *Paracoccidioides brasiliensis*, p. 3357–3363. In G. L. Mandell, J. E. Bennett, and R. Dolin (ed.), *Principles and practice of infectious diseases*, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA.
3. Sciortino, C., R. Omar, and R. D. L. Cruz. 2006. Mixed pulmonary infection with *Strongiloides stercoralis* and *Blastomyces dermatitidis*. *J. Clin. Microbiol.* 44:4270–4272.
4. Severo, L. C., G. R. Geyer, A. T. Londero, N. S. Porto, and C. F. C. Rizzon. 1979. The primary pulmonary lymph node complex in paracoccidioidomycoses. *Mycopathologia* 67:115–118.
5. Siddiqui, A. A., and S. L. Berk. 2001. Diagnosis of *Strongiloides stercoralis* infection. *Clin. Infect. Dis.* 33:1040–1047.
6. Sugar, A. M., A. Restrepo, and D. A. Stevens. 1984. Paracoccidioidomycosis in the immunosuppressed host: report of a case and review of the literature. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129:340–342.
7. Vahid, B., B. Wildemore, C. Nguyen, N. Sistrun, and P. E. Marik. 2006. Pulmonary blastomycosis masquerading as metastatic disease in the lung: a case report. *Med. Gen. Med.* 8:31.
8. Wanke, B., and A. T. Londero. 1998. *Paracoccidioides brasiliensis*, p 395–407. In W. W. Topley, G. S. Wilson, L. Collier, A. Ballows, and M. Sussman (ed.), *Microbiology and microbial infections*, 9th ed. Arnold, London, United Kingdom.

Figure 1: Thorax CT scan showing a circumscribed mass lesion in the lingular segments of the left upper lobe.

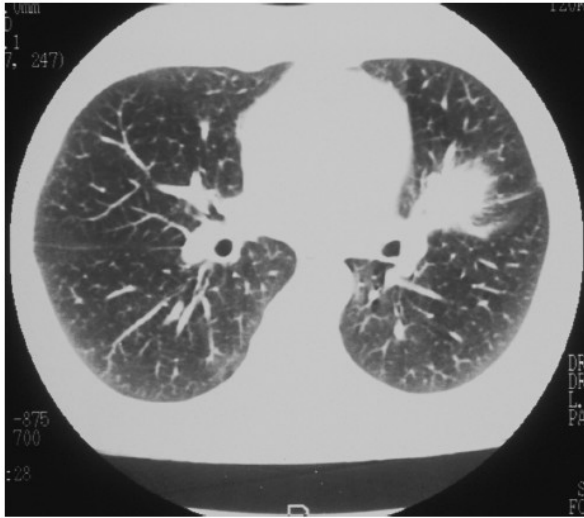


Figure 2: Chest X-ray showing consolidations in both lungs.

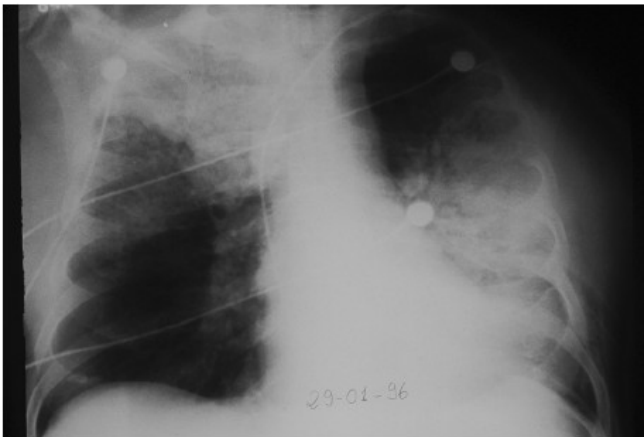
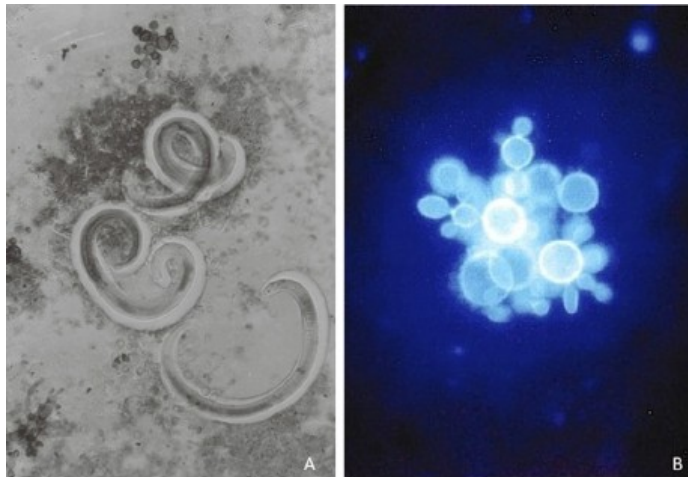


Figure 3: (A) Smear of tracheal exudate stained by Grocott methenamine silver. Multiple budding fungal elements consistent with *P. brasiliensis* and larvae of *S. stercoralis*. Multiplication, X500. (B) Autopsy tissue fragment of the lung showing *P. brasiliensis*. Characteristic multiple budding surrounding the mother cell (calcofluor white). Multiplication, X500.



4.5 Artigo 5: Pleural Effusion an Unusual Feature of Paracoccidioidomycosis: Report of Two New Cases with a Systematic Review of the Literature.

Artigo publicado na *Mycopathologia*, 2013;175:323-330

Received: 1 November 2012 / Accepted: 16 January 2013 / Published online: 19 February 2013.

Pleural Effusion an Unusual Feature of Paracoccidioidomycosis: Report of Two New Cases with a Systematic Review of the Literature

Cecília Bittencourt Severo¹, Aline Gehlen Dall Bello², Flávio de Mattos Oliveira¹, Luciana Silva Guazzelli¹, Rogério Tregnago³, Marlene Haas⁴, Bruno Hochhegger⁵ & Luiz Carlos Severo^{1,6}.

1. Laboratório de Micologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA); Doutor em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
2. Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, UFRGS.
3. Médico Pneumologista, Bento Gonçalves, RS.
4. Médica Pneumologista, Porto Alegre, RS
5. Radiologista, ISCMPA; Professor Adjunto de Radiologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
6. Professor Associado (Nível 4), Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina UFRGS; Pesquisador 1B CNPq.

Correspondece to: Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre, Annes Dias, 285, 90020-090. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: + 55 51 32285208. E-mail: severo@santacasa.tche.br; severo@pesquisador.cnpq.br

Abstract

Paracoccidioidomycosis (PCM) is an endemic disease restricted geographically to Latin America. Brazil accounts for about 80% of the reported cases and lungs are most frequently affected. A suggestive radiograph of PCM may only be seen late in the course of the disease. At the beginning it mimics tuberculosis. On other hand, pleural effusion on rare occasions has been reported in PCM. For this reason, we report two cases with such uncommon manifestation. Our first patient presented pleural effusion probably caused by PCM (a previously unreported cause of lung mass accompanied by effusion); the second with proved pleural effusion due to PCM. A systematic review of the literature was done.

Keywords: Paracoccidioidomycosis; *Paracoccidioides brasiliensis*; Pleural effusion; Systematic review.

Introduction

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis caused by the thermal dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. It has been reported only in tropical and subtropical countries of Latin America, from Mexico to Argentina, especially in Brazil. PCM is rare in children, and patients are 30 years of age or older. Males are afflicted about 15 times more often than females [1].

In adult patient the chronic, progressive form of the disease most patients present with nonspecific pulmonary signs and symptoms either as the sole manifestation or in addition to mouth ulceration, hoarseness, swelling of lymph nodes, skin lesions, and weight loss [2,3].

In the pulmonary involvement the most common radiographic findings include a relatively symmetric, parahilar interstitial process and foci of airspace consolidation, small or large nodules, masses, cavitations, emphysema is often bilateral [3,4,5]. On the other side, the response to the *P. brasiliensis* infection insults to the pleura. This impairs the integrity of the walls of the distal bronchoalveolar structures resulting in both unilateral and bilateral spontaneous pneumothorax, probably by rupture of subpleural bullas [6]. Other pleural abnormalities have also been described, including pleural thickening [7,8,9,10,11,12,13]; obliterations of the costophrenic angle [14] and adherence [11,12,15]. The most important pleural reaction to the infections insults to the pleura is the pleural effusion. The present report describes two new cases of pleural effusion associated with ipsilateral pulmonary *P. brasiliensis* lesions and reviews the available literature concerned with this pleural complication in PCM.

Material and Methods

All articles (both English and non-English language) that addressed the diagnosis of pleural PCM were identified by a search of MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD) database with use of the key terms, including *Paracoccidioides brasiliensis*, paracoccidioidomycosis, pleural and pleural effusion; complemented by a manual search of the *Index Medicus* and by cross-referencing published articles.

We review the available data concerned with the clinical aspects of PCM with pleural complication. We included only cases of pleural effusion (proven or probable) progressive pulmonary paracoccidioidomycosis [5], excluding all reports of radiographic evidence of pleural complication such as, obliteration of the costophrenic angle, pleural thickening and pleural adherence. We included pleural PCM diagnosed at autopsy.

The criteria of inclusions was pleural effusion associated with ipsilateral pulmonary *P. brasiliensis* lesions. Pleural PCM was defined as “proven” when the diagnosis of PCM was confirmed by positive cultural and/or microscopic evidence for *P. brasiliensis* in a pleural tissue and/or fluid was established or as “probable” if there was cultural and/or histopathologic evidence for PCM associated with an ipsilateral lung but the pleural diagnosis was not obtained. A case report was excluded from the study if PCM was accompanied by pleural effusion, but the patient had another cause to the effusion [16] and it’s mycological confirmation was not sure (personal communication). In a series of 25 cases, 15 necropsy was found PCM in pleura, was excluded from the study because not presented pleural effusion [12]. In addition, pleural effusions were classified according to the size and bilaterality. The pleural fluid was considered small effusion with volume less

than 300 ml [17].

Case Reports

Case 1

A 76-year-old white male, farmer presented a three-month history of cough with scanty expectoration. He sought the primary care physician because in the previous month he had expelled blood tinged sputum. He reported a history of tobacco-smoking. The patient appeared well and was afebrile. His physical examination was unremarkable and no lymph nodes were palpable and revealed no clubbing. A chest X-ray showed a right lower lobe mass with pleural effusion.

A chest computed tomography (CT) scan revealed right lower lobe mass with spiculated margins and pleural effusion (Fig. 1a). Magnetic resonance imaging shows similar results. The patient underwent percutaneous needle biopsy of the lung lesion. CT-guided biopsy was done. Histopathology revealed granulomas containing yeast-like multiple budding forms of *P. brasiliensis*. Neoplastic cells and acid-fast bacilli were negative.

The patient was begun on oral itraconazole 200 mg daily. After three months of therapy, his chest magnetic resonance scan showed resolution of the pulmonary mass and pleural effusion (Fig. 1b). Therapy was stopped. The serologic test (immunodiffusion) was not performed before treatment and was negative after.

Case 2

A 64-year-old man living in a rural community presented with a year history of dry cough, dyspnea, fatigue, weakness, and loss of appetite. He had lost 7/65 Kg in weight during the preceding 12 months. There was a long history of abuse of tobacco and alcohol. One month before admission, he developed a productive cough and continued to feel ill. There was no history of hemoptysis. On the physical examination the patient appeared thin but well. Examination of the skin and extremities revealed no cyanosis, clubbing, edema, or palpable lymphadenopathy. The temperature was 37°C, the pulse 100, the respiratory rate 18, and the blood pressure 120/80 mmHg. The conventional chest radiographs and CT scan showed loculated left pleural effusion (Fig. 1c). Also, there was a pleural thickening. Due to a lack of diagnosis, videoassisted thoracoscopy (VATS) was done. The abdominal CT scan did not show any lesion and central nervous system CT scan was normal.

Left-sided pleural effusion and multiple pleural nodules were encountered on VATS. Pleural (Fig. 2) and lung biopsies were performed. The sections of lung and pleural specimens were stained with hematoxylin and eosin, acid-fast, and Gomori methanamine silver (GMS). Histological examination showed caseating granulomatous inflammation. Round yeast forms with thick well walls, and multiple budding forms of *P. brasiliensis* were observed in both specimens. Culture of the lung tissue grew *P. brasiliensis* one week later. The initial treatment was intravenous amphotericin B, during one week, which was replaced by oral itraconazole 200 mg daily.

Discussion

We review the available data concerning clinical aspects of pleural PCM. Each report required the diagnostic criteria for either presuntive (probable) or definitive (proven), depending on whether pleural and/or pulmonar samples diagnosis has been achieved. In this study, we identified in the literature 29 patients with PCM who had pleural effusion from 1969 to 2009 [9,11,13,15,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27]. For 27 patients (93%), the diagnosis was made before death, and for two, the diagnosis was confirmed at autopsy [15]. In a few cases we have an individual information on classification of the pleural fluid concerning to bilaterality - most of cases was left-sided [19,20,25,26] and rarely right-sided [18]; and to their size - small [26,27] or large [19,22,23,25]. Six cases (20%) had mycologically proved PCM pleural effusion, and 23 (79%) had probable PCM pleural effusion.

Search of the literature disclosed 10 cases which met our diagnostic criteria for PCM pleural effusion [15, 18, 20,22,23,25,26]. Our two cases are very similar to those previously reported and all are combined for analysis (Table 1 and 2). Gender and age was noted in the review in these 12 cases: male, 11; the patients age ranged from 16 to 76 years, with a mean of 41 years (median 38.8 years). All but two patients presented the adult form of progressive paracoccidioidmycosis. However, two cases were the juvenile type. Medical comorbidity were noted in four patients: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in two [20,23], type 2 diabetes in one [26], and hepatites C in one [22]. Regarding clinical manifestation, all but one patient presented enlarged lymph nodes (92%); and hilar adenopathy was observed in four patients [15, 18, 26], one with calcification in the lymph nodes [26]; pleural effusion was accompanied by spontaneous pneumotorax in two [20,26]; and chest wall invasion in a patient with AIDS [20].

The chest CT common findings of PCM are ground-glass attenuation, consolidation, small or large nodules, masses, cavitations, interlobular septal thickening, emphysema, and fibrotic lesions [4]. Unilateral mass-like pulmonary lesion, which had the radiological appearance of a well-circumscribed mass, was observed twice [28]. However, solitary pulmonary mass associated to pleural effusion has not been previously published in the literature, and this rare form of radiological presentation should be differentiated from thoracic neoplasias [28].

In the present report, we describe a probable PCM pleural effusion (case 1) and a proven PCM pleural effusion (case 2). In the first one we used the magnetic resonance imaging to follow-up this case with the intention of reducing the amount of ionizing radiation to patient. Concerning of the last case (case 2), it is the first time that the mycological proved was done in a pleural tissue biopsy by VAT (Fig. 2), a minimally invasive and effective tool for diagnosis. Also, CT findings shows loculated pleural effusion, that suggests a chronic pleural exudate. Radiological findings of the two cases suggest different pathophysiologies of PCM. As in case 1 the PCM probably evolved from a reactivation of a pulmonary granuloma into the pleural space, in case 2, it is likely a reactivation of a pleural granuloma.

When a parenchymal inflammatory process of the lung lesion extends to the visceral pleural surface alters pleural permeability, resulting in an elevated pleural fluid protein concentration. If the inflammatory injury to the visceral pleura microcirculation disrupted the pleurolymphatic drainage, a pleural effusion may occurs. This is an important response to many infections and noninfections insults to the pleura [29]. These kind of pleural abnormalities was observed in PCM autopsy cases. According to Fialho (1946), thickening

of pleura without an effusion was relatively frequent with pulmonary lesions (60%; 15 of the 25 cases) and histopathological findings in the visceral pleura were composed of edema and areas of fibrous scar tissue, accompanied by regional lymph node enlargement. Before Grocott (1955), Fialho showed that silver methanamine stain is the best of the special fungal stains for *P. brasiliensis* and should be used as a routine for screening a tissue section in general [12,30]. In another serie of autopsies Salfelder et. al. (1969) published the finding of fungi in pleural effusion, suggesting the possibility of clinical diagnosis of *P. brasiliensis* by cytologic examination of fluids [15].

The diagnosis of a PCM pleural effusion requires the presence of *P. brasiliensis* organisms in pleural specimens (tissue fragment and/or pleural fluid) detected by microscopic examination and/or culture. It is preferable to establish the diagnosis of the pleural PCM by microscopic demonstration of the *P. brasiliensis* in direct examination of specimens (KOH, Calcofluor) or by fixed samples (hematoxilin-eosin, methenamine silver, Papanicolaou), because of the growth of the organism is positive in only 85% of cases of PCM and duration of incubation requires may be between 20 and 30 days [1, 31,32]. Futhermore, the mycelial form f *P. brasiliensis* is not diagnostic and conversion to the yeast form at 37°C is necessary for definitive identification.

Finally, in a patient with PCM radiologic findings of pleural effusion should be focus of investigations to include evaluation for the presence of *P. brasiliensis* in the pleural fluid and/or pleural tissue.

References

1. Restrepo A, Tobón AM. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Mandell GL; Bennett JE

& Dolin, editors. R Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of Infections Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. pp. 3357- 63.

2. Wanke B, Londero AT. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Topley & Wilson's. Microbiology and microbial infections. 9th ed. Collier L, Balows A, Sussman N, editors. Vol 4. Medical Mycology. Ajello L, Hay R J (vol editors). London: Arnold; 1998. pp. 395-407.

3. Queiroz-Telles F, Escuissato DL. Pulmonary paracoccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med. 2011; 32: 764-74.

4. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, Zanetti G, Takayassu TC, Escuissato DL, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. Radiographics. 2012; 32: 71-84.

5. Londero AT, Severo LC. The gamut progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. Mycopathologia. 1981; 75: 65-74.

6. Mattos WLLD, Nogueira MC, Moreira JS. Paracoccidioidomicose em mulher: ocorrência de pneumotórax espontâneo bilateral - relato de um caso. J Pneumol. 1991; 17: 37-40.

7. Muniz MAS, Marchiori E, Magnago M, Moreira LBM, Almeida Jr JG. Paracoccidioidomicose pulmonar - aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. Radiol Bras. 2002; 35: 147-154.

8. Martinez R, Moya MJ. Primary complex of paracoccidioidomycosis and hypereosinophilia. J Bras Pneumol. 2009; 35: 1259-62.

9. Corti M, Palmieri O, Negroni R, Soto I, Villafañe MF. Peripleuritis por *Paracoccidioides brasiliensis* en un paciente con sida. Medicina (B Aires). 2003; 63: 417.

10. Corti M, Villafaña MF, Negroni R, Palmieri O. Disseminated paracoccidioidomycosis with peripleuritis in an AIDS patient. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2004; 46: 47-50.
11. Londero AT, Ramos CD, Lopes JO. Progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. A study of 34 cases observed in Rio Grande do Sul (Brazil). *Mycopathologia*. 1978; 63: 53-6.
12. Fialho AS. Localizações pulmonares da “micose de Lutz”. *Anatomia Radiológica e patológica. Importância do seu estudo na patologia pulmonar [Tese]*. Rio de Janeiro, Brasil: Jornal do Comércio, 1946. 242pp.
13. Trad HS, Trad CS, Elias Jr J, Muglia VF. Revisão radiológica de 173 casos consecutivos de paracoccidioidomicose. *Radiol Bras*. 2006; 39: 175-9.
14. Valle ACF, Guimarães RR, Lopes DJ, Capone D Aspectos radiológicos torácicos na paracoccidioidomicose. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1992; 34: 107-15.
15. Salfelder K, Doehnert G, Doehnert HR. Paracoccidioidomycosis. Anatomic study with complete autopsies. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1969; 348: 51-76.
16. Marques SA, Camargo RMP, Marques MEA. Caso para diagnóstico. *An Bras Dermatol*. 2007; 82: 579-81.
17. Lillington GA. Pleural effusion. In: *A diagnostic approach to chest diseases. Differential diagnoses based on roentgenographic patterns*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987: 347-68.
18. Gonçalves AJR, Figueiredo PC, Barbosa LSG, Aguilar J, Almeida SL, Andrade EM, *et al*. Paracoccidioidomicose - considerações sobre algumas formas incomuns. *Arq Bras Med*.

1984; 58: 301-8.

19. Gutierrez F, Silva M, Peláez F, Gomez I, Restrepo A. The radiological appearances of pulmonary paracoccidioidomycosis and the effects of ketoconazole therapy. *J Pneumol.*

1985; 11: 1-12.

20. Lima MA, Silva-Vergara ML, Demachki S, Santos JAM. Paracoccidioidomicose em paciente com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Relato de necrópsia. *Rev Soc Bras Med.* 1995; 28: 279-84.

21. Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RV, Pereira GROL, Londero AT, *et al.* Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36: 455-9.

22. Pellegrino A, de Capriles CH, Magaldi S, Montes de Oca I, Ruiz ME, Pérez C *et al.* Case report: severe juvenile type paracoccidioidomycosis with hepatitis C. *Am J Trop Med Hyg.* 2003; 68: 301- 3.

23. Paniago AMM, de Freitas AC, Aguiar ES, Aguiar JI, da Cunha RV, Castro AR, *et al.* Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. *J Infect.* 2005; 51: 248-52.

24. Ferreira MS. Paracoccidioidomycosis. *Paediatr Respir Dis.* 2009; 10: 161-5.

25. Ferreira MS. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidioidomicose. *Rev Pat Trop.* 1993; 22: 267-406.

26. Sarvepalli S, Gorthi K, Many WJ Jr, Pinkston GR Jr, Rodríguez M. A 41-years-old hispanic man with nonproductive cough. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1741-2, 1794-5.

27. Martins SAS, Gerhardt Filho G, Monteiro DJ. Aspectos clínicos e radiológicos da paracoccidioidomicose. *J Bras Med.* 1984; 46: 71-9.
28. Lima M. Forma tumoral na localização pulmonar da micose de Lutz. *Arq Bras Tuberc Doenç Torac.* 1967; 26: 104-6.
29. Karetzky M, Cunha BA, Brandstetter RD. *The pneumonias.* New York: Springer-Verlag, 1993.
30. Grocott RG. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technic. *Am J Clin Pathol.* 1955; 25: 975-9.
31. Restrepo A, Robledo M, Giraldo R, Hernández H, Sierra F, Gutiérrez F, *et al.* The Gamut of Paracoccidioidomycosis. *Am J Med.* 1976; 61: 33-42.
32. [Morris AJ](#), [Byrne TC](#), [Madden JF](#), [Reller LB](#). Duration of incubation of fungal cultures. [J Clin Microbiol.](#) 1996; 34:1583-85.

Table 1: Paracoccidioidomycosis pleural effusion proven cases (n=7)

Age, gender	Medical comorbidity	Chief complains	Predominant roentgenographic findings	Tissue or organ involved	Double immunodiffusion	Specimens positive for <i>P. brasiliensis</i>			Reference
						Specimen	H /D	Culture	
48, Male	NR	NR	Fibrosis, emphysema, bilateral pleural adhesion	Hilar lymph nodes, skin, spleen, and bowel	NR	Pleural fluid	ND/+	ND	15
38, Male	NR	NR	Fibrosis, nodules, emphysema, cavity, bilateral pleural adhesion	Hilar lymph nodes, tonsils, larinx, liver, spleen, and kidney	NR	Pleural fluid	ND/+	ND	15
						Ipsilateral lung tissue	+ /ND	ND	
43, Male	Human immunodeficiency virus (HIV)	Enlarged lymph nodes cough, asthenia, weight loss, dyspnoea, thoracic pain, and odynophatia	Left pneumothorax , soft tissue emphysema toracica, pleuro cutaneous fistula, hemoptysis, and pleural thickening	Lung, pleura, and oropharynx	NR	Pleuro cutaneous fistula tissue	ND/+	+	20
44, Male	HIV, tuberculosis, herpes zoster, cryptosporidiosis	NR	NR	Lymph nodes, bones, lung, skin, pleura, liver, and spleen	Positive	Pleural fluid	ND/+	+	23
41, Male	Diabetes	Cought, thoracic pain, fever, and tachypnea	Left pneumothorax with estensive bilateral parenchymal opacities, small left pleural effusion, some calcified hilar limph nodes, and cavitations	Lymph nodes, lung, and pleura	NR	Pleural fluid	ND/+	+	26
						Ipsilateral lung tissue	ND/+	+	

Age, gender	Medical comorbidity	Chief complains	Predominant roentgenographic findings	Tissue or organ involved	Double immunodiffusion	Specimens positive for <i>P. brasiliensis</i>			Reference
						Specimen	H/D	Culture	
34, Male	Hepatitis C virus	Enlarged lymph nodes, fever, asthenia, cough, weight loss, and abdominal pain	Minimal trabeculo-nodular lesion, with mild mediastinal widening	Lymph nodes, bone marrow, and liver	Positive	Pleural effusion	ND/+	ND	22
						Blood	ND/ND	+	
						Bone marrow	+/ND	ND	
						Inguinal lymph nodes	+/ND	ND	
64, Male	Nil	Enlarged lymph nodes, cough, dyspnoea, fatigue, and loss of appetite	Left-sided pleural effusion and multiple pleural nodules, pleural thickening.	Lung, and pleura	Negative	Pleural tissue	+/ND	ND	Case 2 (present report)
						Lung tissue	+/+	+	

The visualization of the characteristic yeast elements of *P. brasiliensis*: H: Histopathological; D: Direct microscopy; NR: Not reported; ND: Not done (+): Positive.

Table 2: Paracoccidioidomycosis pleural effusion probable cases (n=5)

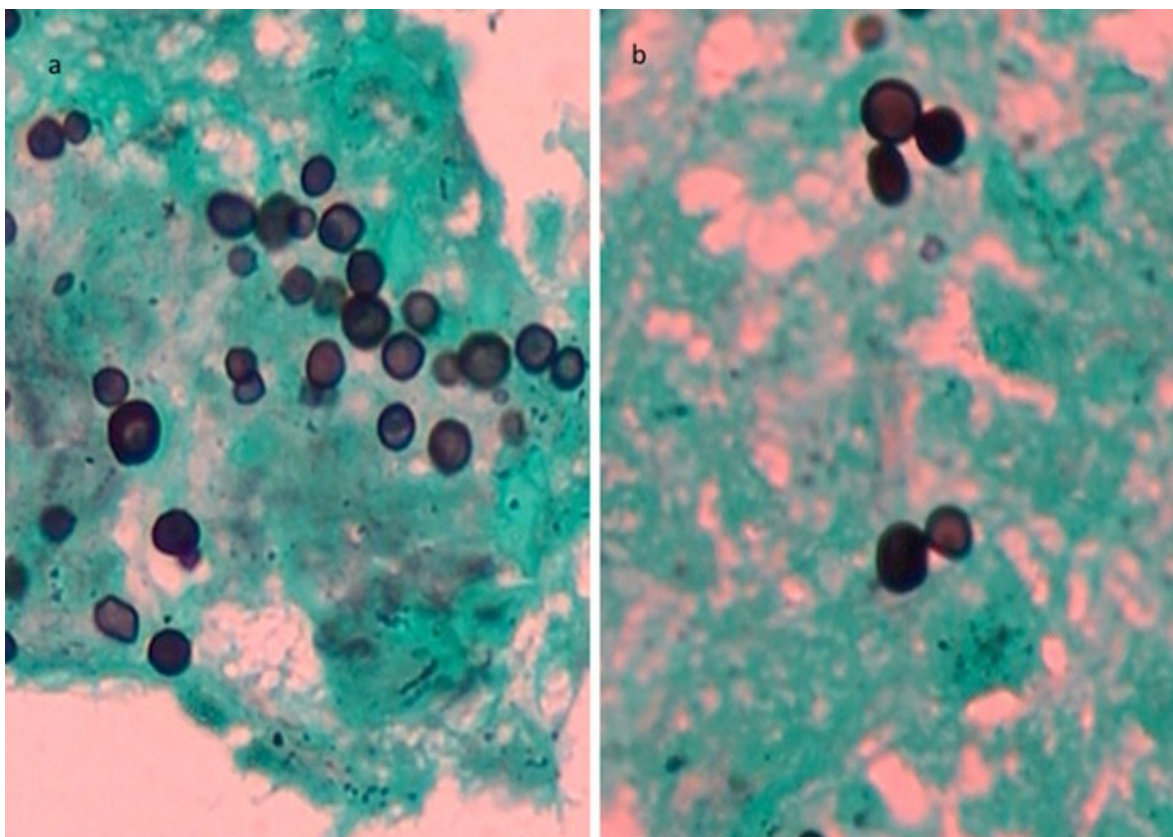
Age, gender	Medical comorbidity	Chief complains	Predominant roentgenographic findings	Tissue or organ involved	Double immunodiffusion	Specimen positive for <i>P. brasiliensis</i> *			Reference
						Specimen	H	D	
16, Female	Nil	Enlarged cervical lymph nodes, cough, weight loss, and fever	Bilateral hilar adenomegaly, and pleural effusion.	Lymph nodes, lung, pleura, bone marrow, tonsil, and skin	NR	Tonsil tissue	+	ND	18
						Cervical lymph node	+	ND	
						Bone marrow	+	ND	
						Sputum	ND	+	
22, Male	NR	Enlarged lymph nodes, ictericia, cutaneous lesions, mucosal lesions	Reticulonodular pulmonary infiltrates with pleural effusion	Lymph nodes, lung, pleura, and skin	Positive	Cervical lymph node	+	ND	25
21, Male	NR	Enlarged lymph nodes	Pleural effusion	Lymph nodes, lung, pleura, and abdomen	NR	Mesenteric lymph node	+	ND	25
19, Male	NR	Enlarged lymph nodes, and cutaneous lesion	Pleural effusion	Lymph nodes, lung, pleura, and skin	Positive	Skin	+	ND	25
						Cervical lymph node	+	ND	
76, Male	Nil	Cough	Right lower lobe mass with spilated margins and pleural effusion	Lung, pleura	ND	Ipsilateral lung tissue	+	ND	Case 1 (present report)

* Culture not made ; The visualization of the characteristic yeast elements of *P. brasiliensis*: **H: Histopathological**; D: Direct microscopy. NR: Not reported; ND: Not done.

Figure 1: A. Case 1. Axial chest computed tomography shows right lower lobe mass with spiculated margins and small pleural effusion associated (arrow). B. 3 months of therapy, axial magnetic resonance T1-weighted imaging demonstrated total resolution of the pulmonary mass and pleural effusion. In this control scans, there is only a small pulmonary scar (arrow). C. Case 2. Axial chest computed tomography shows loculated left pleural effusion (arrow). Also, there is a pleural thickening, with compression and atelectasis of the left lower lobe, localized in the postero-lateral costophrenic angle.



Figure 2: Pleural specimen obtained by VATS biopsy shows multiple budding form of *P. brasiliensis* (a and b, GMS, 9 400).



4.6 Artigo: *Actinomyces* e *Nocardia* simulando doenças malignas

Artigo enviado a *Revista do Instituto de Medicina Topical de São Paulo*.

Actinomyces and Nocardia simulating neoplasia

Actinomyces e Nocardia simulando doenças malignas

Aline Gehlen Dall Bello (1), Cecília Bittencourt Severo (2), Bruno Hochegger (3,4),
Flavio Mattos de Oliveira (2), Edson Marchiori (5) Luiz Carlos Severo (2,6).

(1) Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

(2) Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Irmandade de Misericórdia Santa
Casa de Porto Alegre (IMSCPA), RS, Brasil.

(3) Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

(4) Departamento de Radiologia da IMSCPA.

(5) Departamento de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro;

(6) Professor Associado (Nível 4), Departamento de Medicina Interna, Faculdade de
Medicina, UFRGS; Pesquisador 1B CNPq.

Correspondência para: Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa
Rita, Irmandade de Misericórdia Santa Casa de Porto Alegre, Annes Dias, 285, 90020-090.
Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55 51 3228 5208. E-mail: severo@santacasa.tche.br;
severo@pesquisador.cnpq.br .

Abstract

Actinomyces and *Nocardia* are filamentous bacteria that can simulate neoplastic diseases, mainly in lungs. We report four cases of nocardiosis and two cases of actinomycosis that clinical diagnosis was primary lung cancer due to its resembling image diagnosis and we also review the literature critically. Most infections that simulated cancer occurred in immunocompetent patients. The diagnostic and the treatment of lesions, at more than 50% of patients, were surgical. The complete knowledge of the disease manifestations accelerate diagnosis and treatment and decreases unnecessary surgical interventions, morbidity and mortality that are so common in these infections, which justifies our study.

Resumo

Nocardia e *Actinomyces* são bactérias que podem simular doenças neoplásicas, principalmente nos pulmões. Reportamos quatro casos de nocardiose e dois de actinomicose que a suspeita clínica foi neoplasia pulmonar primária devido ao diagnóstico radiológico e revisamos criticamente a literatura. A maioria das infecções que simularam câncer ocorreram em pacientes imunocompetentes. O diagnóstico e tratamento em mais de 50%, foram cirúrgicas. O conhecimento do completo espectro de manifestações das doenças aceleram o diagnóstico e o tratamento e mimetizam as desnecessárias intervenções cirúrgicas, morbidade e mortalidade que são tão frequentes nestas infecções, fato que justifica nosso estudo.

Introduction

Actinomyces and *Nocardia* belong to the group of bacteria in the order *Actinomycetales*. Main agent of actinomycosis is *Actinomyces israelii* species¹⁷. Actinomycosis has been documented in all age groups, with higher incidence in middle age and more common in men. It isn't typically considered opportunistic infection¹³.

Nocardia is common in the environment worldwide, reported in all ages and races, and is two to three times more common in men²⁰. It occurs mainly in patients with a deficiency of local pulmonary defense or systemic immunosuppression^{4,14} Saubolle. *N. asteroides* complex is considered the most common species associated with in human disease¹⁷.

Many infections can resemble neoplastic diseases clinically and radiologically⁹. In the present study, we report two cases of infection with *Actinomyces* and four *Nocardia* simulating neoplasia.

Case 1

A 57-years-old white male, was admitted to the hospital complaining of chest pain 2 months ago. On physical examination he presented fever, cough, dyspnea, septic teeth were observed. Chest X ray showed signs of consolidation and fibroatelectasic retraction of left upper lobe. The patient with diagnosis presumptive of cancer returned three months later, when new radiography revealed increased lung injury with small necrotic cavities. Secretion of lung biopsy needle stained by Gram-Brown-Brenn stained and showed gram-positive filamentous structures, samples stained by Kinyoun, the filaments were no acid-resistant. *Actinomyces* was isolated from anaerobic cultures. Treatment was initiated with

crystalline penicillin G (24 million U/day/2 weeks), continued with procaine penicillin (600,000 U/12 hours/2 weeks) and finally with erythromycin (2g/day/6 months).

Case 2 (case report published¹⁵)

A previously healthy 75-year-old white male dentist, with cough productive of purulent sputum and low-grade fever associated with a recurrent chronic low-back pain that began six months prior to admission was referred to our hospital in June 2001 for complementary investigation. He had been treated with various regimens of corticosteroids, especially prednisone (20-30 mg/d). On physical examination his temperature was 38 °C, heart rate was 100, respirations were 22/min, and blood pressure was 130/80 mm Hg. There were no antibodies to the human immunodeficiency virus (HIV). Radiological studies, including computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) scan revealed changes in soft tissue of lumbosacral region with partial destruction of L2-L4 vertebrae. With presumptive diagnosis of multiple myeloma or bone metastasis, four biopsies were performed on different occasions (three at vertebral bodies and one at scapula). No specific diagnosis was made. Based on clinical and radiological findings strongly suggestive of neoplasia the patient underwent radiotherapy for metastatic spine cancer and because of the deterioration of the physical conditions, persistent low-back pain, and elevation of intracranial pressure intravenous dexamethazone (4 mg every six hours) was instituted. The patient was discharged from the hospital, with corticotherapy, but three days later he was readmitted to the hospital because of persistent fever and continued deterioration of clinical condition. On reexamination, a node was palpable at the thyroid right lobe and his chest showed signs of consolidation in both lower zones. The contrast-unenhanced CT scan of

the head showed two nodules that become hyperdense, located in the basal ganglia region. A MRI scan of the head showed the same two nodules. A CT scan of the chest demonstrated multiple nodules and consolidation throughout both lungs, predominantly in the lower lobes. Bilateral pleural effusions were also present. The CT scan of thoracolumbar spine and pelvis showed iliac and sacral osteolytic lesions and partial destruction of several vertebral bodies in thoracic and lumbar spine. The osseous destruction was more extensive in L2-L4. T1-weighted MRI scan with gadolinium contrast demonstrated multiple lesions with hypointense (T1) and hyperintense periphery (T2) in thoracolumbar spine (Fig. 2). Abscesses formation in both psoas muscles was present. A CT post contrast of the neck demonstrated hypodense lesion (66 UH) in the right thyroid lobe. This nodule was aspirated with a thick needle and four mL of a purulent liquid was obtained. A gram-stained smear of the abscess fluid showed gram-positive filaments that were also stained positively by Ziehl-Neelsen stain. Portion of the exudates was inoculated onto Sabouraud dextrose agar and blood agar. *Nocardia*-like organisms were noted after six days of incubation. Sputum examination revealed a gram-positive, acid-fast branching organism consistent with *Nocardia*, but cultures were all negative. The *N. farcinica* was isolated by molecular identification. Despite the prompt initiation of therapy with intravenous trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) 320/1600 mg every six hours, the patient rapidly developed respiratory distress and died on the second day of treatment. At autopsy systemic nocardiosis was present.

Case 3

A 46-years-old white male, smoker, alcoholic, previously healthy, was treated for

bronchopneumonia for a period of three months, without clinical improvement. Presented with systemic symptoms and signs of meningeal irritation. The clinical evolved with right paresthesia, than it was started dexamethasone 12mg/day. After 40 days of steroid therapy chest X ray showed pulmonary nodules in the right axillary segment, suggesting malignancy. On physical examination the patient was in regular general status. Pulmonary auscultation revealed diffuse tracheal stenose. The transcutaneous pulmonary aspiration showed a chronic inflammation with mild interstitial fibrosis in the parenchyma and was negative for malignant cells. Abdominal ultrasound was normal. Brain CT showed multiple nodular lesions with cortical involvement in the parietal lobes and in the posterior fossa. Open lung biopsy was performed of the middle lobe, revealing gram positive branched filaments and *Nocardia* was isolated. It was started treatment with trimethoprim / sulfamethoxazole, but the patient had clinical worsening and died one month after the diagnosis of nocardiosis.

Case 4

A 44-years-old white male with recurrent hemoptysis, with past history of several hospitalizations for the same reason, with no diagnosis. In addition, he complained of anorexia, asthenia, dyspnea and left chest pain. A chest radiograph showed atelectasis of the left upper lobe, bronchial and lingular stenosis. The patient underwent left upper lobectomy (Figure 1). Microscopic examination of the lung stained by techniques of Gram-Brown-Brenn and Kinyoun revealed tangle of thin filaments consistent with *Nocardia*.

Case 5

A 43-years-old brown male, smoker, previously healthy, was admitted with symptoms of pneumonic syndrome, one year later. Patient without treatment response of a new pneumonia, using azitromicina for 15 day and returned to hospital referring chest pain and with weight loss of 12 kg. Chest CT shows multilobulated lesion with soft tissue density and calcification in the left lower lobe (Figure 2A and B). The lung biopsy stained by hematoxyline and eosine (H & E) showed granules and the Gram (Figure 2C and D) showed characteristic filamentous, and in anaerobic culture grew *Actinomyces israeli*.

Case 6

A 63-years-old female who had undergone renal transplantation presented with good general condition and productive cough. A chest CT shows lesion in the right lower lobe, with a halo of ground-glass opacities and hilar lymphadenopathy (Figure 3), suggestive of a neoplastic lesion. Laboratory diagnosis of lung biopsy showed gram positive and acid-fast filaments and *Nocardia* sp was isolated.

Discussion

Actinomyces is a filamentous bacteria, gram-positive, non-acid fast resistant, anaerobic, endogenous in animals and man¹². It is component of the oropharynx human microbiota, gastrointestinal tract, and female genital; it has low virulence being unable to penetrate the intact mucosa^{3,20}. *Actinomyces* manifested clinically by combining chronicity progression through the anatomical barriers and production of tumor-like lesions that mimics cancer¹³. The main clinical presentations are: cervicofacial, abdominal-pelvic and thoracic^{12,17}.

The abdominal and pelvic infections are associated with abdominal surgery, tube ovarian abscesses, appendicitis and ruptured intrauterine contraceptive device (IUD)^{1,2}. In our review, we found 38% of cases reported in the literature that simulated cancer. The images diagnosis such as abdominal radiology, ultrasound, and endoscopy, identified an abdominal mass, but none of these investigations showed any specific characteristic to enable the diagnosis of abdominal actinomycosis, although the nature of the fibrotic process by infiltration of various organs, thickening colon and mass formation in CT are suggestive⁵.

The thoracic involvement can be seen as a bronchopulmonary disease that produces chronic inflammation, fibrosis and cavitation resulting in invasion and destruction of the surrounding structures. Chest radiography and CT usually reveals an area of persistent subsegmental consolidation or a mass that can cavitates⁶. It may invade the interlobar fissures, pleura, chest wall, soft tissue and even bone and mediastinum¹⁶. Diagnosis is difficult because of its resemblance to bronchogenic carcinoma¹⁸, as in cases 1 and 5. In case 1, the patient was rate of growth, excluding neoplastic disease. This was based on the

observation that benign lesions usually have doubling times of fewer than 30 days or greater than 450 days, and malignant lesions have doubling times between these values⁷.

Nocardia is an aerobic bacteria, filamentous, branched, gram-positive, and acid-fast resistant, free-living in the soil, ubiquitous in nature and have a worldwide distribution¹⁰. The isolation of *Nocardia* in patients should be carefully evaluated for the presence of disseminated disease, especially in immunocompromised hosts¹⁷. It often affects patients with leukemia, lymphoma, transplantation, AIDS and use of corticosteroids and patients with chronic lung disease (chronic obstructive pulmonary disease, asthma, sarcoidosis, and bronchiectasis)^{4,14}.

Nocardiosis occurs mainly by inhalation of bacterial fragments¹⁰. Consolidation is the most common feature found on radiographs, usually large and often cavitated, as seen in our case 2. Some patients have single or multiple cavitating pneumonia that may, giving a thick wall abscess, being crucial to differentiates from cancer^{6,10}, such as our case.

Disseminated nocardiosis has a worse prognosis, with a mortality rate estimated 7-44% in immunocompetent patients, and greater than 85% in immunocompromised¹⁰. Approximately 50% of all cases of pulmonary nocardiosis will hematogenous spread to locations outside of the lungs, usually the brain^{11,17}. In cases 2 and 3, the lungs and brain are involved. The *Nocardia* brain abscess is extremely rare, accounting for about 2% of all bacterial abscess and 15% to 40% of cases of systemic nocardiosis. The mortality rate of patients with brain abscess by *Nocardia* is three times higher than for other bacterial infections^{8,19}.

Only case reports were found in the scientific literature. All cases are summarized in Table 1, where it is reported 21 cases of actinomycosis and 7 cases of nocardiosis. Most infections that simulated cancer were in immunocompetent patients, the lungs being the main organ involved. The investigation of the cause and the treatment of lesions, at more than 50% of patients were surgically. Nevertheless, few patients died. The knowledge of the disease manifestations accelerates diagnosis and treatment, and decrease unnecessary surgery, morbidity and mortality¹³.

Reference

1. Aguirrebengoa K, Arruza A, Bereciartua E, Montejo M. Primary actinomycosis of the urinary bladder. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2000; 32(3): 330–331.
2. Boudaya MS, Smadhi H, Marghli A, Mouna M, Charmiti F, Ismail O, Kilani T. Surgery in thoracic actinomycosis. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2012; 20(3): 314–9.
3. Brown J R. Human actinomycosis. A study of 181 subjects. *Human pathology*. 1973; 4(3): 319–30.
4. Brown-elliott B A, Brown JM, Conville PS, Wallace R J. Clinical and Laboratory Features of the *Nocardia* spp . Based on Current Molecular Taxonomy. *Clinical microbiology reviews*. 2006; 19(2): 259–282.
5. Garner JP, Macdonald M, Kumar PK. Abdominal actinomycosis. *International journal of surgery* . 2007; 5(6): 441–8.
6. Hansell D M, Lynch, DA, McAdans HP, Bankier AA. Infections of the Lung and Pleura. In Hansell D M, Lynch, DA, McAdans HP, Bankier AA, editors. *Imaging of Disease of the Chest*. Elsevier . 2010; 5 th ed. pp. 247–270).
7. Hansell D M, Lynch, DA, McAdans HP. Neoplasms of the lungs, airways, and pleura. In Hansell D M, Lynch, DA, McAdans HP, Bankier AA, editors. *Imaging of Disease of the Chest*. Elsevier. 2010; 5th ed. pp. 787–797.
8. Iannotti CA, Hall GS, Procop GW, Tuohy MJ, Staugaitis SM, Weil RJ. Solitary *Nocardia farcinica* brain abscess in an immunocompetent adult mimicking

- metastatic brain tumor: rapid diagnosis by pyrosequencing and successful treatment. *Surgical neurology*. 2009; 72(1): 74–9.
9. Madhusudhan KS, Gamanagatti S, Seith A, Hari S. Pulmonary infections mimicking cancer: report of four cases. *Singapore medical journal*. 2007; 48(12): e327–31.
 10. McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clinical microbiology reviews*. 1994; 7(3): 357–417.
 11. Menkü A, Kurtsoy A, Tucer B, Yildiz O, Akdemir H. Nocardia brain abscess mimicking brain tumour in immunocompetent patients: report of two cases and review of the literature. *Acta neurochirurgica*. 2004; 146(4): 411–4.
 12. Rippon JW.). The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. *Medical Mycology* 3 th. Philadelphia: W.B.Sauunders Company,1988.
 13. Russo T. Agents of actinomycosis. In G. Mandell J Benett & R Dolin, editors. *Principles and Praticce of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2005; 6 th. pp. 2924–2934).
 14. Saubolle MA & Sussland D. Nocardiosis: Review of Clinical and Laboratory Experience. *Journal of clinical microbiology*. 2003; 41(10): 4497–4501.
 15. Severo CB, Oliveira FM, Cunha L, Cantarelli V, Severo LC. Disseminated nocardiosis due to *Nocardia farcinica*: diagnosis by thyroid abscess culture. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2005; 47(6): 355–8.
 16. Severo LC, Kaemmerer A, Camargo JJ, Porto NS. Actinomycotic intracavitary lung colonization. *Mycopathologia*. 1989; 108(1): 1–4.

17. Sullivan DC & Chapman SW. Bacteria that masquerade as fungi: actinomycosis/nocardia. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010; 7(3): 216–21.
18. Taştepe AI, Ulaşan NG, Liman ST, Demircan S, Uzar A. Thoracic actinomycosis. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1998; 14(6): 578–83.
19. Yamada SM, Nakai E, Toyonaga S, Nakabayashi H, Park KC, Shimizu K. A rapidly enlarging nocardial brain abscess mimicking malignant glioma. *Journal of Nippon Medical School* . 2005; 72(5): 308–11.
20. Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006; 12(3): 228–34.

Tabela 1: Revisão da literatura

Idade média [mediana] (faixa)

Figura 1: Lóbulo superior esquerdo dissecado mostrando as formações intracavitárias.

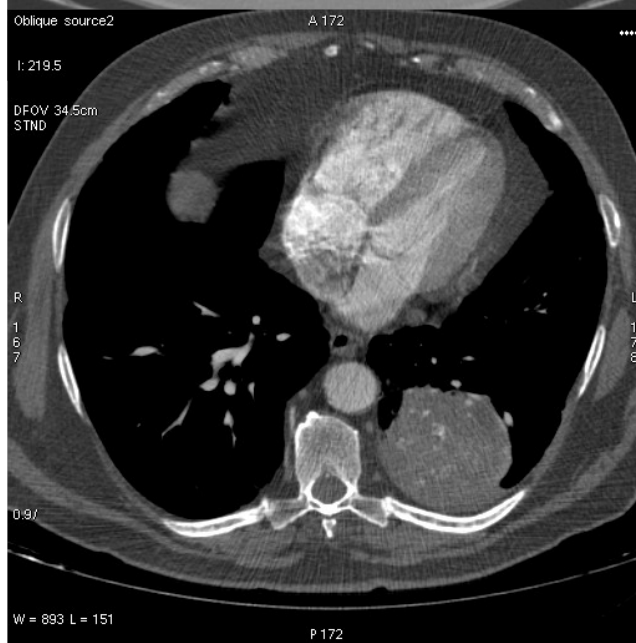


Figura 2: A: Tomografia computadorizada demonstrando massa pulmonar tumescente de contornos irregulares, com densidade de partes moles no lobo inferior esquerdo com janela pulmonar. B: O mesmo corte de tomografia computadorizada de A, com janela de mediastino. C: Tecido mostrando aglomerado de filamentos ramificados de *Actinomyces* (Gram Brown-Brenn 400x). D: Presença de grânulo de enxofre actinomicótico (H&E X20).

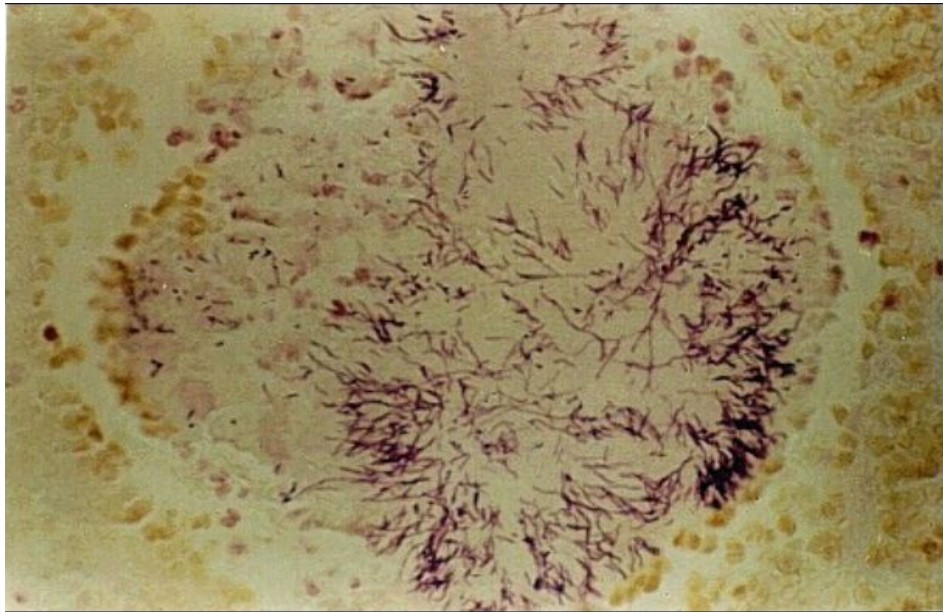
A



B



C



D

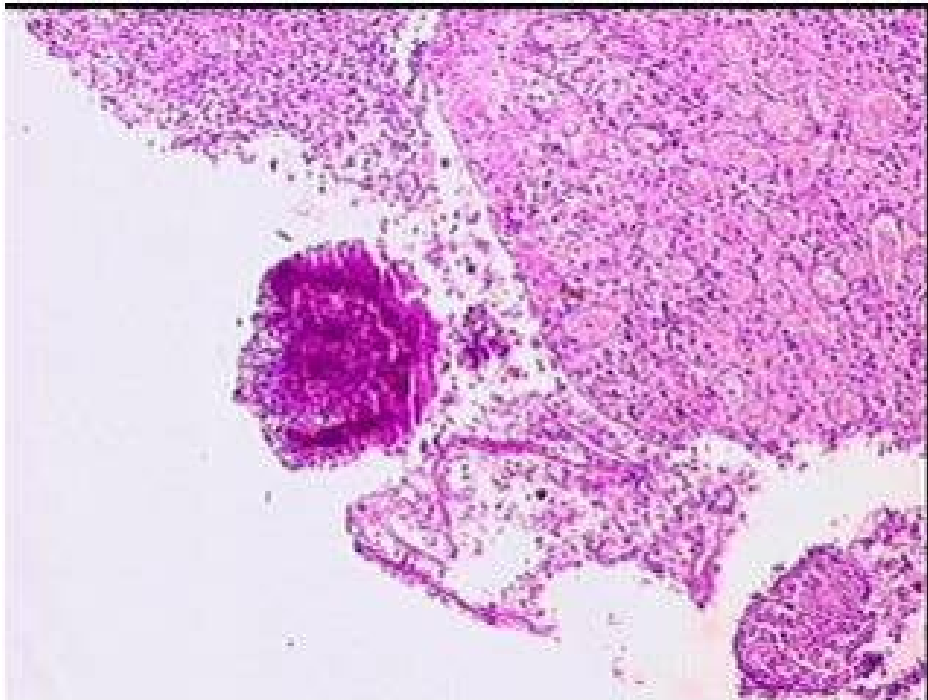
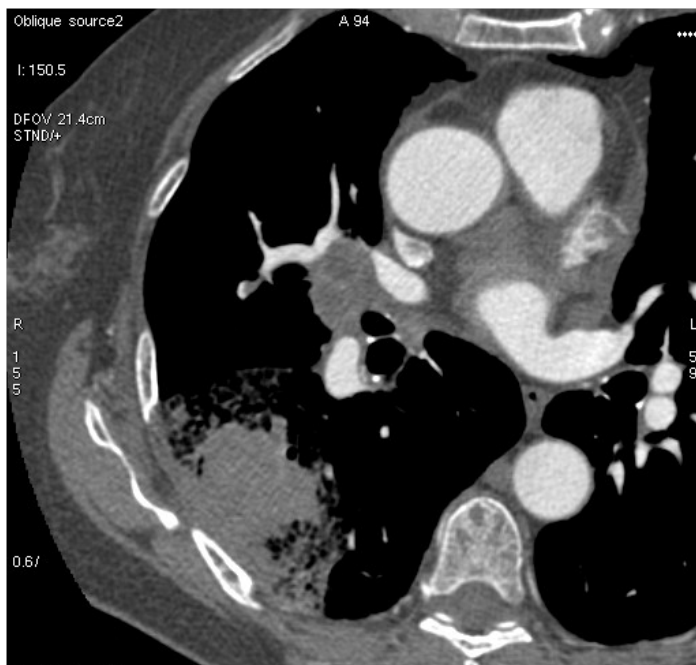


Figura 3: **A.** Tomografia computadorizada demonstrando massa pulmonar tumescente de contornos irregulares, com halo de atenuação em vidro fosco no lobo inferior direito, associado à linfonodomegalias hilares. **B.** Reconstrução no plano coronal da mesma imagem de A.

A**B**

4.7 Artigo 7: Infecções mimetizando câncer: avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses.

Artigo enviado à *Revista de Patologia Tropical*.

Infecções mimetizando câncer: avaliação retrospectiva e prospectiva de micoses e actinomicetoses.

Infection mimicking cancer: retrospective and prospective evaluation of mycosis and actinomycetous.

Aline Gehlen Dall Bello (1), Cecília Bittencourt Severo (2), Bruno Hochhegger (3,4),
Flavio de Mattos Oliveira (2), Luiz Carlos Severo (2,5).

(1) Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

(2) Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), RS, Brasil.

(3) Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

(4) Departamento de Radiologia da ISCMPA.

(5) Professor Associado (Nível 4), Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS; Pesquisador 1B CNPq.

Correspondência para: Dr. Luis Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Annes Dias, 285, 90020-090. Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55 51 3228 5208. E-mail: severo@santacasa.tche.br; severo@pesquisador.cnpq.br .

Resumo

As infecções que mimetizam neoplasia são incomuns. Através de um estudo retrospectivo, reunimos todos os casos de histoplasmose, criptococose por *Cryptococcus gattii*, actinomicose e nocardiose que mimetizaram neoplasia. A casuística foi constituída por 80 casos, extraídos de uma população de 1.365, de 1981 a 2012. Revisamos criticamente os casos relatados na literatura (n=67). As manifestações clínico-radiológicas das lesões pulmonares nas doenças infecciosas (especialmente granulomatosas) e neoplasias não permitem com segurança o diagnóstico diferencial.

Palavras Chaves: Infecções, neoplasia, micoses, actinomicoses.

Abstract

Infections that simulates neoplasia are uncommon. Through a retrospective study all cases of histoplasmosis, cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii*, actinomycosis and nocardiosis mimicking malignancy were included. The sample consisted of 80 cases extracted from a population of 1,365 of period 1981-2012. We review critically the cases reported at literature (n = 67). Only clinical and radiological features of pulmonary lesions in infectious diseases (especially granulomatous) and neoplastic diseases it is not enough to the differential diagnosis.

Key Words: Infections, neoplasia, mycosis, actinomycetous.

Introdução

As infecções que mimetizam neoplasia podem ser por bactéria, fungo, micobactéria, parasito e raramente virais (21). Em pacientes com história prévia de câncer, estas infecções podem simular metástase (20). Embora estas infecções tenham sido consideradas no diagnóstico diferencial, malignidade é considerada como primeira hipótese, baseada na inespecificidade dos achados radiológicos e das manifestações clínicas (15). Novos métodos de diagnóstico por imagem vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de diferenciar as doenças neoplásicas das doenças benignas com maior precisão e rapidez, entretanto diferenciar achados tomográficos que simulam câncer continua uma tarefa difícil (5). Este estudo trata das infecções fúngicas por *Histoplasma*, *Cryptococcus gattii*, *Actinomyces* e *Nocardia* que simularam neoplasia a partir do diagnóstico radiológico. Reunimos nossa casuística e revisamos criticamente a literatura.

Métodos

Estudo observacional, retrospectivo, para a caracterização dessas infecções. A população do estudo compreenderam todos os casos de pacientes com infecção por *Histoplasma*, *Cryptococcus gattii*, *Actinomyces* e *Nocardia* diagnosticados no Laboratório de Micologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) que simularam neoplasia. A casuística é constituída de 80 casos, extraídos de uma população de 1.365, de 1981 a 2012. Os critérios de inclusão utilizados foram imagens radiológicas sugestivas de neoplasia, nas lesões primárias: 1. lesão solitária, 2. atenuação da lesão sólida homogênea dos tecidos moles, 3. ausência de calcificação benigna e margens especuladas;

nas lesões secundárias, todos os pacientes possuíam história de câncer: 1. lesões múltiplas, 2. na lesão pulmonar, prevalência no lóbulo superior direito.

Resultados

Dos 147 casos de infecção que mimetizaram neoplasia, 80 da presente casuística e 67 colhidos da literatura (1-4,6,9,11-14,16-19,22), 68% (99/147) eram imunocompetentes (Tabela 1). Estas infecções simularam: câncer primário principalmente pulmonar em 57% (85/147), cerebral 9% (13/147) e de intestino 8%; metástase principalmente envolvendo o cérebro 25% (37/147), pele 6% (9/147), mediastino 5% (7/147) e linfonodos 3% (5/147). Os achados radiológicos mais frequentes de tórax foram nódulos/massas 39% (58/147) e consolidação 10% (15/147). A maioria dos pacientes, 77% (114/147), foram submetidos a métodos invasivos para diagnóstico e/ou tratamento (Tabela 2).

Discussão

A Organização Mundial da Saúde (OMS) para o ano de 2030 tem estimativa de 27 milhões de novos casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas com câncer. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimou-se 27.320 novos casos em 2012, sendo 17.210 homens e 10.110 mulheres (10). Com isso, o número de pacientes imunocomprometidos esperados é alto, estando sujeitos a doenças oportunistas. Já que muitas infecções e doenças benignas não infecciosas simulam câncer. Com o aumento da estimativa de novos casos e a falta de características clínicas e radiológicas específicas de doenças malignas e benignas, a suspeição clínica e o diagnóstico presuntivo de neoplasias irá aumentar (5).

O câncer pulmonar primário é o mais confundido com estas infecções, principalmente porque a inalação é a principal forma de adquirir as doenças. Devido à capacidade desses agentes infecciosos produzirem nódulos e massa, este foi o achado mais frequente nas características radiológicas em ambos os grupos (Figura 1 e 2). Destes casos pulmonares, o envolvimento cerebral simulou metástase principalmente pelo *C.gattii*, devido ao tropismo pelo sistema nervoso central (Figura 3). O teste radiológico de taxa de crescimento para diferenciar lesões malignas de benignas, foi utilizado em um dos casos de actinomicose da presente casuística, sendo este compatível com doença benigna (Figura 4) (8). Em 3 meses, a lesão demonstra crescimento com melhor definição.

Os tipos mais comuns de câncer pulmonar são: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes e carcinoma de células pequenas. O fator de risco mais importante associado ao câncer pulmonar é o tabagismo (8). Em nossa casuística, 44% (35/80) dos pacientes eram tabagistas. Mas outros fatores incluem exposição ao amianto, à radiação, aos fatores ambientais, alimentares, infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), fatores genéticos e fibrose pulmonar (8). Infecções mimetizando câncer são incomuns (7,20), desse estudo 6% das infecções simularam câncer. O rápido diagnóstico é dificultado pela heterogeneidade de agentes etiológicos, sintomas inespecíficos, bem como características radiológicas inconclusivas (5).

Os métodos invasivos utilizados para o diagnóstico, na literatura e na nossa casuística foram de 95% e 36% respectivamente, principalmente nos pacientes com suspeita de câncer pulmonar. Se a sorologia, microbiologia e outros procedimentos diagnósticos não fornecem um diagnóstico definitivo, só então a remoção cirúrgica da lesão

é aconselhável (21). A mortalidade foi maior em nossa casuística, provavelmente devido ao número de pacientes imunocomprometidos com infecções por *C.gattii*.

As manifestações clínico-radiológicas das lesões pulmonares nas doenças infecciosas (especialmente granulomatosas) e neoplasias, não permitem com segurança o diagnóstico diferencial, não sendo possível encontrar características demarcatórias. Uma anamnese detalhada, incluindo viagens, hábitos, fatores de riscos, sintomas pulmonares e generalizados; diagnóstico de imagem e laboratorial, podem sugerir estas infecções, principalmente em áreas endêmicas.

Referências

1. Aisenberg G, Marcos LA, Ogbaa I. Recurrent histoplasmosis in AIDS mimicking a colonic carcinoma. *Int J STD AIDS* 20: 429-30, 2009.
2. Anandi V, Walter A, Jacob M, John L, Koshi G. Histoplasmosis simulating cutaneous carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol* 34: 149-51, 1991.
3. Cianfoni A, Calandrelli R, De Bonis P, Pompucci A, Lauriola L, Colosimo C. *Nocardia* brain abscess mimicking high-grade necrotic tumor on perfusion MRI. *J Clin Neurosci* 17:1080–1082, 2010.
4. Eloubeidi MA, Luz LP, Crowe DR, Snowden C, Morgan DE, Arnoletti PJ. Bilateral adrenal gland enlargement secondary to histoplasmosis mimicking adrenal metastases: diagnosis with EUS-guided FNA. *Diagn Cytopathol* 38: 357-359, 2009.
5. Furuya K, Yasumori K, Takeo S, Sakino I, UesugiN, Momosaki S, Muranaka T. Lung CT: Part 1, Mimickers of lung cancer--spectrum of CT findings with pathologic correlation. *AJR. Am Journal Roentgenol* 199:454–63, 2012.
6. Garcia RA, Jagirdar J. Colonic histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome mimicking carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 7: 14-19, 2003.
7. Georgiadou SP, Sampsonas FL, Rice D, Granger JM, Swisher S, Kontoyiannis DP. Open-lung biopsy in patients with undiagnosed lung lesions referred at a tertiary cancer center is safe and reveals noncancerous, noninfectious entities as the most common diagnoses. *Clin Microbiol Infect* 32: 101–105, 2013.
8. Hansell DM, Lynch DA, McAdans HP. Neoplasms of the lungs, airways, and pleura. *In: Hansell DM, Lynch DA, McAdans HP, Bankier AA. Imaging of Disease of the Chest.* Elsevier, 2010.

9. Iannotti CA, Hall GS, Procop GW, Tuohy MJ, Staugaitis SM, Weil RJ. Solitary *Nocardia farcinica* brain abscess in an immunocompetent adult mimicking metastatic brain tumor: rapid diagnosis by pyrosequencing and successful treatment. *Surgical Neurology* 72: 74–79, 2009.
10. INCA. Estimativa 2012, incidencia de câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>. Acesso em 08/05/2013.
11. Kagan E, Madden MB, Parsons CH. Successful treatment of a locally invasive cryptococcoma mimicking primary thyroid cancer with fluconazole. *Am J Med Sci* 340: 173-175, 2010.
12. Lacoste C, Escande M, Jammet P, Nos C. Breast *Actinomyces neuii* Abscess Simulating Primary Malignancy: A case diagnosed by Fine-Needle Aspiration. *Diagn Cytopathol* 37: 311–312, 2009.
13. Laish I, Benjaminov O, Morgenstern S, Greif F, Ben-Ari Z. Abdominal actinomycosis masquerading as colon cancer in a liver transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 14: 86–90, 2012.
14. Lee YK, Bae JM, Park YJ, Park SY, Jung SY. Pelvic actinomycosis with hydronephrosis and colon stricture simulating an advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 19: 154–156, 2008.
15. Madhusudhan KS, Gamanagatti S, Seith A, Hari S. Pulmonary infections mimicking cancer: report of four cases. *Singapore Medical J* 48: 327–31, 2007.
16. McGregor DK, Citron D, Shahab I. Cryptococcal infection of the larynx simulating laryngeal carcinoma. *South Med J* 96: 74–77, 2003.

17. Melato M, Gorji N. Primary intestinal cryptococcosis mimicking adenomatous polyp in an HIV-negative patient. *Am J Gastroenterol* 93: 1592 - 593. 1998.
18. Menkü A, Kurtsoy A, Tucer B, Yildiz O, Akdemir H. *Nocardia* brain abscess mimicking brain tumour in immunocompetent patients: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochirurgica (Wein)* 146: 411–414, 2004.
19. Mitsuoka S, Kanazawa H. Images in Thorax. An unique case of primary pulmonary cryptococcosis with extensive chest wall invasion. *Thorax* 60: 86, 2005.
20. Rolston KV, Rodriguez S, Dholakia N, Whimbey E, Raad I. Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. *Support Care Cancer* 5: 90–93, 1997.
21. Schweigert M, Dubecz A, Beron M, Ofner D, Stein HJ. Pulmonary infections imitating lung cancer: clinical presentation and therapeutical approach. *Ir J Med Sci* 82: 73–80, 2013.
22. Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Association of esophageal achalasia and pulmonary actinomycosis infection simulatng bronchial neoplasm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118: 199–200, 1999.

Tabela 1: Total de pacientes (casuística e literatura) com infecções que simularam neoplasias.

	Imunocompetentes		Imunocomprometidos	
	Casuística	Literatura	Casuística	Literatura
<i>Histoplasma capsulatum</i>	5	27	11	7
<i>Cryptococcus gattii</i>	34	5	25	0
<i>Actinomyces</i>	2	20	0	1
<i>Nocardia</i>	2	5	1	2
Total	43	57	37	10

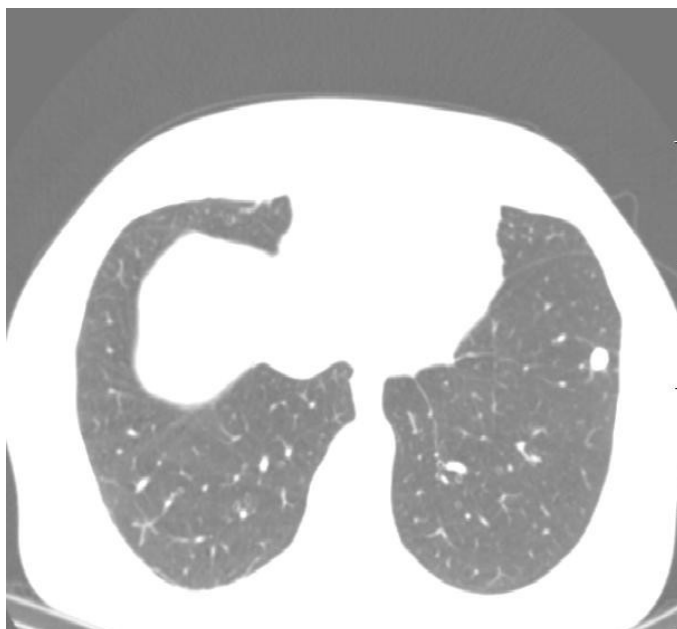
Tabela 2: Dados gerais dos 147 casos de infecções simulando câncer

	Histoplasmose	Criptococose	Actinomicose	Nocardiose	Nº total
Simulou Câncer Primário					
Pulmão	15/18	32/2	2/12	3/1	52/33
Cérebro	-	9/0	-	0/4	9/4
Orofaringe	1/4	0/1	-	-	1/5
Mama	0/1	-	0/1	-	1/1
Pélvico	-	-	0/3	-	0/3
Intestino	0/5	0/1	0/5	-	0/11
Glândula adrenal	0/3	-	-	-	0/3
Tireóide	-	0/1	-	-	0/1
Sumulou Metástase					
Cerebral	0/2	32/1	-	1/1	33/4
Pele	1/3	4/0	-	0/1	5/4
Mediastino	2/5	-	-	-	2/5
Linfonodos	2/3	-	-	-	2/3
Medula óssea	0/1	-	-	-	0/1
Pericárdio	0/1	-	-	-	0/1
Pleura	0/1	-	-	-	0/1
Rim	0/1	-	-	-	0/1
Ossos	0/1	-	-	-	0/1
Características radiológicas pulmonares					
Massa/Nódulo	12/13	18/1	1/10	2/1 ^b	33/25
Infiltrado	1/1	4/0	0/2	0/1	5/4
Consolidação	2/0	12/0	-	1 ^a /0	15/0
Cavitação	-	3/0	1/0	-	3/0
Efusão pleural	-	4/0	-	1 ^a /1 ^b	5/1
Normal	1/4	0/2	-	-	1/6
Diagnóstico					
Biópsia	16/31	10/5	2/21	1/5	29/62
Tratamento					
Cirúrgico	3/2	2/1	0/10	NR/5	5/18
Evolução					
Óbito	3/3	23/0	NR/1	1/1	27/5

nº da casuística/nº relatos da literatura; NR: Não relatado; ^a o paciente apresentou consolidação e efusão pleural; ^b o paciente apresentou nódulos e efusão pleural.

Figura 1: **A.** Tomografia computadorizada com janela pulmonar demonstra nódulo no lobo inferior esquerdo, com margens irregulares. **B.** Tomografia computadorizada com janela de mediastino demonstra nódulo no lobo inferior esquerdo, com calcificações lamelares compatíveis com histoplasmoma.

A



B



Figura 2: **A.** Tomografia computadorizada com janela pulmonar demonstrando massa pulmonar tumescente de contornos irregulares, com densidade de partes moles no lobo superior esquerdo com invasão da parede costal. **B.** O mesmo corte de tomografia computadorizada de A, com janela de mediastino.

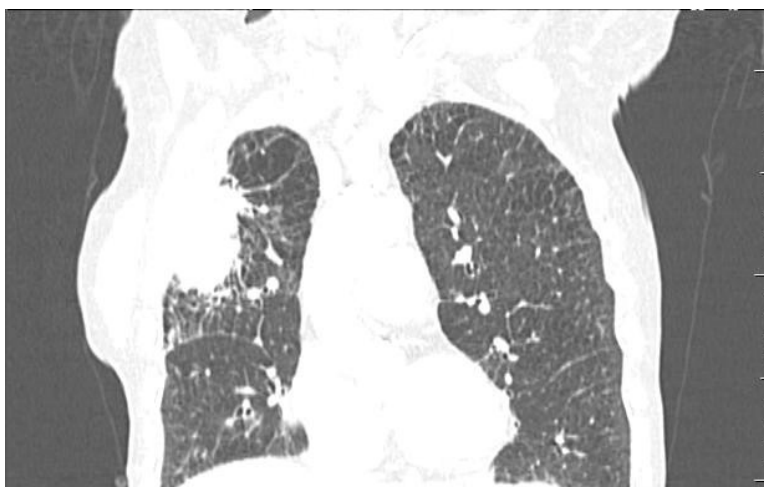
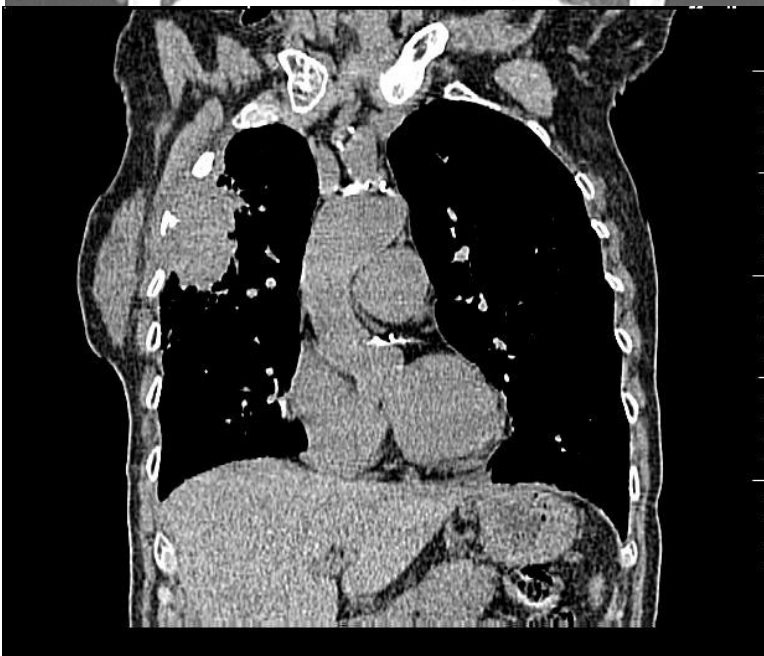
A**B**

Figura 3: A. Tomografia computadorizada com janela pulmonar demonstra nódulo pulmonar na medular do lobo inferior direito, com margens irregulares, sugestivo de neoplasia. B. Tomografia computadorizada de crânio demonstra nódulo hiperdenso com 0,7cm no lobo frontal direito.

A



B

I



Figura 4: **A.** Radiografia computadorizada de tórax demonstra opacidade expansiva no lobo superior esquerdo com margens irregulares. **B.** Controle em 3 meses da mesma lesão, demonstra crescimento da lesão com melhor definição da lesão tumescente.

A**B**

5. Conclusões

- Nos últimos 32 anos foram diagnosticados 1.365 casos de histoplasmose, criptococose por *C.gattii*, actinomicose e nocardiose. Destes, 6% foram inicialmente diagnosticados como neoplasia ou metástase. Além disso, mais três casos de paracoccidioidomicose simulando doença neoplásica, reforçando a importância do diagnóstico diferencial;
- As manifestações clínico-radiológicas das lesões pulmonares nas doenças infecciosas, especialmente granulomatosas não permitem com segurança o diagnóstico diferencial de doença neoplásica;
- Não foi possível encontrar características demarcatórias que fossem seguras na diferenciação de infecção e neoplasia.

6. Considerações Finais

Doenças infecciosas podem simular neoplasia, especialmente as granulomatosas. O que deve servir de alerta para o médico por elas serem tratáveis, quando de um diagnóstico precoce.

Quanto à paracoccidioidomicose, publicamos dois trabalhos para exemplificar que a semelhança das outras infecções também pode simular doença neoplásica.

7.Perspectivas

Estão em andamento em nossa linha de pesquisa, um artigo de histoplasmosose que simula doença neoplásica pelo PET-CT, exame qualificado para diferenciar doenças malignas de benignas. A partir desse relato de caso será feito um estudo, avaliando esta técnica, frente ao diagnóstico diferencial entre infecção granulomatosas e neoplásicas. Tendo como parceria o serviço de radiologia.

8.Referências

Aguirrebengoa K, Arruza A, Bereciartua E, Montejo M. Primary actinomycosis of the urinary bladder. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2000;32:330–31.

Aidê MA. Histoplasmosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;3:1145–51.

Aisenberg G, Marcos LA, Ogbaa I. Recurrent histoplasmosis in AIDS mimicking a colonic carcinoma. *International Journal of STD AIDS*. 2009;20:429-30.

Anandi V, Walter A, Jacob M, John L, Koshi G. Histoplasmosis simulating cutaneous carcinoma. *Indian Journal of Pathology Microbiology*. 1991;34:149-51.

Ariel I, Brewer R, Kamal NS, Ben-Dov I, Mogle P, Rosenmann E. Endobronchial actinomycosis simulating bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1991;99:493–5.

Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, Zanetti G, Takayassu TC, Escuissato DL, *et al.* Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. *Radiographics*. 2012; 32: 71-84.

Bartlett KH, Cheng PY, Duncan C, Galanis E, Hoang L, Kidd S, Lee MK, *et al.* A decade of experience: *Cryptococcus gattii* in British Columbia. *Mycopathologia*. 2012;173:311–9.

Bittencourt JAF, Andreis EL, Lima EL, Dorn DE, Muller V. Actinomycosis simulating malignant large bowel obstruction. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2004;8:186–9.

Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, Mall G, *et al.* Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1992;11:99–109

Boudaya MS, Smadhi H, Marghli A, Mouna M, Charmiti F, Ismail O, Kilani T. Surgery in thoracic actinomycosis. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*. 2012;20: 314–9.

Brodeur GM, Wilber RB, Melvin SL, Murphy SB. Histoplasmosis mimicking childhood non-Hodgkin lymphoma. *Medical and Pediatric Oncology*. 1979;7:77-81.

Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and Laboratory Features of the *Nocardia* spp. Based on Current Molecular Taxonomy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006;19: 259–282.

Byrnes EJ, Bartlett KH, Perfect JR, Heitman J. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. *Microbes and Infection*. 2011;13:895–907.

Casadevall A, Perfect J. *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;44:139.

Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee HY, Lee JJ, Chung JK, Im JG. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean Journal of Radiology*. 2006;7:57–69.

Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, TungHJ, Chen CY. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest*. 2006;129:333–40.

Chaturvedi V, Chaturvedi S. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen. *Trends in Microbiology*. 2011;19:564–71.

Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2006; 20:507–44.

Chedid MBF, Chedid MF, Porto NS, Severo CB, Severo LC. Nocardial infections: report of 22 cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2007;49:239–46.

Cianfoni A, Calandrelli R, De Bonis P, Pompucci A, Lauriola L, Colosimo C. *Nocardia* brain abscess mimicking high-grade necrotic tumor on perfusion MRI. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010;17:1080–2.

Dabke V, Vishnoi R, Agarwal S. Histoplasmosis simulating carcinoma. A case report with review of Indian literature. *Indian Journal of Cancer*. 1974;11:116-9.

Davies SF. Diagnosis of pulmonary fungal infections. *Seminars in Respiratory Infections*. 1988;3:162–71.

Deep Junior G. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier, 2005. 6 ed., p. 3012–26.

Dentale N, Fulgaro C, Fasulo G, Guerra L, Legnani G, Mazzetti M, Poletti V et al. Cervicofacial and pulmonary actinomycosis associated with non-Hodgkin's lymphoma. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1998;30:519–20.

Dewar GJ, Kelly JK. *Cryptococcus gattii*: an emerging cause of pulmonary nodules. *Canadian Respiratory Journal*. 2008;15:153–7.

Dong ZM, Murphy JW. Effects of the two varieties of *Cryptococcus neoformans* cells and culture filtrate antigens on neutrophil locomotion. *Infection and Immunity*. 1995;63:2632–44.

Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *Journal of Clinical Microbiology*. 1990;28:1642–4.

Eloubeidi MA, Luz LP, Crowe DR, Snowden C, Morgan DE, Arnoletti PJ. Bilateral adrenal gland enlargement secondary to histoplasmosis mimicking adrenal metastases: diagnosis with EUS-guided FNA. *Diagnostic Cytopathology*. 2009; 38:357-9.

Emmons CW. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Public Health Reports*. 1949;64: 892-6.

Fava S, Fava Netto C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. *Revista do Instituto da Medicina Tropical de São Paulo*. 1998;40:155-64.

Fry RD, Birnbaum EH, Lacey DL. Actinomyces as a cause of recurrent perianal fistula in the immunocompromised patient. *Surgery*. 1992;111:591-4.

Furuya K, Yasumori K, Takeo S, Sakino I, Uesugi N, Momosaki S, Muranaka T. Lung CT: Part 1, Mimickers of lung cancer--spectrum of CT findings with pathologic correlation. *AJR. American journal of roentgenology*. 2012;199(4):454-63.

Garcia RA, Jagirdar J. Colonic histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome mimicking carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2003;7:14-9.

Garner JP, Macdonald M, Kumar PK. Abdominal actinomycosis. *International Journal of Surgery*. 2007;5:441-8.

Gazzoni AF, Pegas KL, Severo LC. Técnicas histopatológicas no diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus* deficiente de cápsula: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:76-78.

Georgiadou SP, Sampsonas FL, Rice D, Granger JM, Swisher S, Kontoyiannis DP. Open-

lung biopsy in patients with undiagnosed lung lesions referred at a tertiary cancer center is safe and reveals noncancerous, noninfectious entities as the most common diagnoses.

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2013;32:101–5.

Ghimire P, Sah AK. Pulmonary cryptococcosis and tuberculoma mimicking primary and metastatic lung cancer in 18F-FDG PET/CT. *Nepal Medical College Journal: NMCJ*. 2011;13:142–3.

Golda N, Feldman M. Histoplasmosis clinically imitating cutaneous malignancy. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2008; 35:26-8.

Goodwin RA, Nickell JA, Des Prez RM. Mediastinal fibrosis complicating healed primary histoplasmosis and tuberculosis. *Medicine*. 1972;51:227–46.

Goodwin RA, Owens FT, Snell JD, Hubbard WW, Buchanan RD, Terry RT, Des Prez RM. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine*. 1976;55:413–52.

Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine*. 1980;59:1–33.

Goodwin RA, Snell JD. The enlarging histoplasmoma. Concept of a tumor-like phenomenon encompassing the tuberculoma and coccidioidoma. *The American Review of Respiratory Disease*. 1969;100:1–12.

Gravdahl DJ, Gardetto JS, Hurley JR, Tazelaar HD, Koontz PW, Leslie KO. Pulmonary histoplasmosis producing a spindle cell “pseudotumor”. *American Journal of Clinical Pathology*. 2011;136:410–5.

Hansell DM, Lynch DA, McAdams HP, Bankier AA. Infections of the Lung and Pleura. In

Hansell DM, Lynch DA, McAdams HP, Bankier AA, Imaging of Disease of the Chest. Elsevier. 2010 5th, p. 247–270.

Hot A, Maunoury C, Poiree S, Lanternier F, Viard JP, Loulergue P, Coignard H, et al. Diagnostic contribution of positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17:409–17.

Huang CJ, Huang TJ, Hsieh JS. Pseudo-colonic carcinoma caused by abdominal actinomycosis: report of two cases. *International Journal of Colorectal Disease*. 2004;19:283–6.

Iannotti CA, Hall GS, Procop GW, Tuohy MJ, Staugaitis SM, Weil RJ. Solitary *Nocardia farcinica* brain abscess in an immunocompetent adult mimicking metastatic brain tumor: rapid diagnosis by pyrosequencing and successful treatment. *Surgical Neurology*. 2009;72:74–9.

Igai H, Gotoh M, Yokomise H. Computed tomography (CT) and positron emission tomography with [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) images of pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;30:837–9.

Işık B, Aydın E, Sogutlu G, Ara C, Yilmaz S, Kirimlioglu V. Abdominal Actinomycosis Simulating Malignancy of the Right Colon. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005;50:1312–14.

Kadaria D, Archie DS, Sultanali I, Weiman DS, Freire AX, Zaman MK. Dual Time Point Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan in Evaluation of

Intrathoracic Lesions in an Area Endemic for Histoplasmosis and With High Prevalence of Sarcoidosis. The American Journal of the Medical Sciences. 2012;28. Disponível em: <http://journals.lww.com/amjmedsci/pages/articleviewer.aspx?year=9000&issue=00000&article=99135&type=abstract>.

Acesso em: 14 de maio de 2013.

Kagan E, Madden MB, Parsons CH. Successful treatment of a locally invasive cryptococcoma mimicking primary thyroid cancer with fluconazole. The American Journal of the Medical Sciences. 2010;340:173-5.

Kauffman CA, Bergman AG, Severance PJ, McClatchey KD. Detection of cryptococcal antigen. Comparison of two latex agglutination tests. American Journal of Clinical Pathology. 1981;75:106-9.

Kauffman CA. Histoplasmosis. Clin Chest Med. 2009;30:217-25.

Klein CJ, Dinapoli RP, Temesgen Z, Meyer FB. Central nervous system histoplasmosis mimicking a brain tumor: difficulties in diagnosis and treatment. Mayo Clinic proceedings. 1999;74:803-7.

Koshiyama M, Yoshida M, Fujii H, Nanno H, Hayashi M, Tauchi K, Kaji Y. Ovarian actinomycosis complicated by diabetes mellitus simulating an advanced ovarian carcinoma. European Journal Of Obstetrics Gynecology And Reproductive Biology. 1999;87:95-9.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. High prevalence of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in tropical and subtropical regions. Zentralblatt fur Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene. Series A, Medical Microbiology Infectious Disease, Virology, Parasitology. 1984;257:213-18.

Kwon-Chung KJ, Rhodes JC. Encapsulation and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infection and Immunity*. 1986;51:218–23.

Lacoste C, Escande M, Jammet P, Nos C. Breast Actinomyces neuii Abscess Simulating Primary Malignancy: A case diagnosed by Fine-Needle Aspiration. *Diagnostic Cytopathology*. 2009;37:311–12.

Laish I, Benjaminov O, Morgenstern S, Greif F, Ben-Ari Z. Abdominal actinomycosis masquerading as colon cancer in a liver transplant recipient. *Transplant infectious disease*. 2012;14:86–90.

Lee YK, Bae JM, Park YJ, Park SY, Jung SY. Pelvic actinomycosis with hydronephrosis and colon stricture simulating an advanced ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2008;19:154–6.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, Davies SF, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183:96–128.

Lin X, Heitman J. The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex. *Annual Review of Microbiology*. 2006;60:69–105.

Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology*. 2005;236:326–31.

Littman ML, Tsubura E. Effect of degree of encapsulation upon virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society

for Experimental Biology and Medicine. 1959;101:773–7.

Londero AT, Ramos CD. The status of histoplasmosis in Brazil. *Mycopathologia*. 1978;64:153–6.

Londero AT, Severo LC. The gamut progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 1981; 75: 65-74.

Mackie GC, Pohlen JM. Mediastinal Histoplasmosis: F-18 FDG PET and CT Findings Simulating Malignant Disease. *Clinical Nuclear Medicine*. 2005;30:2003–5.

Madhusudhan KS, Gamanagatti S, Seith A, Hari S. Pulmonary infections mimicking cancer: report of four cases. *Singapore Medical Journal*. 2007;48:327–31.

Margery J, Bonnichon A, Jeanbourquin D, Sane M, Dot J, Grassin F. Présentation pseudo-tumorale de l'histoplasmosse pulmonaire américaine. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2005;61:365-8.

Mave V, Mushatt D. A case of laryngeal histoplasmosis mimicking carcinoma with a review of the literature. *Journal of the Louisiana State Medical Society*. 2008;160:160–63.

McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Lesar M, Templeton PA, Moran CA. Thoracic mycoses from endemic fungi: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics a Review Publication of the Radiological Society of North America*. 1995;15: 255–270.

McCabe MP, Heck RK. Histoplasma osteomyelitis simulating giant-cell tumor of the distal part of the radius: a case report. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2010;92:708-14.

McGregor DK, Citron D, Shahab I. Cryptococcal infection of the larynx simulating

laryngeal carcinoma. *Southern Medical Journal*, 2003;96:74–7.

McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*. 1994;7:357–417.

Melato M, Gorji N. Primary intestinal cryptococcosis mimicking adenomatous polyp in an HIV-negative patient. *American Journal of Gastroenterology*. 1998;93:1592-3.

Menkü A, Kurtsoy A, Tucer B, Yildiz O, Akdemir H. *Nocardia* brain abscess mimicking brain tumour in immunocompetent patients: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochirurgica*. 2004;146:411–4.

Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, Richards MJ, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;20:611–6.

Mitsuoka S, Kanazawa H. Images in Thorax. An unique case of primary pulmonary cryptococcosis with extensive chest wall invasion. *Thorax*. 2005;60:86.

Moretti ML, Resende MR, Lazéra MDS, Colombo AL, Shikanai-Yasuda MA. Guidelines in cryptococcosis--2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:524–44.

[Morris AJ](#), [Byrne TC](#), [Madden JF](#), [Reller LB](#). Duration of incubation of fungal cultures. [J Clin Microbiol](#). 1996; 34:1583-85.

Mukhopadhyay S, Katzenstein ALA. Biopsy Findings in Acute Pulmonary Histoplasmosis. Unusual Histologic Features in 4 Cases Mimicking Lymphomatoid Granulomatosis.

Cultures. 2010;34:541–6.

Nakazato T, Mihara A, Sanada Y, Suzuki K, Aisa Y, Iwabuchi M, Kakimoto T. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia detected by FDG-PET. *Annals of Hematology*. 2010;89:839–40.

Nenoff P, Kellermann S, Borte G, Horn LC, Pönisch W, Winkler J, Hausteil UF. Pulmonary nocardiosis with cutaneous involvement mimicking a metastasizing lung carcinoma in a patient with chronic myelogenous leukaemia. *European Journal of Dermatology*. 2000;10:47–51

Nguyen BD. F-18 FDG PET/CT imaging of disseminated coccidioidomycosis. *Clinical Nuclear Medicine*. 2006;31:568–71.

Okamoto K, Hatakeyama S, Itoyama S, Nukui Y, Yoshino Y, Kitazawa T, Yotsuyanagi H, et al. *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa infection in man, Japan, 2007. *Emerging Infectious Diseases*. 2010;16:1155–7.

Ortiz Mera JI, Pereira Vega A, Ayerbe García R, Grávalos Guzmán J, Maldonado Pérez JA. A man with lung cancer and tuberculosis: a false positive by positron emission tomography and its clinical repercussions. *Archivos de Bronconeumología*. 2002;38:90–2.

Osborne BM. Granulomatous mastitis caused by histoplasma and mimicking inflammatory breast carcinoma. *Human Pathology*. 1989;20:47-52.

Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The Solitary Pulmonary Nodule. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348:2535–42.

Paphitou NI, Barnett BENJ. Solitary Parietal Lobe Histoplasma Mimicking a Brain

Tumor. *Scandinavian Journal of Infection Disease*. 2002;34:229-32.

Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2002;16: 837–74.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50:291–322.

Perko R, Messinger Y, Moertel C. Pseudometastasis secondary to histoplasmosis infection: false-positive PET/CT findings. *Pediatric Blood & Cancer*. 2010;54:621–3.

Queiroz-Telles F, Escuissato DI. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; 32: 764-74.

Restrepo A, Robledo M, Giraldo R, Hernández H, Sierra F, Gutiérrez F, *et al.* The Gamut of Paracoccidioidomycosis. *Am J Med*. 1976; 61: 33-42.

Restrepo A, Tobón AM. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Mandell GL; Bennett JE & Dolin, editors. *R Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. pp. 3357- 63.

Rippon JW. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. *Medical Mycology* 3th. Philadelphia: W.B.Sauunders Company, 1988.

Rolston KV, Rodriguez S, Dholakia N, Whimbey E, Raad I. Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. *Supportive Care in Cancer*. 1997;5:90–93.

Russo T. Agents of actinomycosis. In Mandell G, Benett J, & Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier,2005.p. 2924–34.

Salhab KF, Baram D, Bilfinger TV. Growing PET positive nodule in a patient with histoplasmosis: case report. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2006;1:23.

Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: Review of Clinical and Laboratory Experience. Journal of Clinical Microbiology. 2003;41:4497–4501.

Schweigert M, Dubecz A, Beron M, Ofner D, Stein HJ. Pulmonary infections imitating lung cancer: clinical presentation and therapeutical approach. Irish journal of medical science. 2013;182(1): 73–80.

Sellers B, Hall P, Cine-Gowdie S, Hays AL, Patel K, Lockhart SR, Franco-Paredes C. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen in the southeastern United States. The American Journal of the Medical Sciences. 2012;343:510–1.

Severo L, Oliveira FM. Micoses. In: Veronesi: Tratado de Infectologia São Paulo: Atheneu,2009. p. 1415–60.

Severo LC, Kaemmerer A, Camargo JJ, Porto NS. Actinomycotic intracavitary lung colonization. Mycopathologia. 1989;108:1–4.

Shah SA, Rangarajan V, Purandare NC, Arora AJ, Sharma AR, Viswanathan S. [18F]Fluorodeoxyglucose-avid adrenal masses due to histoplasmosis. Journal of Clinical Oncology. 2009;27:827–8.

Shersher DD, Hong E, Breard J, Warren WH, Liptay MJ. Anterior mediastinal mass

secondary to histoplasmosis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;93:9–10.

Sillero-Filho VJ, Souza ABM, Vaitsman RP, Morais RA, Coutinho PO, Lengruber R, Salame JM, et al. Cerebellar cryptococcoma simulating metastatic neoplasm. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2009;67:290–2.

Sorrell TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Medical Mycology*. 2001;39:155–68.

Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;21:28–34.

Springer DJ, Phadke S, Billmyre B, Heitman J. *Cryptococcus gattii*, no longer an accidental pathogen? *Current Fungal Infection Reports*. 2012;6:245–56.

Sullivan DC, Chapman SW. Bacteria that masquerade as fungi: actinomycosis/nocardia. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010;7:216–21.

Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Association of esophageal achalasia and pulmonary actinomycosis infection simulating bronchial neoplasm. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;118:199–200.

Talvalkar GV. Histoplasmosis simulating carcinoma: a report of three cases. *Indian Journal of Cancer*. 1972;9:149-53.

Taştepe AI, Ulaşan NG, Liman ST, Demircan S, Uzar A. Thoracic actinomycosis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1998;14:578–83.

Teixeira ANBD, Alves CLGF, Martins Filho EP, Mendes EMF, Nunes JT. Actinomicose pulmonar simulando tumor de Tobias-Pancoast. *Revista da Sociedade Brasileira de*

Medicina Tropical. 2011;44:260–262.

Thamban S, Khan R, Dawlatly B. Surgical management of chronic tubo-ovarian actinomycosis simulating malignancy: a case report. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;25:408.

Umeoka S, Koyama T, Saga T, Higashi T, Ito N, Kamoto T, Kotani H, et al. High 18F-fluorodeoxyglucose uptake in adrenal histoplasmosis; a case report. *European Radiology*. 2005;15:2483–6.

Unis G, Roesch EW, Severo LC. Acute pulmonary histoplasmosis in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005;31(1):52-9

Velagapudi R, Hsueh YP, Geunes-Boyer S, Wright JR, Heitman J. Spores as infectious propagules of *Cryptococcus neoformans*. *Infection and Immunity*. 2009;77:4345–55.

Wanke B, Londero AT. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Topley & Wilson's. *Microbiology and microbial infections*. 9th ed. Collier L, Balows A, Sussman N, editors. Vol 4. Medical Mycology. Ajello L, Hay R J (vol editors). London: Arnold; 1998. pp. 395-407

Weinberg GA, Kleiman MB, Grosfeld JL, Weber TR, Wheat LJ. Unusual manifestations of histoplasmosis in childhood. *Pediatrics*. 1983;72:99-105.

Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary Histoplasmosis Syndromes: Recognition, Diagnosis, and management. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;25:129–44.

Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infectious Disease Clinics of North America*.

2003;17:1–19.

Woods WG, Singher LJ, Krivit W, Nesbit ME. Histoplasmosis simulating lymphoma in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 1979;14:423–5.

Wright L, Bubb W, Davidson J, Santangelo R, Krockenberger M, Himmelreich U, Sorrell T. Metabolites released by *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and var. *gattii* differentially affect human neutrophil function. *Microbes and Infection*. 2002;4:1427–38.

Yamada SM, Nakai E, Toyonaga S, Nakabayashi H, Park KC, Shimizu K. A rapidly enlarging nocardial brain abscess mimicking malignant glioma. *Journal of Nippon Medical School*. 2005;72:308–11.

Yeung VHW, Wong QHY, Chao NSY, Leung MWY, Kwok WK. Thoracic actinomycosis in an adolescent mimicking chest wall tumor or pulmonary tuberculosis. *Pediatric Surgery International*. 2008;24:751–4.

Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2006;12:228–34.

Zeanah CH, Zusman J. Mediastinal and cervical histoplasmosis simulating malignancy. *American Journal of Diseases of Children*. 1979;133:47-9.

Zeidberg LD, Ajello L, Dillon A, Runyon LC. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *American Journal of Public Health and the Nations Health*. 1952;42:930–5.

Zinck SE, Leung AN, Frost M, Berry GJ, Müller NL. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2002;26:330–4.

9 Apêndice

9.1 Apêndice A – Ficha de colheita de dados dos pacientes incluídos no estudo

Instrumento para colheita de dados

Dados de identificação

Nome: Registro.....
 Data internação:..... Idade:..... Sexo: () M
 () F
 Hospital.....Nº caso:.....

Condições predisponentes

Diabete melito () Sim () Não () Não informado
 Insuficiência renal () Sim () Não () Não informado
 HIV () Sim () Não () Não informado
 Drogas injetáveis () Sim () Não () Não informado
 Neutropênico () Sim () Não () Não informado
 Sepses bacteriana () Sim () Não () Não informado
 Neoplasia Qual:.....
 Transplante Qual:..... Tempo:.....
 Outros: Qual:

Dados clínicos

Motivo internação:

Unidade internação () Clínica () Cirúrgica
 Cateter () venoso central () arterial
 NPT () Sim () Não () Não informado Nº de dias:.....
 Terapia intensiva () Sim () Não () Não informado
 Ventilação mecânica () Sim () Não () Não informado

Sítios de infecções:

Pulmão () Sim () Não

SNC Sim Não
 Rins Sim Não Local-.....
 Ossos Sim Não Local-.....
 Pele Sim Não Local-.....
 Glândulas Sim Não Local-.....

Outros:

Lesões disseminadas :.....

.....

Deterioração clínica sem outra explicação:..

.....

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:.....
 Sulfametoxazol/ Sim Não Não informado Há quanto tempo:.....
 Trimetropim
 Outros..

.....

Evolução

Alta hospitalar Data:.....Duração internação:

.....

Óbito Data:.....()

Complicações Qual(is):.....

10 Anexos – Artigos Publicados

10.1 Anexo A – Actinomicose no Rio Grande do Sul: A propósito de 59 casos, atualizando actinomicose, nocardiose e rodococose.

Artigo publicado no *Âmbito Hospitalar*, • Nov.Dez/2011.

Luiz Carlos Severo¹; Aline Gehlen Dall Bello²; Inajara Silveira dos Santos³; Cecília Bitencourt Severo⁴; Flávio de Mattos Oliveira⁵

1- Professor Associado (Nível III), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pesquisador 1B CNPq. CRM 7907/RS.

2- Doutoranda, Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, UFRGS; CRF 10748.

3- Mestre em Ciência Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS. Laboratório de Micologia

Dermatológica, Santa Casa-Complexo Hospitalar de Porto Alegre. CRB 4596-3D.

4- Bioquímica-Farmacêutica, CRF 9444; Doutora em Ciências Pneumológicas, UFRGS; Micologista, Laboratório de Micologia, Irmandade Santa Casa de Porto Alegre. CRF 9444.

5- Doutor em Ciências Pneumológicas, UFRGS; Micologista, Laboratório de Micologia, Irmandade Santa Casa de Porto Alegre.

Resumo

As doenças causadas por actinomicetos patógenos, aeróbios e anaeróbios facultativos, diferem consideravelmente no que diz respeito à sua etiologia, patogênese, apresentação clínica e epidemiologia. Analisar a distribuição etária, manifestações clínicas, doenças de base e condições associadas, achados radiológicos, microbiológicos, tratamento e evolução, são os objetivos deste estudo retrospectivo, executado num hospital de atendimento terciário em Porto Alegre, RS, Brasil, num período de 1978 a 2009. Foram incluídos 59 pacientes com actinomicetose. Actinomicose foi observada em 27 pacientes entre 8 e 65 anos, 22 do sexo masculino (81,5%). Doença oral (cárie dentária, a doença periodontal) esteve frequentemente associada, sendo procedimento odontológico o fator de risco mais importante. A apresentação clínica mais frequente foi actinomicose torácica em 24 casos, em dois facial e em um cérvico-facial e mediastinal; nocardiose foi observada em 27 pacientes, a idade variou entre 21 e 84 anos. A manifestação mais comum foi pneumonia cavitária, apresentado no paciente imunossuprimido, especialmente recebendo altas doses de corticoterapia; rodococose foi diagnosticada em 5 pacientes, com idade entre 22 e 69 anos. Três pacientes imunodeprimidos apresentaram infecção pulmonar pelo *Rhodococcus equi*. O caso do paciente com HIV/Aids foi fatal. Nossa experiência indica que a informação clínica associada a combinação das colorações de Gram e Ziehl-Neelsen são úteis no reconhecimento das infecções por actinomicetos. A actinomicetose deve ser sempre considerada em pacientes apresentando doença febril supurativa, radiografia de tórax anormal, com estado immune alterado causado por determinadas drogas, especialmente corticoterapia e condições associadas imunossupressoras (HIV/Aids).

Palavras-chaves: actinomicetoses, *Actinomyces*, actinomicose, *Nocardia*, nocardiose, *Rhodococcus*, rodococose.

Introdução

Embora mais de quarenta gêneros de actinomicetales já tenham sido descritos, apenas 18 são de importância clínica. Dentre eles estão os *Actinomyces*, *Nocardia*, *Rhodococcus* e *Streptomyces*, sendo os dois primeiros mais prevalentes. Actinomicose, nocardiose, rodococose e micetoma actinomicótico são as principais actinomicetoses humanas e que simulam infecções micóticas, especula-se que o número limitado de novos casos, apresentados na literatura médica, decorre do descaso na identificação desses agentes etiológicos em infecções que apresentam características clínicas semelhantes [43].

Actinomyces é uma bactéria filamentosa, Gram-positiva, não ácido resistente, anaeróbia, endógena em animais e homens, descrita por Israel e Ponjick, em 1878. Historicamente, as manifestações clínicas da actinomicose têm sido divididas em três síndromes clínicas principais: cervicofacial, torácica e abdominal. Na lesão cervicofacial observa-se tumefação endurecida ou abscesso, ocasionalmente fistulizado. O envolvimento torácico predomina na cortical dos lobos inferiores dos pulmões (88%) e na maioria dos casos (62%) esta acompanhada de derrame pleural. A propagação por contiguidade é altamente sugestivo, sendo a periostite embainhante em costelas circunjacentes à lesão pulmonar um achado patognomônico. A dor torácica é uma característica marcante da doença [28,58]. Actinomicose abdominal ocorre mais frequentemente após apendicite ou trauma na luz gastrointestinal, tendo como uma das manifestações, o abscesso hepático. Costuma ser indolente e seus principais sintomas são: febre, dor abdominal, anorexia, emagrecimento, náuseas e vômitos [48]. A doença disseminada é rara, sendo secundária à lesão de um destes três sítios primários [76].

Nocardia foi descrita por Edmond Nocard, que em 1888 descreveu o isolamento de actinomiceto aeróbico de farcinose do gado bovino (farcin du boeuf). A bactéria é

filamentosa, ramificada, Gram-positiva, parcialmente ácido-resistente, sendo patógenos intracelulares facultativos⁵⁸ (Figura 1). Na natureza tem vida livre no solo, com distribuição universal [43].

Recentemente aplicações de procedimentos taxonômicos modernos, tais como: avaliação fenotípica, caracterização molecular e métodos de taxonomia numérica, têm expandido nosso conhecimento sobre o gênero *Nocardia* [43,62]. A doença humana está frequentemente associada a *N. cyriacigeorgica* (*N. asteroides* tipo VI), *N. brasiliensis* stricto sensu, *N. farcinica* e *N. nova*; menos comumente *N. pseudobrasiliensis* e *N. otitidiscaviarum*; e raramente ou com prevalência não estabelecida *N. abscessus* (*N. asteroides* tipo I), *N. africana*, *N. brevicatena complexo*, *N. carnea*, *N. paucivorans*, *N. transvalensis* (*N. asteroides* tipo IV), *N. transvalensis* stricto sensu, *N. transvalensis* (nova taxonomia I), *N. transvalensis* (nova taxonomia II) e *N. veterana* [17,62].

A infecção ocorre principalmente por inalação de fragmentos dos filamentos bacterianos e a gravidade da doença depende da imunidade celular do hospedeiro. A nocardiose tem duas características particulares: habilidade de disseminação para qualquer sítio do corpo humano, especialmente sistema nervoso central e tendência a recidiva apesar de tratamento apropriado [36].

Por ser ubíqua no solo pode ter porta de entrada por traumatismo cutâneo. A nocardiose pulmonar ou disseminada, que afeta primariamente pacientes imunocomprometidos e a nocardiose cutânea primária, indivíduos hígidos, tendo como principal agente etiológico a *N. brasiliensis* stricto sensu, usualmente causando infecção linfocutânea, celulite, abscesso subcutâneo ou actinomicetoma [17].

Rhodococcus pertence a família *Nocardiform*, ordem *Actinomycetes*, que inclui a *Nocardia* e *Mycobacterium*. É uma bactéria bacilar pleomórfica (coco/bacilo) Gram-

positiva, ácido resistente, aeróbica [16,29]. O *R. equi* (outrora, *Corynebacterium equi*) é a espécie mais comumente isolada dessas infecções. Identificado pela primeira vez como patógeno em 1923, quando foi isolado de pulmões de potro com broncopneumonia. O primeiro caso humano, também isolado de infecção pulmonar, foi relatado em 1967. A incidência de rodococose aumentou abruptamente na década de 80, em consequência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O principal fator de risco na infecção humana é a alteração na imunidade celular [43].

A infecção tem como fator ocupacional o contato com o solo contaminado com fezes de herbívoros, principal fonte do microrganismo tanto para o homem quanto para animais. A via mais comum de aquisição da infecção é por inalação, seguido por trauma [54,86]. A pneumonia necrosante progride com a formação de cavidades de paredes espessas que podem conter nível líquido hidroaéreo ou derrame pleural associado. Abscesso pulmonar corresponde a principal manifestação clínica. O diagnóstico pode ser feito pelo isolamento em cultivo da bactéria a partir do escarro, líquido pleural e biópsias. O tratamento deve incluir antibióticos que concentrem em macrófagos, tais como eritromicina, azitromicina, fluorquinolonas, clindamicinas, sulfametoxazol + trimetoprim (SMT+TMP) ou rifampicina. As recidivas são comuns e a mortalidade é em torno de 20%, sendo maior de 50% em pacientes com a síndrome da imunodeficiência humana (HIV/Aids) [90].

Sem levar em conta certas similaridades flagrantes entre as infecções causadas pelos microrganismos da ordem actinomicetales, mesmo com a próxima semelhança micromorfológica e tintorial entre os agentes etiológicos, elas devem ser tratados separadamente, tendo como diagnóstico diferencial a tuberculose (Tabela 1).

No Brasil, em revisão entre 1946 a 1960, não foram encontrados relatos de

actinomicetose [37]. A maior série de casos encontra-se no Rio Grande do Sul. O presente estudo é justificado devido a raridade com que a actinomicose, nocardiose e rodococose foram descritas em nosso meio; e a confusão dessas doenças com tuberculose, empiema e neoplasia ocasionam um diagnóstico tardio.

Este estudo é observacional, retrospectivo, para a caracterização das actinomicetoses. A população do estudo compreende todos os casos de actinomicetoses diagnosticados e pertencentes à casuística do Laboratório de Micologia do Hospital Santa Casa – Complexo hospitalar, de atendimento terciário em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, no período de 1978 a 2009.

Resultados

Foram observados em 27 pacientes com actinomicose, o predomínio do sexo masculino (12/27) e a apresentação clínica mais frequente foi actinomicose torácica associada a doenças orais; nocardiose, com 27 pacientes, predominou em adultos do sexo masculino e a pneumonia cavitária foi a apresentação mais comum; rodococose, com 5 casos, predomínio do sexo masculino e o principal agente isolado foi *R. equi*. Todos os resultados encontrados estão sumarizados nas tabelas 2, 3, 4, 5, 6.

Discussão

Tem sido habitual estudar as infecções causadas por *Actinomyces* e *Nocardia* (actinomicose, nocardiose, respectivamente) em micologia médica, apesar de serem bactérias filamentosas. Incluiremos infecções por *Rhodococcus*, rodococose e botriomicose, devido à frequência com que vem sendo descrita. Utilizando para essas infecções o epíteto geral actinomicetoses.

A principal entidade clínica que simula uma micose é o grupo dos actinomicetos do gênero *Actinomyces* que, por se apresentarem como microcolônias (grãos) formadas por

filamentos dispostos de forma radiada (Figura 2), recebe o nome de actinomicose.

A documentação etiológica pode acarretar dificuldade, já que: é necessário colheita do espécime clínico por medidas invasivas, o microrganismo pode apresentar-se sob a forma de grãos esparsos pelo material, há necessidade de anaerobiose para o isolamento em cultivo e seu crescimento é lento [55].

Na presente série, foi relatado em 1979 um caso de actinomicose torácica e dois anos depois foi publicada uma série de 11 casos comentando os aspectos diagnósticos e suas características clínico-radiológicas [53,67]. Na literatura, o maior número de relatos correspondeu a actinomicose torácica com 12 casos, tanto na forma clássica [24,27,31,57,60,87] como na forma de colonização intracavitária por actinomiceto [22]; abdominal com 6 casos [25,79]; canaliculite com 5 casos [8]; com 3 casos cada a apresentação foi simulando neoplasia [11,85,88]; apresentação cervicofacial em 3 casos [13,19]; actinomicose mamária em 3 relatos [5,49,80]; disseminada em 3 casos de autópsia [88]; abscessos cerebrais em 2 casos [59,82]; e por último com um caso de cada, lesões de esôfago [88], laringe [46] e tonsilas [26].

Em nosso estudo, a actinomicose torácica (24/27; 74,1%) foi a principal manifestação clínica (Figuras 2 e 3) em virtude da relação direta do laboratório com o hospital especializado em pneumologia, o que explica a raridade da apresentação cervicofacial e a ausência da doença abdominal.

É importante salientar que ao lado de actinomicose clássica com formação de microcolônias (grãos), o *Actinomyces* pode formar macrocolônias (bola actinomicótica) que simula bola fúngica [22, 68,70] (Figura 5).

A penicilina G é a droga de escolha, seguida de amoxicilina via oral. Para pacientes alérgicos à penicilina utiliza-se eritromicina, doxiciclina e clindamicina com bons

resultados. Na literatura, o tempo ideal de tratamento não foi determinado, mas na nossa casuística foi de 6 a 12 meses, frequentemente associados à exérese cirúrgica de abscessos, fibrose, trajetos fistulosos e macrocolônias intracavitárias [30, 33, 42,77].

A nocardiose predomina em adultos do sexo masculino; na presente série 16/27 eram homens (59,2%) e 11/27 mulheres (40,7%), com idade entre 21 e 84 anos (média de 51,8 anos). Como regra, os pacientes eram imunodeprimidos, frequentemente recebendo corticoterapia em altas doses (44%), transplantados (18,5%) ou apresentavam HIV/Aids (7,4%), o que é corroborado pela literatura [7,10,35,73,84,91]. A infecção pulmonar se dissemina na metade dos casos, principalmente quando o agente etiológico for *N. farcinica* [69,89], conforme ocorreu em um dos casos da presente série. Os locais mais comuns de disseminação, em ordem de frequência, são: cérebro, pele, rim, fígado, baço e articulações; manifestando-se como abscessos [7]. Observamos pneumonia subaguda clinicamente inespecífica entre uma há várias semanas, tendo recebido vários ciclos de antibioticoterapia, apresentando remissão e recidivas, o que dificultou o reconhecimento clínico. Os principais sintomas foram febre (48,1%), tosse (48,1%) e expectoração purulenta (37%), conforme têm sido observado na literatura [35].

A nocardiose sistêmica é causada frequentemente por “*N. asteroides*”, enquanto que as manifestações dermatológicas (actinomicetoma, linfocutânea, abscesso e celulite) são por *N. brasiliensis stricto sensu*. *N. transvalensis* tem sido descrita como causa de actinomicetoma, ar trite, ceralite, infecção linfocutânea e infecção disseminada no paciente imunodeprimido. *N. farcinica* tem ocasionado predominantemente lesão pulmonar, bacteremia e abscesso cerebral [112,35,47,64,69].

Na primeira fase do trabalho foram identificados 7 casos como “*N. asteroides*” e 1 como complexo *N. brasiliensis*; pela taxonomia atual: 2 *N. farcinica*, 1 *N. abscessus*, 1 *N.*

pseudobrasiliensis e 1 *N. Cyaciorgica* (descrita recentemente como *N. Cyriacigorci*) [92].

Na literatura, a apresentação clínica mais relatada foi a cutânea com 25 casos, actinomicetoma [18,20,38,39,61,74], cutânea [40,41] e linfocutânea [1]. Nocardiose pulmonar com 5 casos em paciente com HIV/Aids [2,3,14,63]. Um caso de peritonite em paciente com diálise peritoneal [40]. Um caso de infecção osteoarticular [51] e outro de esclerite [83]. Estudo de autópsia em paciente transplantado renal, entre 1968 e 1991, evidenciou 11/102 (11%) casos de nocardiose [56]. É relatado caso de abscesso cerebral em paciente usando terapia imunossupressora [4].

A *N. pseudobrasiliensis* está sendo documentada pela segunda vez no Brasil [15]. Por outro lado, *N. farcinica* também tem caso adicional ao já publicado, agora em paciente submetido a transplante cardíaco. Por fim, *N. cyaciorgica* é um achado inédito no Brasil, devido à nova taxonomia molecular.

O tratamento de escolha é a associação medicamentosa de SUL+TRI. Os pacientes devem ser acompanhados por, no mínimo, seis meses. *N. farcinica* é a mais resistente aos antibióticos [43].

Infecções por *Rhodococcus sp.* é uma raridade. Na presente casuística tivemos 3 casos de infecção pulmonar e 2 de infecção subcutânea, em pacientes imunodeprimidos e imunocompetentes, respectivamente, conforme já observado na literatura [32,65,81,86]. Os principais agentes etiológicos são *R. equi*, *R. rhodochrous*, *R. fascians* e *R. erythropolis*, considerados como patógenos emergentes [15,78].

A infecção subcutânea por *Rhodococcus* foi publicada pela primeira vez na América Latina, como novo agente de actinomicetoma [72]. Em 2001, foram publicados os dois primeiros casos brasileiros de rodococose pulmonar [71]. Esporadicamente tem sido

relatados casos clínicos, especialmente em pacientes com HIV/Aids, associado à malacoplaquia [6,21], pneumonia [44,45], abscesso hepático em paciente imunocompetente⁵⁰ e bacteremia⁶⁶. Recentemente, foi realizada pesquisa de *R. equi* em escarro de 546 pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar, tendo sido encontrado 51 casos (9%), a maioria homens entre 31-50 anos de idade [75].

No presente estudo, foi documentado o segundo caso de botriomicose (Figura 6), sendo que o primeiro tinha sido publicado, equivocadamente, como actinomicetoma [72], por sua próxima taxonomia com *Nocardia*. Entretanto, Kwon- -Chung & Bennett em 1992 [34], alegando estar mais próximo de bactérias de actinomicetos preferiram enquadrá-lo como botriomicose. A observação é pertinente, uma vez que na forma tecidual apresenta-se como *coco-bacilo* [9,52]. De qualquer maneira, estes são os únicos casos de botrimocose por *Rhodococcus*, que usualmente são causados por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginos* [23].

A sensibilidade do *Rhodococcus spp.* aos antimicrobianos é variável: alta aos aminoglicosídeos, eritromicina, rifampicina (a combinação destes três é antagônica), vancomicina, ciprofloxacina e imipenem; variável à associação sulfametoxazol e trimetoprim; resistente às cefalosporinas [43]. É recomendável que a escolha do antimicrobiano seja baseada em teste de sensibilidade e que a droga tenha administração parenteral prolongada.

Em casos de empiema e grandes cavidades pulmonares há necessidade de intervenção cirúrgica, para a retirada de tecido necrótico [81]. Actinomicose, nocardiose e rodococose são infecções pouco abordadas no Brasil quando comparadas a literatura estrangeira. No Rio Grande do Sul, onde se encontra a maior série de casos no Brasil, identificamos 59 pacientes com actinomicetoses. Com a crescente população de

hospedeiros imunocomprometidos, uma melhor compreensão dessas infecções promove um diagnóstico precoce, tornando perspicaz o rápido tratamento.

Referencias

1. Accioly Filho JW, Magalhães VT, Candau FAI, Oliveira JC, Mendonça IRSM, Azulay RD. Nocardiose linfocutânea. *An Bras Dermatol.* 1993; 68: 391-394.
2. Aidê M, Lorenco SS, Marchiori E, Zanetti G, Mondino JJ. Nocardiose pulmonar em portador de doença pulmonar obstrutiva crônica e bronquiectasias. *J Bras Pneumol.* 2008; 34:985-988.
3. Baldi BG, Santana ANC, Takagaki TY. Nocardiose pulmonar e cutânea em paciente usuário de corticosteroide. *J Bras Pneumol.* 2006;32:592-595.
4. Barata CH, Oliveira DAG, Colombo AL, Pereira CAP. Abscesso cerebral por *Nocardia* sp. em pacientes imunossuprimido. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 33:609-612.
5. Barros N, Issa FKK, Barros ACSD, D'Ávila MSD, Nisida AC, Chammas MC et al. Imaging of primary actinomycosis of the breast. *AJR.* 2000;174:1784-1786.
6. Basílio-de-Oliveira CA, Valle HA, Guimarães CA, Moreira VG. Infecção por *Rhodococcus equi* associada à malacoplaquia em paciente HIV positivo: relato de caso e revisão da literatura. *Pulmão RJ.* 2005;14:162-169.
7. Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7:213-264.
8. Benchimol ML, Couto Jr AS, Pereira CFA, Melo AC, Barbosa RS. Canaliculite. Relato de casos e conduta. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65:471-473.
9. Bersoff-Matcha SJ, Roper CC, Liapis H, Little JR. Pulmonary botryomycosis: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1998;26:620-624.
10. Biscione F, Cecchini D, Ambrosioni JB, Bianchi M, Corti M, Benetucci J. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:419-423.
11. Bittencourt JAF, Andreis EL, Lima EL, Dorn DE, Muller V. Actinomycosis simulating malignant large bowel obstruction. *Braz J Infect Dis.* 2004;8:186-189.

12. Boiron P, Provost F, Chevrier G, Dupont B. Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:709-714:
13. Bononi F, Iazzetti AV, Silva NS. Pediatric cervicofacial actinomycosis-case report and review of the literature. *J Pediatr*. 2001;77:52-54.
14. Brasileiro RM, Pinho ACCA, Medeiros CS, Ferri F, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, et al. Nocardiose pulmonar em paciente usuário crônico de corticóides. *Rev Soc Br Med Trop*. 2007;40:585-587.
15. Brown JM, McNeil MM, Desmond EP. *Nocardia, rhodococcus, gordona, actinomadura, streptomyces. streptomyces, and other actinomycetes of medical importance*. In: Murray PR, Baron E, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds.). *Manual of Clinical Microbiology* (7th ed). Washington, DC: ASM Press, 1999: 370-398.
16. Brown BA, Lopes JO, Wilson RW, Costa JM, Vargas AC, Alves SH et al. Disseminated *Nocardia pseudobrasiliensis* infection in a patient with AIDS in Brazil. *Clin Infect*. 1999;28:144-145.
17. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace Jr RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:259-282.
18. Bulian Jr AC, Sena A-Z, Loiola ALP, Avelar JGL, Mattedi MGS, Vitória LC. Micetoma podálico por *Nocardia brasiliensis*: relato de caso. *An bras Dermatol Rio de Janeiro*. 1995;70:447-449.
19. Carneiro GGVS, Barros AC, Fracassi LD, Sarmiento VA, Farias JG. Actinomicose cervicofacial: relato de caso clínico. *Rev Cir Traumat Buco-Maxilo-Fac*. 2010;10:21-26.
20. Castro LGM, Belda Jr W, Salebian A, Cucé LC. Mycetoma: a retrospective study of 41 cases seen in São Paulo, Brazil, from 1978 to 1989. *Mycoses*. 1992;36: 89-95.
21. Caterino-de-Araujo A, De Los Santos-Fortuna E, Zandoná-Meleiro MC, Calore EE,

- Perez Calore NM. Detection of the 20-kDa virulence-associated antigen of *Rhodococcus equi* in malakoplakia-like lesion in pleural tissue obtained from an AIDS patient. *Pathol Res Pract*. 2000;196:321-327
22. Coelho Filho JC. Pulmonary cavities colonized by actinomycetes: report of six cases. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1990;32:63-66.
23. Connor DH, Chandler FW. *Pathology of infectious diseases*. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut; 1997.
24. Cunha DL, Tessarollo B, Soares Jr MF et al. Dor torácica e tumoração cutânea em criança de 9 anos de idade. *Pulmão RJ*. 2006;15:291-292.
25. Duellberg SH, Ferreira JFM, Mendes IA, Corsi PR, Frimm CE, Fava J- Actinomicose abdominal: análise de cinco casos e revisão da literatura. *Rev bras Colo-Proct*. 1989;9:67-71.
26. Endo LH, Trevisan MAS, Horna LS. Actinomicose das amígdalas palatinas. Valor do exame histopatológico de rotina. *Rev Bras Otorrinol*. 1981;47:122-126.
27. Fatureto MC, Oliveira PF, Almeida COR, Fernandes LHG. Actinomicose pulmonar com envolvimento da parede torácica. *Rev Soc Br Med Trop*. 2007;40:82-85.
28. Focaccia R. 2009. Veronesi: Tratado de infectologia. 4ed. São Paulo: Atheneu.
29. Goodfellow M, Alderson G. The actinomycetegenus *Rhodococcus*: a home for the “rhodochrous” complex. *J Gen Microbiol*. 1977;100:92-122.
30. Harris LF, Kakani PR, Selah CE. Actinomycosis. Surgical aspects. *Am Surg*. 1985;51:262-264.
31. Hochhegger B, Haygert CJP, Antunes PSP, Gazzoni F, Andrade RGF, Orige S. Achados radiográficos na actinomicose pulmonar: a propósito de um caso clínico. *Rev Imagem*. 2007;29:13-18.

32. Johnson DH, Cunha BA. Rhodococcus equii pneumonia. *Sem Res Infect.* 1997;12:57-60.
33. Kim TS, Han J, Koh W-J, Choi JC, Chung MJ, Lee JH et al. Thoracic actinomycosis CT features with histopathologic correlation. *AJR.* 2006;186:225.
34. Kwon-Chung KJ, Bennet JE. *Medical Mycology.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
35. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis. Clinical and microbiological aspects. *Medicine.* 2004;83:300-313.
36. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis.* 1996;22:891-905.
37. Londero AT. O sulfasoxazol no tratamento dos micetomas por *Nocardia brasiliensis.* *Hospital.* 1962 ; 62:237-239
38. Londero AT, Fischman O, Ramos C. A critical review of medical mycology in Brazil 1946-1960. A critical review of medical mycology in Brazil 1946-1960. *Mycopathol Mycol Appl.* 1962; 28:293-316.
39. Londero AT, Ramos CD, Matte SW. Micetomas actinomicóticos no Rio Grande do Sul - Relato de quatro casos. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1986;81:73-77.
40. Lopes JO, Alves SH, Benevenga JP, Salla A, Tatsch I. *Nocardia asteroides* peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1993;35:377-379.
41. Lopes JO, Silva CB, Kmohan C, Oliveira LTO, Dal Forno NLF, Pereira CCS. Acute primary cutaneous *Nocardia asteroides* infection in a patient with systemic lupus erythematosus. Case report. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1995; 37:547-550.
42. Mabeza GF, MacFarlane J. Pulmonary actinomycosis *Eur Respir J.* 2003;21:545-551.
43. Mandell GL, Bennett JE & Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA; 2010.
44. Marchiori E, Müller NL, de Mendonça RG, Capone D, Souza AS Jr, Escuissato DL et

- al. *Rhodococcus equi* pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. *Br J Radiol.* 2005;78:783-786.
45. Marchiori E, de Mendonça RG, Capone D, de Cerqueira EM, Souza Jr AS, Zanetti G et al. *Rhodococcus equi* infection in acquired immunodeficiency syndrome. Computed tomography aspects. *J Bras Pneumol.* 2006 ;32:405-409.
46. Menezes MC, Tornin OS, Botelho RA, Brito Jr JP, Ortelho DK, Torres LR. Actinomicose laríngea: relato de caso. *radio Bras.* 2006;39:309-311.
47. Miksits K, Stoltenburg G, Neumayer HH, Spiegel H, Schaal KP, Cervós-Navarro J et al. Disseminated infection of the central nervous system caused by *Nocardia farcinica*. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6:209-214.
48. Miyamoto MI, Fang FC. Pyogenic liver abscess involving *Actinomyces*: Case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993;16:303-309.
49. Mottola Jr J, Castanheira CP, Ribeiro H, Laginha FM, Marques JA. Actinomicose da mama em gestante. *RGOB.* 2001;23:605-607.
50. Napoleão F, Damasco PV, Camello TCF, Vale MD, Andrade AFB, Hirata Jr R et al. Pyogenic liver abscess due to *Rhodococcus equi* in an immunocompetent host. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1002-1004.
51. Pedro RJ, Lacaz CS, Porto E, Melo NT, Morelli AS, Ulson CM, Nowakowski AV. Infecção osteoarticular por *Nocardia brasiliensis* em paciente adético. Registro de uma observação. *An Bras Dermatol.* 1993;68:247-249.
52. Picou K, Batres E, Jarratt M. Botriomycosis. A bacterial cause of mycetoma. *Arch Dermatol.* 1979;115:609-610.
53. Porto NS, Severo LC, Londero AT, Oliveira MEM, Picon PD. Actinomicose pulmonar: estudo de onze casos observados no Rio Grande do Sul. *Rev AMRIGS.* 1981;25:110-7.
54. Prescott JF. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clin Microbiol Rev.*

1991;4:20-34.

55. Pulverer G, Schutt-Gerowitt H, Schaal KP. Human cervicofacial actinomycoses: microbiological data for 1997 cases. *Clin Infect Dis*. 2003;37:490-497.

56. Reis MA, Costa RS, Ferraz AS. Causes of death in renal transplant recipients: a study of 102 autopsies from 1968 to 1991. *J R Soc Med*. 1995;88:24-7.

57. Ribeiro FM, Coelho PAC, Almeida ACO, Escaleira ER, Freire MM, Ribeiro FCV et al. Actinomicose torácica: relato de caso. *Pulmão RJ*. 2005;14:170-172.

58. Rippon JW. 3Th e. *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. W.B.Saunders Company, Philadelphia, PA; 1988.

59. Santos Jr EA, Pittella JEH. Actinomicose cerebral. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:689-694.

60. Santos JWA, Zambenedetti RM, Mann KC, Cibin LFX. Thoracic actinomycosis. report of a patient with advanced-stage disease. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:157-159.

61. Saraça GD, Towersey L, Hay RJ, Londero AT, Martins Ede C, Amora AT et al. Mycetoma by *Nocardia asteroides*: a 9 year follow-up. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1993;35:199-204.

TABELA I. TUBERCULOSE E ACTINOMICETOSSES: DIFERENÇAS MICROMORFOLÓGICAS E TINTORIAIS				
Diferenças	Tuberculose	Nocardiose	Rodococose	Actinomicose
Morfológicas				
Cocos	—	—	+	—
Bacilos	+	+	+	—
Filamentos	—		—	+
Grânulos	—	—	—	+
Histoquímicas				
Gram	N	+	+	+
Ácido-resistência	+	V	V	—
Grocott	+	+	+	+
Reação tecidual				
Granuloma	+	—	+	—
Abscesso	—	+	+	+

N = neutra; V = variável; (+) = positiva; (—) = negativa

TABELA 2: ACHADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DE 27 CASOS DE ACTINOMICOSE

Características	Número (%) ou [média]
Sexo	
Masculino	22 (81,5)
Feminino	05 (18,5)
Idade [anos]	8-65 [39,9]
Higiene oral	
Dente séptico	20 (74,1)
Dente normal	05 (18,5)
Desconhecido	02 (7,4)
Condições associadas/ predisponentes	
Tuberculose curada	2 (7,4)
DPOC	1 (3,7)
Diabete	3 (11,1)
Tabagismo atual	1 (3,7)
Cardiopatía	1 (3,7)
Gravidez	1 (3,7)
Sinais/sintomas	
Tosse	15 (55,5)
Dor torácica	12 (44,4)
Febre	12(44,4)
Escarro purulento	10 (37)
Tumefação	9 (33,3)
com fístulaa	7 (26,0)
sem fístula	2 (7,4)
Dispneia	6 (22,2)
Anorexia	5 (18,5)
Hemoptise	5 (18,5)
Hipocratismo digital	4 (14,6)
Outrosb	7 (26,0)
Apresentação clínica	
Pulmonar	24 (86,6)
Facial	2 (7,4)
Cervicofacial e mediastinal	1 (3,7)

^a tórax, 3; face, 1; cervical, 2; esofágica, 1.

^b sudorese noturna, 2; dor cervical, 2; cefaleia, 1; otorreia, 1; disfagia, 1.

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica.

TABELA 3: ACHADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS E RADIOLÓGICOS DOS 27 PACIENTES COM ACTINOMICOMICOSES

Imagem	Número 27 (%)
Pulmonar	
Consolidação	19/24 (79,2)
Cavidades	14/24 (58,3)
Retração atelectásica	6 /24(25,0)
Espessamento pleural	5 /24(18,5)
Derrame pleural	4/24 (21,0)
Desconhecido	3/24 (12,5)
Cervico-facial	
Fístula	1/2 (50,0)
Opacificação do ouvido médio	1/2 (50,0)
Cervico-facial e mediastinal	1 /27(3,7)

TABELA 4.: ACHADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS CASOS DE NOCARDIOSE	
Características	Número (%) ou [média]
Sexo	
Masculino	16 (59,2)
Feminino	011 (40,7)
Idade [anos] Condições associadas/ predisponentes	
Transplante	5 (18,5)
DPOC	6 (22,2)
Diabete	2 (7,4)
Neoplasia	5 (18,5)
Tabagismo atual	4 (14,8)
Corticoterapia	12 (44,4)
Radio/quimioterapia	7 (26)
HIV/Aids	2 (7,4)
Outrasa	7 (26)
Nenhuma	1 (3,7)
Sinais/sintomas	
Tosse	13 (48,1)
Dor torácica	5 (18,5)
Febre	13 (48,1)
Escarro purulento	10 (37)
Dispneia	5 (18,5)
Emagrecimento	5 (18,5)
Hemoptise	4 (14,8)
Outros ^b	4 (14,8)
Exame de imagem (tórax n=20)	
Consolidação	8 (40)
Cavidade	5 (25)
Nódulos	6 (30)
Apresentação clínica	
Pulmonar	17 (63)
Sistêmica	8 (29,6)
Micetoma actinomicótico	2 (7,4)

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV/Aids - vírus da imunodeficiência humana/ síndrome da imunodeficiência adquirida
^a Lúpus eritematoso sistêmico 1, Poliomiosite 2, hepatite 2, labectomia 2.
^b Ictericia 1, varíola 2, sudrose 1.

TABELA 5 - NOCARDIOSE: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS, DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS			
Caso Idade/ Sexo	Espécime clínico	Achado microbiológico	Tratamento; evolução
1 39/M	Escarro, punção pulmonar	N. asteroides	SMT+TMP, ciclosporina; Alta
2 46/F	Escarro, punção pulmonar	N. asteroides	SMT+ TMP; Óbito
3 49/F	Escarro	Nocardia sp	SMT+ TMP; Óbito
4 21/F	Líquido pleural	N. asteroides	SMT + TMP; Alta
5 57/F	Escarro, pus linfonodo axilar direito	Nocardia sp	SMT + TMP; Óbito
6 46/F	Escarro	Nocardia sp	SMT + TMP; Alta
7 71/M	Aspirado transtraqueal	N. asteroides	SMT + TMP; Óbito
8 34/F	Escarro	Nocardia sp	SMT+ TMP; Óbito
9 46/M	Biópsia pulmonar	Nocardia sp	SMT+TMP, penicilina G; Óbito
10 45/M	Líquido pleural	Nocardia sp	Pleurostomia, SMT+TMP, vancomicina; Alta
11 42/M	Pus de abscesso na região inguinal	Nocardia sp	SMT + TMP; Alta
12 25/M	Punção pulmonar	Nocardia sp	SMT + TMP; Alta
13 71/M	Escarro	N. asteroides	SMT+TMP; Óbito
14 30/M	Líquido pleural	N. asteroides	SMT+TMP; Alta
15 58/M	Punção pulmonar	Nocardia sp	Sem tratamento; Óbito
16 44/F	Pus de fístula abdominal	Nocardia sp	Imipenen, vancomicina; Óbito
17 50/F	Escarro	N. abscessus (N. asteroides stricto sensu tipo I)	SMT+ TMP; Alta
18 55/F	ND	Nocardia sp	SMT+TMP, cefuroxima, gentamicina; Óbito
19 75/M	Punção de abscesso na tireoide	N. farcinica (N. asteroides stricto sensu tipo V)	SMT+TMP; Óbito
20 56/M	Pus de membro inferior direito	N. asteroides	Penicilina oxacilina; Óbito
21 ND/M	Pus de fístula do pé esquerdo	N. brasiliensis	ND

Continuação

22 84/F	Escarro e punção pulmonar	<i>N. pseudobrasiliensis</i>	SMT + TMP; Alta
23 62/M	Punção pulmonar	<i>N. farcinica</i> (<i>N. asteroides stricto sensu</i> tipo V)	SMT + TMP; Óbito
24 ND /M	Hemocultivo	<i>Nocardia</i> sp	ND
25 58/M	Abscesso cerebral	<i>Nocardia</i> sp	SMT + TMP; Alta
26 54/M	Tábagista e pneumectomia	<i>Nocardia</i> sp	ND
27 77/F	Secreção de cavidade pulmonar	<i>N. cyriacigeorgica</i> (<i>N. asteroides stricto sensu</i> tipo IV)	Ressecção cirúrgica; Alta

SMT+TMP, sulfametoxazol+trimetoprim; ND, não disponível.

TABELA 6: ACHADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS CASOS DE RODOCOCOSE						
Caso Idade/sexo	Sítio	Condição predisponente/ associada	Sintomas	Apresentação clínica	Cultivo	Tratamento; evolução
1 62/M	Perna e pé esquerdo	Traumatismo cutâneo	Dor local	Botriomicose: tumoração com múltiplas fistulas drenando pus	<i>Rhodococcus</i> sp	SUL+TRI; alta
2 42/M	Pé esquerdo	Traumatismo cutâneo	Dor local	Botriomicose: tumoração com múltiplas fistulas drenando pus	<i>Rhodococcus</i> sp	SUL+TRI; alta
3/ 33M	Pulmão	HIV/Aids	Febre, tosse, expectoração purulenta, diarreia, náusea, emagrecimento	Cavidade necrótica, paredes espessas e irregulares no lobo superior do pulmão direito, com disseminação brônquica	<i>R. equi</i>	Rifampicina, isoniazida e pirazinamida; óbito
4 22/F	Pulmão	Síndrome de Goodpasture, insuficiência renal crônica, corticoterapia	Febre, tosse, escarro hemático, mialgias, sudorese noturna, fadiga	Lesão nodular escavada em lobo superior direito, com disseminação brônquica	<i>R. equi</i>	SUL+TRI; alta
5 69/M	Pulmão	Neoplasia de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica corticoterapia	Astenia, emagrecimento	Massa escavada em lobo inferior direito, nódulos esparsos	<i>R. equi</i>	Azitromicina; Alta

*Coco-bacilo gram positivo e ácido resistente; SUL+TRI, sulfametoxazol/trimetoprim; HIV/Aids, vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida

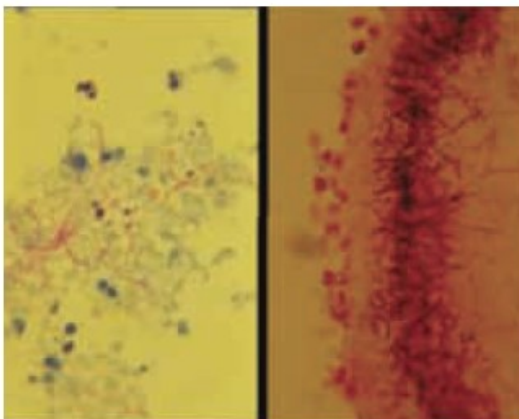


Figura 1 - Filamentos delgados de Nocardiose: (A) ácido resistente na coloração de Ziehl-Neelsen; (B) Gram-positivos na coloração de Gram.

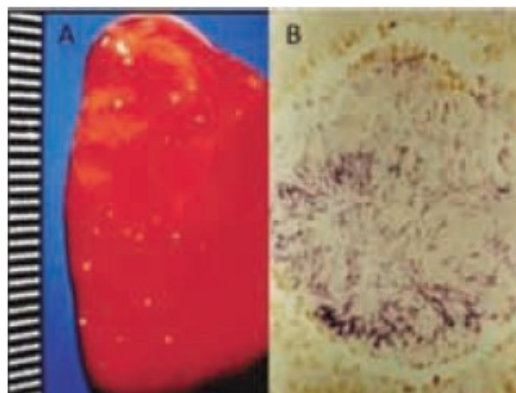


Figura 2 - Actinomycose: (a) grãos amarelos observados a olho nu no líquido pleural sanguinolento; (b) microscopia mostrando os filamentos gram-positivos.

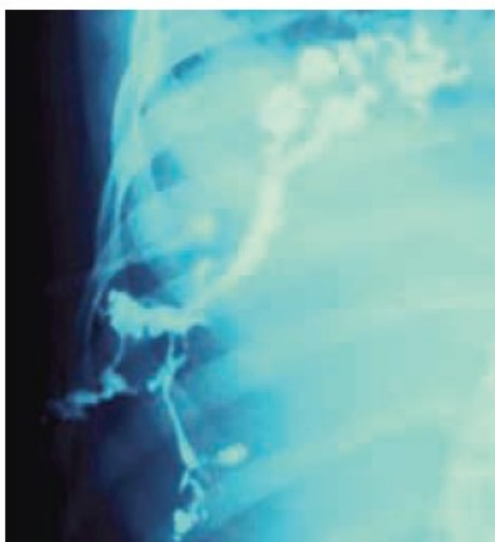


Figura 3 - Actinomycose: fistulografia.

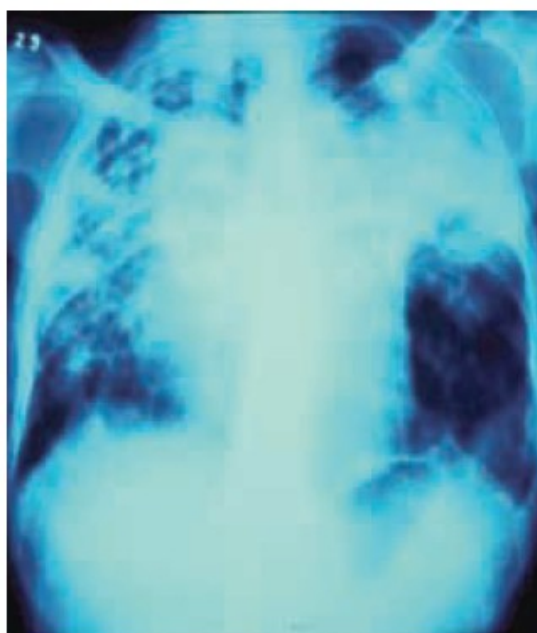


Figura 4 - Actinomycose: consolidação e múltiplas cavidades necróticas em ambos os pulmões.

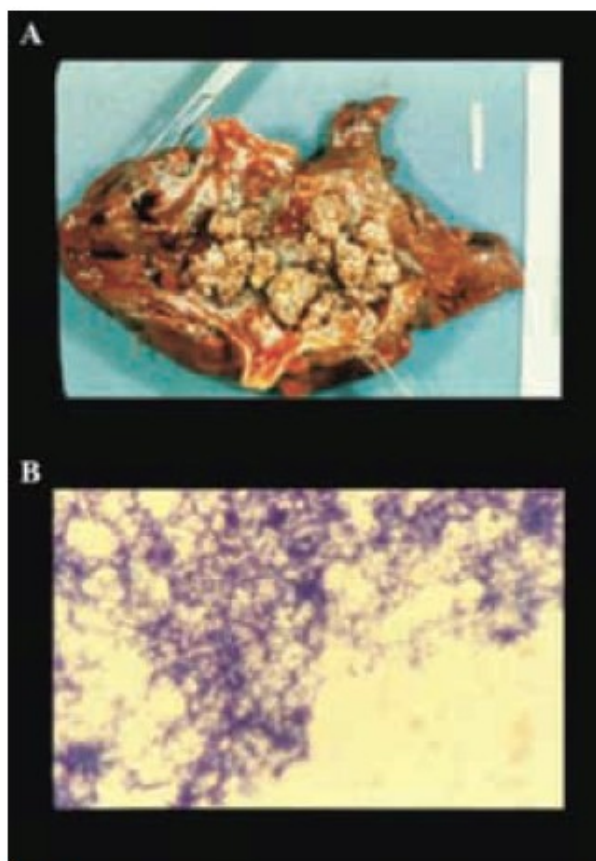


Figura 5 - (A) Actinomicose: lobo superior do pulmão esquerdo mostrando macrocolônias intracavitária. (B) Aspecto microscópico mostrando filamentos Gram-positivos

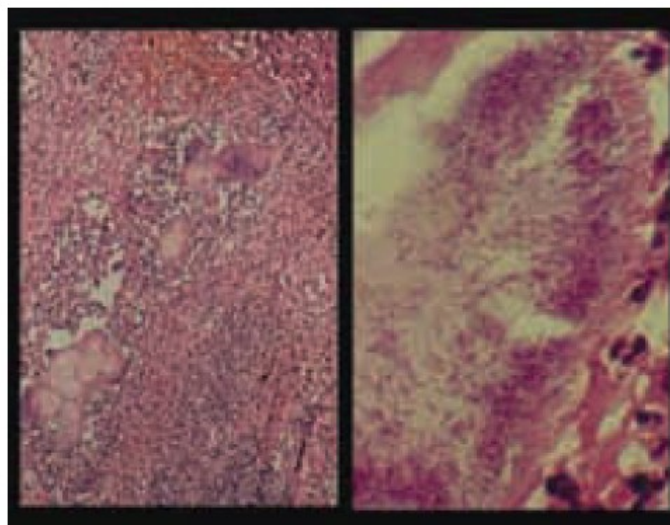


Figura 6 - Botriomicose por *Rhodococcus* sp: microscopia em pequeno aumento mostrando grãos e granuloma de corpo estranho e em maior aumento, coco-bacilos (H&E).

10.2 Anexo B - Is pulmonary cryptococcosis a unique pathology?

Carta ao editor aceito para publicação na revista *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*

Hochhegger B1,2, Marchiori E1, Irion K3 , Bello A2, Severo L2,

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Address: Radiology department. Av. Pedro Calmon, nº 550 - Cidade Universitária. Post code: 21941-901- Rio de Janeiro- RJ – Brazil.

2. Santa Casa de Porto Alegre, Chest Radiology Department. Address: Rua 24 de outubro 925/903 - Bairro Moinhos de Vento - Post code: 90510- 002 - Porto Alegre - RS– Brazil.

3. Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Thomas Drive, Liverpool L14 3PE, England.

Corresponding Author: Bruno Hochhegger

Address: Rua 24 de outubro 925/903 - Bairro Moinhos de Vento - Post code: 90510-002 - Porto Alegre - RS– Brazil. Phone/Fax: 00 55 51 3213-7164

Email: brunohochhegger@gmail.com

We read with great interest the well-written manuscript by Hu et al. [1], Who reported pulmonary cryptococcosis(PC) in China. They reported that Solitary cavitary pulmonary nodule may be a common CT finding in AIDS-associated PC. However, we would like highlight some important aspects. Cryptococcosis neoformans was first isolated in 1894 from fermented peach juice by the Italian Francesco Sanfelice [2]. Since that time, this organism has been recovered from numerous locations throughout the world where its main ecological niche is soil, particularly in association with pigeon excreta [3]. Cryptococci grow as unicellular, encapsulated cells in the asexual state or as basidiomycetous filaments in the sexual state [2]. Infection due to this opportunistic fungus is believed to occur by inhalation and primarily targets the lung with frequent dissemination to the central nervous system as well as a variety of other organs [2].

C. gattii was first isolated from a leukemic patient in 1970 and described as a variant of *C. neoformans* [4]. However, *Cryptococcus gattii* (formerly, *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*) [2] is a basidiomycetous yeast pathogenic to immunocompetent mammals including humans. This relatively uncommon organism differs from the congeneric, more commonly encountered pathogen, *C. neoformans*, with regards to phenotypic characteristics, natural habitat, epidemiology, ecology, clinical manifestations of disease, and responses to antifungal therapy [5]. Phylogenetic studies have shown that *C. gattii* and *C. neoformans* diverged from a common ancestor approximately 40 million years ago [3]. *C. gattii* has the ability to inhibition of polymorphonuclear leukocytes (PMN) migration to the site of the organism [2,3], may promote survival of extracellular organisms, and local multiplication to form cryptococcomas that can potentially be misdiagnosed as malignancies [1-4]. Compared to *C. neoformans*, *C. gattii* infections more often cause granulomatous lesions (cryptococcomas) in lung and brain, with more

associated neurological sequelae and morbidity [7]. Because these data, we don't believe that pulmonary cryptococcosis can only be regarded as a unique pathology.

References:

1. Hu Z, Xu C, Wei H, Zhong Y, Bo C, Chi Y, Cheng C, Yang Y. Solitary cavitary pulmonary nodule may be a common CT finding in AIDS-associated pulmonary cryptococcosis. *Scand J Infect Dis.* 2013 May;45(5):378-89.
2. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clinical Infectious Diseases.* 1995;20(3):611–616.
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology.* Philadelphia, Pa, USA: Lea and Febiger; 1992.
4. Vanbreuseghem R, Takashio M. An atypical strain of *Cryptococcus neoformans* (San Felice) Vuillemin 1894. II. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* var. nov. *Annales de la Societe Belge de Medecine Tropicale.* 1970;50(6):695–702.
5. Sorrell TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Medical Mycology.* 2001;39(2):155–168.
6. Campbell LT, Fraser JA, Nichols CB, Dietrich FS, Carter D, Heitman J. Clinical and environmental isolates of *Cryptococcus gattii* from Australia that retain sexual fecundity. *Eukaryotic Cell.* 2005;4(8):1410–1419.
7. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, et al. Epidemiology and host- and varietydependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;31(2):499–508.
8. Dixit A, Carroll SF, Qureshi ST. *Cryptococcus gattii*: An Emerging Cause of Fungal Disease in North America. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2009;2009:840452.