

Artrite fúngica por *Exophiala* em paciente com lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso

Exophiala fungal arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus: case report

Claudia Correa Ribeiro^{1,2}, Rodrigo Mazzini Calmon Alves¹, Luciana Batista da Silva¹, Isac Ribeiro Moulaz¹, Mariana de Oliveira Macabú¹, Pietra Zava Lorencini¹, Érica Vieira Serrano¹, Lídia Balarini da Silva¹, Renata Scarpato Careta¹, Rafael Burgomeister Lourenço¹, Fabíola Assad Antunes¹, Ketty Lysie Libardi Lira Machado^{1,2}, Valeria Valim^{1,2}

¹ Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

² Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

claudiac_ribeiro@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Anna Júlia Del Piero Marques Gomes, Ronaldo Rogério de Souza, Ricardo Andrade Fernandes de Mello, Bernardo Oliveira Pacheco.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

13/10/2024

Aprovado:

5/12/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: Fungos do gênero *Exophiala sp* são encontrados no solo e na matéria orgânica. Eles têm baixa virulência e geralmente são sintomáticos em indivíduos imunossuprimidos. As principais manifestações clínicas são alterações cutâneas ou subcutâneas, sendo raro o acometimento articular. **Relato de caso:** Relata-se um caso de paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), em uso de terapia imunossupressora, apresentando quadro de monoartrite crônica de punho esquerdo, com diagnóstico de artrite séptica causada por fungo do gênero *Exophiala sp*, evidenciado através de análise histopatológica, cultura e micromorfologia da colônia do líquido sinovial. **Conclusão:** Trata-se da descrição do primeiro caso reportado em literatura de paciente com LES apresentando acometimento articular por *Exophiala sp*. O histopatológico e a cultura são padrão-ouro para o diagnóstico preciso da monoartrite fúngica. O diagnóstico precoce é essencial devido ao risco de cronicidade e mau prognóstico articular em pacientes que não recebem tratamento específico.

Palavras-chave: Artrite séptica. Imunossupressão. Feo-Hifomicose. *Exophiala*.

ABSTRACT

Introduction: Fungi of the genus *Exophiala sp* are found in soil and organic matter. They have low virulence and are generally symptomatic in immunosuppressed individuals. The main clinical manifestations are cutaneous or subcutaneous alterations, with joint involvement being rare. **Case report:** We report a case of a patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), on immunosuppressive therapy, presenting with chronic monoarthritis of the left wrist, with a diagnosis of septic arthritis caused by a fungus of the genus *Exophiala sp*, evidenced by histopathological analysis, culture and colony micromorphology of the synovial fluid. **Conclusion:** This is the first case reported in the literature of a SLE patient with joint involvement caused by *Exophiala sp*. Histopathology and culture are the gold standard for the precise diagnosis of fungal monoarthritis. Early diagnosis is essential due to the risk of chronicity and poor joint prognosis in patients who do not receive specific treatment.

Keywords: Septic arthritis. Immunosuppression. Phaeohyphomycosis. *Exophiala*.

INTRODUÇÃO

O gênero *Exophiala* compreende fungos dimórficos melanizados responsável por um espectro de doenças, entre elas feohifomicose, micetomas, cromblastomicoses e fungemia¹. Esses fungos são encontrados em locais úmidos, quentes e ambientes ricos em hidrocarbonetos tóxicos como lava-louças,² apresentam baixa virulência e, geralmente, o desenvolvimento de manifestações clínicas ocorrerá em indivíduos imunossuprimidos¹. A principal apresentação clínica da infecção são lesões cutâneas e superficiais, dependendo da espécie envolvida, mas infecções sistêmicas também têm sido relatadas². Foram encontrados dois casos na literatura de infecção por *Exophiala sp*, em paciente com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), apresentando acometimento subcutâneo, sem acometimento articular^{3,4}.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso raro de monoartrite pelo fungo *Exophiala sp*, acometendo homem adulto, previamente em tratamento para LES.

RELATO DO CASO

Homem de 60 anos, com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentando os seguintes critérios diagnósticos: FAN nuclear homogêneo 1/5.120, anti-DNAs reagente, artrite, consumo de complemento, fotossensibilidade, anemia hemolítica e linfopenia. Recebeu quatro ciclos de rituximabe em 2018 devido à anemia hemolítica e, atualmente estava em uso de hidroxicloroquina 400 mg/dia, azatioprina 200 mg/dia e prednisona 20 mg/dia. Apresentou-se para consultar, sendo observada monoartrite no punho esquerdo, com evolução de seis meses. Ao exame físico, era evidente a presença de edema, calor, dor e redução da mobilidade articular no punho esquerdo. Optou-se pela realização de infiltração intra-articular do punho com 2ml de triancinolona. O procedimento foi sem complicações e houve melhora parcial dos sintomas, porém, após 20 dias apresentou piora do quadro articular, associado a adinamia e febre não aferida e presença

de manchas acastanhadas descamativas no dorso e no abdome (Figura 1).

FIGURA 1. Presença de manchas acastanhadas com descamação periférica no abdome

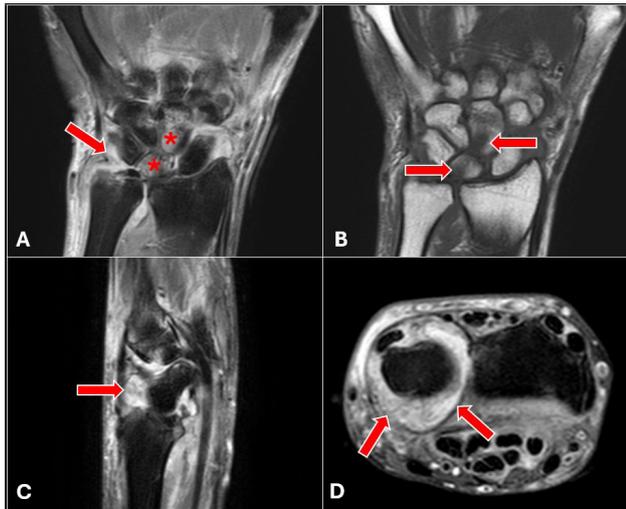


Fonte: Produção dos autores (2024).

A artrocentese guiada por ultrassonografia revelou sinovite com sinal do *power doppler* grau 3, derrame e tenossinovite exuberante do carpo, flexores e extensores do punho esquerdo. O líquido sinovial coletado, tinha aspecto purulento, corroborando a hipótese de artrite infecciosa, por isso, foi iniciada antibioticoterapia com ceftriaxona e oxacilina, sendo posteriormente alterada para piperacilina e tazobactam, devido persistência da artrite.

A ressonância do punho esquerdo mostrou derrame articular moderado nos compartimentos radioulnar, ulnocarpal, radiocárpico e intercarpal distais, acompanhado de espessamento e realce difuso da sinóvia, além de edema dos planos pericapsulares, com foco de edema e realce na medula óssea dos ossos do carpo, sem áreas de hipossinal em T1, sugestivos de osteíte reacional, afinamento difuso do revestimento condral radiocarpal e intracapsular, com áreas de exposição óssea e edema subcondral, tenossinovite dos extensores e flexores (Figura 2).

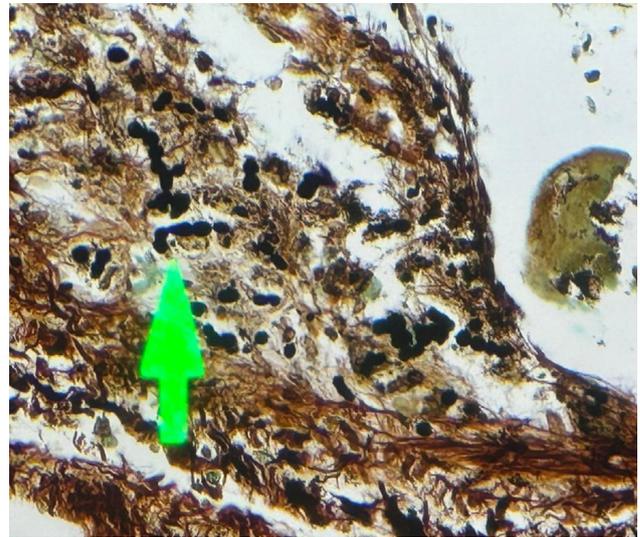
Como a cultura para pesquisa de bactérias e fungos do líquido sinovial (LS) foi negativa, optou-se por biópsia sinovial do punho. O resultado anatomopatológico evidenciou cortes histológicos de te-

FIGURA 2. Ressonância do punho esquerdo

A: Sequência coronal T2 com saturação de gordura evidenciando derrame articular no compartimento pré-estiloide (seta) associado a áreas de edema ósseo no processo estiloide da ulna, semilunar e hamato (*). B: Sequência coronal T1 demonstrando focos de obliteração do sinal adiposo intramedular no semilunar e no capitato (setas), que indicam alta probabilidade de osteomielite. C: Sequência sagital T2 com saturação de gordura evidenciando moderado derrame articular abaulando o recesso radiocarpal dorsal (seta), com aspecto heterogêneo, indicando focos de espessamento sinovial. D: Sequência axial T2 com saturação de gordura também demonstrando moderado derrame articular no compartimento radioulnar distal (seta) com focos de espessamento sinovial (sinovite). Esses achados são compatíveis com quadro de piodartrite e osteomielite. Fonte: Produção dos autores (2024).

cidos conjuntivo fibroso, tecido adiposo e sinóvia com inflamação crônica granulomatosa epitelióide e necrose focal supurativa, além de leveduras e hifas septadas, pequenas, com parede pigmentada (hifas demáceas), inclusive na impregnação pela prata (Grocott), sugerindo o diagnóstico de Feohifomicose (Figura 3). A cultura para fungos do tecido sinovial foi positiva para *fungos demáceos* (Figura 4) e a micromorfologia da colônia evidenciou se tratar da *Exophiala* sp. A raspagem das lesões cutâneas também apresentou hifas de parede acastanhada, compatíveis com fungos demáceos (Figura 5).

Após concluir o diagnóstico de artrite fúngica pela *Exophiala* sp, foi iniciado voriconazol 200 mg por via endovenosa 12/12 horas, com proposta de tratamento por 14 dias e, em seguida, troca para medicação oral no mínimo por seis meses, a depender da evolução clínica. Após início da terapia ocorreu redução da artrite no punho esquerdo, no entanto, o paciente apresentou reação alérgica ao voriconazol

FIGURA 3. Tecido sinovial demonstrando na coloração de Grocott-Gomori, inflamação granulomatosa epitelióide com necrose focal supurativa, envolvendo leveduras e hifas septadas, com paredes pigmentadas, compatíveis com fungos demáceos

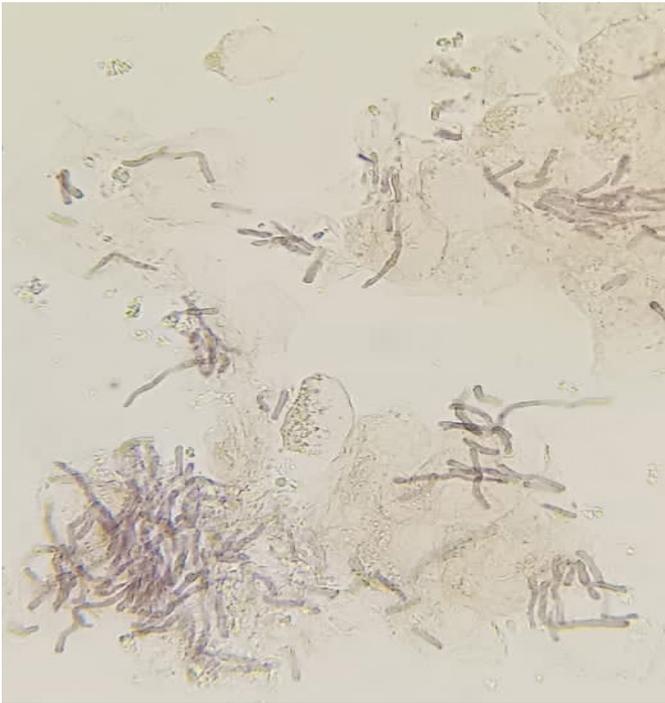
Fonte: Produção dos autores (2024).

FIGURA 4. Cultura para fungos do tecido sinovial demonstrando colônias filamentosas, cinza-escuro, compatíveis com fungos demáceos

Fonte: Produção dos autores (2024).

no 10º dia de tratamento, com exantema maculopapular pruriginoso na face, no tronco e nos membros e lesão de mucosa oral. Dessa forma, a medicação foi trocada para isavuconazol 200mg/dia com tempo terapêutico mínimo de seis meses. O paciente segue em tratamento, com melhora clínica inicial.

FIGURA 5. Micológico direito das escamas obtidas das manchas acastanhadas do abdome demonstrando hifas demáceas



Fonte: Produção dos autores (2024).

DISCUSSÃO

A incidência de infecções fúngicas aumentou nas últimas décadas, principalmente devido ao uso de imunossuppressores, transplantados, síndrome da imunodeficiência etc., incluindo o gênero *Exophiala*, considerado oportunista⁵. Compreende mais de 40 espécies, sendo algumas mais frequentes, tais como: *Exophiala dermatitidis*, *E. oligosperma*, *E. jeanselmi* e *E. xenobiotica*⁵.

A *Exophiala sp* está associada a ampla variedade de infecções, incluindo feo-hifomicose, micetomas, cromoblastomicose e fungemia²⁻⁹. Esses fungos podem ser isolados em lesões cutâneas ou subcutâneas após inoculação traumática, feridas ou sítios cirúrgicos contaminados. No entanto, também tem sido isolados dos tecidos cardíaco, ósseo, sistema nervoso central e pulmonar, possivelmente, consequência da disseminação hematogênica¹⁰. Casos sistêmicos e invasivos podem apresentar uma taxa de mortalidade de 25-80%⁵.

Mais da metade dos 121 relatos de casos de infecção pela *Exophiala* identificados nos últimos 10 anos

ocorreram em países asiáticos, com o maior número de casos no Japão, seguido pela China e Índia⁶. Em pacientes com diagnóstico de LES, os autores desse caso encontraram na literatura dois relatos de acometimento subcutâneo, descritos abaixo^{3,4}.

Murayama *et al.*³, relataram um caso de paciente com LES em uso de corticoterapia, apresentando nódulos subcutâneos nos membros inferiores, diagnosticado como infecção por *E. jeanselmi* com base em achados clínicos, histopatológicos e micromorfologia das colônias, sem descrição de sequenciamento do DNA.

Lin *et al.*⁴, reportaram um caso de paciente com LES em vigência de terapia imunossupressora com azatioprina, prednisona, hidroxicloroquina e ciclofosfamida que apresentou nódulos subcutâneos na perna direita e no dorso do pé, com anatomopatológico apresentando hifas e esporos marrom-amarrelados e após realizar sequenciamento do DNA foi identificada infecção por *E. spinifera*.

Após pesquisa apurada da literatura médica os autores desse relato não encontraram na literatura descrição de paciente com diagnóstico de LES e acometimento articular por *Exophiala sp*.

Apesar da infecção pelo fungo ser mais frequente em pacientes imunossuprimidos, devido associação a mutações CARD9, ou a imunodeficiências determinadas por tratamento medicamentoso, câncer e em transplantados, pode ocorrer em imunocompetentes, fato observado na maioria dos casos descritos em asiáticos⁵.

Alguns mecanismos têm sido propostos para expressar a virulência desses fungos, como por exemplo, na *E. dermatitidis*, a produção de exopolissacarídeo, determinante de termotolerância do fungo, bem como, sua capacidade de formar biofilme, auxiliando na resistência a medicamentos e na evasão imunológica. Outro fator importante para maior virulência é a característica de pigmentação do fungo, pois a melanina desempenha papel na proteção celular, funcionando como antioxidante, aumento na resistência celular e tendo papel imunossupressor durante a infecção fúngica, demonstrado através da supressão de produção de citocinas pró-inflamatórias⁵.

Para o diagnóstico é imprescindível a realização de cultura ou biópsia do local afetado, no qual

o histopatológico evidencia inflamação granulomatosa com células gigantes, apresentando elementos semelhantes a leveduras e hifas septadas de coloração acastanhada, características dos fungos demáceos¹⁻¹².

As opções terapêuticas são baseadas em relatos de casos, sendo que para lesões localizadas, a ressecção cirúrgica da lesão subcutânea é curativa. Nas formas disseminadas é necessário o início precoce de tratamento sistêmico com agentes antifúngicos⁸. Estudos de suscetibilidade *in vitro* mostraram benefício ao uso de posaconazol, itraconazol, voriconazol e anfotericina B. No entanto, o voriconazol pode ser superior em infecções relacionadas ao sistema nervoso central por sua capacidade de atingir bons níveis no líquido cerebrospinal⁸.

CONCLUSÃO

A artrite fúngica por *Exophiala* sp é manifestação rara, que merece atenção especial em imunossuprimidos. Relata-se o primeiro caso de infecção articular por *Exophiala* sp em paciente com LES em uso de imunossupressores. Dessa forma, ressalta-se que a biópsia e o histopatológico sinovial são necessários para o diagnóstico precoce e preciso em todas as monoartrites crônicas, principalmente no contexto de terapia imunossupressora, devido a possibilidade de infecção por diversos patógenos, inclusive, fungos. Por fim, enfatizamos a importância de cuidados ao realizar punções articulares em áreas potencialmente afetadas por infecções fúngicas, a fim de evitar a introdução de patógenos nas articulações. O reconhecimento precoce e o manejo adequado são cruciais para melhorar o desfecho clínico.

REFERÊNCIAS

- Hoffmann C de C, Danucalov IP, Purim KSM, Queiroz-Telles F. Infecções causadas por fungos demáceos e suas correlações anátomo-clínicas. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1):138-41.
- Morio F, Berre JYL, Garcia-Hermoso D, Najafzadeh MJ, de Hoog GS, Benard L, et al. Phaeohiphomycosis due to *Exophiala xenobiotica* as a cause of fungal arthritis in an HIV-infected patient. *Med Mycol*. 2012; 50(5):513-7.
- Murayama N, Takimoto R, Kawai M, Hiruma M, Takamori K, Nishimura K. A case of subcutaneous phaeohiphomycotid cyst due to *Exophiala jeanselmei* complicated with systemic lupus erythematosus. *Mycoses*. 2003; 46(3-4):145-8.
- Lin YP, Li W, Yang YP, Huang WM, Fan YM. Cutaneous phaeohiphomycosis caused by *Exophiala spinifera* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012; 21(5):548-51.
- Kirchhoff L, Olsowski M, Rath PM, Steinmann J. *Exophiala dermatitidis*: Key issues of an opportunistic fungal pathogen. *Virulence*. 2019; 10(1):984-998.
- Nomura T, Yamawaki Y. Finger abscess caused by a black fungus, *Exophiala xenobiotica*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022; 10(10):4565.
- Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohiphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(3):47-75.
- Li DM, Li RY, de Hoog GS, Sudhadham M, Wang DL. Fatal *Exophiala* infections in China, with a report of seven cases. *Mycoses*. 2021; 54(4):136-42.
- Cucé LC, Salebian A, Porto E, Melo NT, Lacaz C da S. Feo-hifomicoses em transplantada renal por *Exophiala dermatitidis* (Kano) de Hoog, 1977. 1986. *An. Bras. Derm.* 61(4):207-2011.
- Cown MC & Sahn EE. Subcutaneous phaeohiphomycosis and nocardiosis in a kidney transplant patient. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(1):863.
- Singh N, Chang FY, Gayowski T, Marino IR. Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(3):369-74.
- Sabbaga E, Tedesco-Marchesi LM, Lacaz C da S, Cucé LC, Salebian A, Heins-Vaccari EM, et al. Feo- Hifomicose subcutânea por *Exophiala Jeanselmei*: Registro de três casos em transplantados renais. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 1994; 36(2):175-183.
- Farina C, Punithaligham E, Ruggenti P, Goglio A. Phaeohiphomycotid soft tissue disease caused by *Pleurophomopsis lignicola* in a kidney transplant patient. *J Med Microbiol*. 1997; 46(8):699-703.
- Mesa A, Henao J, Gil M, Durango G. Phaeohiphomycosis in kidney transplant patients. *Clin Transplant*. 1999; 13(3):273-6.
- Bossler AD, Richter SS, Chavez AJ, Vogelgesang SA, Sutton DA, Grooters AM, et al. *Exophiala oligosperma* causing olecranon bursitis. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(10):4779-82.
- Zeng JS, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Harrak MJ, de Hoog GS. Spectrum of clinically relevant *Exophiala* species in the United States. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(11):3713-20.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: CCR, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Investigação: CCR, EVS, LBS, RMCA, LBS, RSC, RBL, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Metodologia: CCR, EVS, LBS, RMCA, LBS, RSC, RBL, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Coleta de dados: CCR, EVS, LBS, RMCA, LBS, RSC, RBL, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Tratamento e análise de dados: CCR, EVS, LBS, RMCA, LBS, RBL, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Redação: CCR, IRM, MOM, PZL, KLLLM, VV. Revisão: VV, KLLLM. Aprovação da versão final: VV, KLLLM.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes sob o parecer número CAAE 80405724.5.0000.5071 e parecer de aprovação número 6.952.031.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadosky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpat Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcelos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.