

Lista de Abreviaturas

AZ - Azóis

AnfB - Anfotericina B

BC - Biopsia Cutânea

FluZ - Fluconazol

IF - Infecção Fúngica

ItraZ - Itraconazol

PAS - Ácido Periódico de Schiff

PosaZ- Posaconazol

RT-PCR - Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real

RTOS - Recetores de Transplantes de Órgãos Sólidos

TC - Transplantado(s) Cardíaco(s)

TerF - Terbinafina

TOS - Transplantados de Órgãos Sólidos

TH - Transplantado(s) Hepático(s)

TR - Transplantado(s) Renal(is)

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

VoriZ - voriconazol

Resumo

A transplantação de órgãos sólidos, apesar de aumentar a esperança e qualidade de vida de muitos doentes, confere-lhes também um grau de imunossupressão que favorece a ocorrência de doença oportunista. As infeções, particularmente as fúngicas, são uma das complicações mais temíveis nos doentes transplantados. A pele é, nestes casos, sede frequente de infeção fúngica oportunista, quer como local primário quer como expressão de infeção sistémica.

Este trabalho pretende elaborar uma revisão cuidada e sistematizada das dermatomicoses oportunistas relevantes e causadoras de elevados índices de morbilidade em doentes transplantados de órgãos sólidos, nomeadamente transplantes hepáticos, cardíacos e renais. Foi executada uma pesquisa em bases de dados bibliográficas (Pubmed, Medline) selecionando-se os artigos de relevância mais notória.

A compreensão do contexto epidemiológico e etiológico destas infeções, bem como dos fatores de risco associados é fundamental para a formulação de hipóteses diagnósticas. A falta de especificidade e a heterogeneidade de manifestações clínicas tornam, muitas vezes, difícil a suspeição clínica do diagnóstico. No domínio terapêutico, o arsenal disponível inclui o uso de antifúngicos, a aplicação de técnicas cirúrgicas ou simplesmente a redução da imunossupressão. Existem medidas preventivas que devem ser universalmente empregues não só em ambiente hospitalar mas durante toda a vida do doente transplantado.

Atualmente, embora se tenham verificado significativos avanços no âmbito da terapêutica imunossupressora, permanece a dificuldade em encontrar um equilíbrio entre o controlo da rejeição do órgão transplantado e a evicção da infeção fúngica oportunista.

Palavras-Chave

Antifúngico

Dermatomicose

Imunossupressão

Infeção fúngica oportunista

Transplantação de órgãos sólidos

Abstract

Despite improving survival and quality of life of many patients, solid organ transplantation is also related with some degree of immunosuppression predisposing to opportunistic disease. Infections, particularly those caused by fungi, are one of the most feared complications in transplant recipients. In such cases, the skin is a common breeding ground for opportunistic fungal infection, either as primary or as local expression of systemic infection.

The purpose of this review is to collect and analyze the state of knowledge on the relevant opportunistic dermatomycoses which are responsible for high rates of morbidity in solid organ transplant recipients. We considered liver, heart and kidney transplants. A search was conducted in bibliographic databases, namely Pubmed and Medline, where the articles of noteworthy relevance were selected.

The understanding of etiological and epidemiological context of these infections, as well as the risk factors is essential to elaborate a diagnosis. Non-specific and heterogeneous clinical manifestations difficult the establishment of a diagnosis on clinical bases. In terms of treatment, the available range includes the use of antifungal agents, surgical techniques or only the reduction of immunosuppression. There are preventive measures that must be universally applied not only in hospitals but throughout all life of the transplant recipients.

Currently, despite the significant advances that have occurred in the context of immunosuppressive therapy, it is difficult to find a balance between control of graft rejection and avoidance of opportunistic fungal infection.

Keywords

Antifungal therapy

Dermatomycosis

Immunosuppression

Opportunistic fungal infection

Solid organ transplantation

Introdução

A transplantação de órgãos apresenta-se como a única opção terapêutica para muitos casos de insuficiência terminal de um órgão. Como tal, tornou-se uma prática médico-cirúrgica de enorme relevância na medicina moderna, tendo proporcionado melhorias significativas na esperança e qualidade de vida de múltiplos doentes portadores de doença aguda ou crónica. O aumento da sobrevivência destes doentes após o transplante deveu-se não só aos avanços verificados nas técnicas cirúrgicas mas essencialmente à utilização de terapêutica imunomoduladora e imunossupressora, cada vez mais eficaz e seletiva, evitando assim a rejeição do órgão transplantado.[1, 2]

Foi com a descoberta e a aprovação da ciclosporina que a transplantação de órgãos, anteriormente um procedimento realizado em poucos hospitais a nível mundial, se tornou uma modalidade de tratamento relativamente comum e universal. Todavia, os imunossupressores ao exercerem efeitos altamente inibitórios nos mecanismos de resposta imunitária, favorecem a ocorrência de várias complicações após o transplante, incluindo infeções graves. De facto, uma enorme variedade de infeções virais, bacterianas e fúngicas tem sido observada em doentes transplantados de órgãos sólidos (TOS). Embora, a patologia fúngica apresente menor incidência que a bacteriana e viral, esta continua a ser a principal causa de morbilidade e mortalidade em muitos dos centros de transplante espalhados pelo mundo.[2]

A pele é sede frequente de doença fúngica oportunista, quer como local primário quer como expressão de infeção sistémica. Num doente transplantado, as manifestações clínicas das micoses cutâneas podem ser bastante atípicas e inespecíficas. Por vezes, a falta de meios rápidos e eficazes de diagnóstico e a dificuldade em obter terapêutica antifúngica efetiva, com o mínimo de toxicidade e interação medicamentosa possíveis, comprometem o processo diagnóstico, o tratamento e a própria sobrevivência do doente.[2]

Objetivos

O presente trabalho tem como principal objetivo elaborar uma revisão cuidada da literatura atual, abordando as infecções fúngicas cutâneas primárias causadoras de elevados índices de morbidade em doentes TOS, principalmente rim, fígado e coração.

Pretende-se, desta forma, conhecer e compreender a epidemiologia destas micoses oportunistas, a sua etiologia, as apresentações clínicas possíveis, os métodos diagnósticos mais utilizados, as opções terapêuticas e, por fim, as medidas preventivas adequadas e possível quimioprofilaxia. Com a maior evidência científica, discute-se, assim, a abordagem apropriada das dermatomicoses nesta população específica.

Material e Métodos

Para a realização deste trabalho, efetuou-se uma pesquisa de artigos publicados em revistas das áreas de Dermatologia, Infeciologia e Microbiologia indexadas nas bases de dados da Pubmed, Medline, Web of Knowledge e b-ON. Os artigos selecionados têm datas de publicação entre 1998 e 2012. Os termos de pesquisa usados foram “*dermatomycose*”, “*transplantation*”, “*fungus infection*”, “*transplant recipients*”. Foram igualmente utilizados livros publicados na área de Dermatologia e Micologia. Não se restringiram as referências bibliográficas por idioma de publicação, tendo sido selecionados os artigos considerados relevantes para o tema.

Nesta revisão, o termo “dermatomicoses” refere-se a infeções cutâneas causadas por fungos, tendo todas como premissa o atingimento cutâneo primário. Assim, neste trabalho, são focadas micoses com envolvimento e interesse dermatológico - *dermatomycose*. Contudo, ao longo da extensa e minuciosa pesquisa e leitura de artigos, deparámo-nos com o constante enquadramento das micoses cutâneas primárias no “grande barco” das micoses sistêmicas oportunistas diagnosticadas após a transplantação de órgãos. Como tal, em alguns capítulos deste trabalho, há referência e abordagem sumária destas últimas, mas sem nunca “perder de vista” o tema principal.

Desenvolvimento

Dados epidemiológicos e Fatores de Risco Gerais

Desde o seu aparecimento, há cerca de um milhão e meio de anos, os fungos têm conseguido adaptar-se e sobreviver em inúmeros nichos ecológicos. Sabe-se que existem mais de um milhão de espécies fúngicas mas apenas uma pequena parte é conhecida. [3, 4] A maioria das pessoas apesar de manter um contacto habitual com este tipo de entidades, não desenvolve nenhum tipo de infeção. [5] Contudo, este risco infeccioso encontra-se aumentado em populações específicas como recém-nascidos prematuros de baixo peso (pela sua imaturidade imunológica), idosos (imunossenescência), portadores de patologia crónica, doentes sujeitos a tratamentos médicos ou cirúrgicos intensos e agressivos, recetores de transplantes ou doentes com outras imunodeficiências. [6, 7] Como tal, o conhecimento da epidemiologia e etiologia das doenças fúngicas é indispensável para um diagnóstico e tratamento apropriados.

O estudo de Lally et al. [8] revelou a presença de micoses cutâneas em 18% dos 308 transplantados renais (TR) em análise. Estas infeções foram mais frequentes em indivíduos do sexo masculino e com idade mais avançada, no entanto tais associações não foram estatisticamente significativas. Güleç et al. diagnosticaram dermatomicoses superficiais em 63,7% dos 102 recetores de transplante renal que constituíam a população em estudo, destacando-se a pitiríase versicolor (36,6%), a candidíase mucocutânea (25,5%) e a onicomicose (12,7%). Este resultado foi sensivelmente o dobro daquele que ocorreu no grupo controlo imunocompetente (30,7%). Em 2005, num estudo de Formicone et al. foram observadas dermatomicoses oportunistas em 20,8% dos TR.[9]

Em recetores de transplante hepático, verificou-se uma maior incidência de micoses cutâneas comparativamente a infeções bacterianas e virais (7% tinea pedis, 4% tinea unguium, 4% pitiríase versicolor, 4% dermatite seborreica e 1% intertrigo).[10]

A doença fúngica profunda que atinge primariamente a pele é rara em doentes TOS mas pode acarretar complicações graves e potencialmente fatais. Numa série de 3293 TOS (rim, pulmão e coração), observaram-se 22 casos de micoses profundas primárias (0,7%). Estas foram diagnosticadas 2.5 ± 2.0 anos após a realização do transplante, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os vários tipos de órgãos transplantados e o momento do diagnóstico. Doentes transplantados com idade superior a 50 anos apresentaram uma maior incidência de IF cutânea, daí se concluiu que a idade avançada constitui por si só um fator de risco para o desenvolvimento de doença fúngica na pele. O tipo, dose e duração da imunossupressão, [11] a complexidade das técnicas cirúrgicas, a existência de infeções pré-transplante, a contaminação do transplante e a permanência em áreas endémicas ou em regiões tropicais contribuem para a variação epidemiológica destas doenças. Algumas atividades ocupacionais e recreativas (agricultura, jardinagem, caça) podem expor estes doentes a riscos suplementares. [12] Neste estudo de 3293 transplantados, verificaram-se maiores taxas de IF nos recetores de transplante renal, já que habitualmente a transplantação nestes doentes ocorre após vários anos de insuficiência renal crónica e de diálise, predispondo a um estado de disfunção imunológica severa.[12] Ademais, os doentes dialisados apresentam, com frequência, marcada atrofia da pele, prejudicando a sua função barreira, o que facilita o desenvolvimento e a disseminação de doença oportunista. [13] Contudo, a revisão de Virgili et al. (2002) refere que a IF sistémica apresenta menor incidência neste tipo de transplantados devido ao menor grau de imunossupressão empregue, pois a diálise apresenta-se como um tratamento alternativo pós-transplante capaz de garantir a sobrevivência do doente, o mesmo não acontecendo noutros tipos de transplante.[2]

Etiopatogénese

As micoses cutâneas, quanto à sua localização, podem ser classificadas como superficiais, subcutâneas e sistêmicas, dependendo das características do organismo e do hospedeiro. [12, 14, 15] (ver tabela 1)

As micoses superficiais encontram-se limitadas ao estrato córneo, cabelo e unhas, e são causadas essencialmente por fungos dermatófitos ou por leveduras como *Candida* e *Malassezia*. [16]

As micoses subcutâneas devem-se habitualmente a trauma cutâneo, a partir do qual o fungo penetra na pele. Cromoblastomicose, esporotricose e micetoma são as mais frequentes. Em indivíduos imunocompetentes, raramente ocorre disseminação sistémica, o mesmo não acontecendo nos imunodeprimidos. [2, 12, 17, 18]

As micoses sistêmicas têm como porta de entrada no organismo um local profundo (e.g. pulmões, trato gastrointestinal). Por norma, a afeção cutânea surge em consequência da disseminação sistémica. Aspergilose, histoplasmosse e criptococose são as mais comuns. Porém, na literatura há já diversos casos reportados em que estes agentes são causadores de infeção cutânea primária, principalmente em doentes imunodeprimidos. [17-19]

Aspergillus e Candida são os responsáveis por grande parte das infeções fúngicas invasivas em doentes TOS.[20] . Já o atingimento cutâneo por estes agentes é menos comum. [20, 21]

Na tabela 1 encontram-se resumidas algumas das principais espécies fúngicas capazes de provocar lesões cutâneas em doentes transplantados e a sua localização mais frequente nesta população ⁽¹⁾

Espécies	Doença	Envolvimento Cutâneo		Envolvimento Sistémico
		Superficial	Subcutâneo	
Dermatófitos	Microsporum spp.	Tinea	✓	Raro
	Trichophyton spp.		✓	Raro
	Epidermophyton spp.		✓	
Malassezia spp.	Pitiríase Versicolor		✓	
	Foliculite		✓	
	Dermatite seborreica		✓	
Phialophora spp., Fonsecaea spp. Cladosporium spp. Wangiella spp.	Cromoblastomicose		✓	✓
Sporothrix schenckii	Esporotricose			✓
Pseudallescheria boydii	Micetoma			✓
Phaeoacremoniu spp., Phialophora spp., Alternaria spp Exophiala spp Bipolaris spp	Feo-hifomicose		✓	✓
Fusarium spp	Fusariose		✓	✓
Mucor spp, Rhizopus spp, Rhizomucor spp, Absidia spp, Cunninghamella spp, Saksenea spp,	Zigomicose			✓
Aspergillus spp	Aspergilose			✓
Cryptococcus neoformans	Criptococose			✓

(1) – Adaptado de Virgili et al.[2]

Micoses cutâneas superficiais

Candidíase Superficial

Tanto nas candidíases sistêmicas como nas superficiais, *Candida albicans* é o principal agente patogénico, embora existam outras espécies, também estas observadas em doentes transplantados, como *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.Krusei*, *C.lusitaniae*, *C.rugosa*, *C.kefyr* e *C.guilliermendii*. [20, 22] Grande parte destes agentes colonizam habitualmente a flora comensal, tornando-se patogénicos em determinadas condições predisponentes: imunossupressão, antibioterapia, corticoterapia, gravidez, obesidade e malnutrição [23]

Dermatofitias

Os agentes etiológicos deste grupo de doenças pertencem a três grandes géneros, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* e, epidemiologicamente, podem ser distinguidos em antropofílicos, geofílicos e zoofílicos, consoante o seu habitat natural (homem, solo e animais, respetivamente). Os dermatófitos podem induzir diversas lesões cutâneas que atingem a pele glabra (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis), unhas (tinea unguium) e cabelo (tinea capitis). [2]

Trichophyton rubrum, o principal responsável pela tinea glabra da pele na população em geral, foi também o mais observado em alguns estudos realizados em doentes TR. Em indivíduos imunodeprimidos, estas espécies fúngicas poderão progredir através das camadas queratinizadas da epiderme, invadindo a derme através das estruturas foliculares e causar uma forma mais profunda de dermatofítia – Granuloma de Majocchi.

Infeções por *Malassezia*

Malassezia furfur é um fungo lipofílico, dimórfico e colonizador habitual da pele normal. Em RTOS é a causa de doenças como pitíriase versicolor, foliculite, onicomicose, dermatite seborreica e outras infeções profundas oportunistas. [24]

M. furfur e *M. pachydermatis* foram identificados como importantes agentes etiológicos de foliculite em várias séries de recetores de transplante cardíaco.[25] *Malassezia furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis* e *M. slooffiae* são os principais responsáveis pelo aparecimento de dermatite seborreica em doentes imunodeprimidos.[24] Apesar desta última afeção dermatológica estar bastante associada aos doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), estudos recentes de Lally et al. revelaram a sua presença em 29 dos 308 doentes TR em análise (9,5%).

Micoses com atingimento essencialmente subcutâneo em TOS

Cromoblastomicose

A cromoblastomicose, também denominada cromomicose, afeta os tecidos cutâneos e subcutâneos, podendo atingir a profundidade, e é originada por fungos pigmentados: *Aureobasidium pullulans*, *Exophiala jeanselmei*, *Cladosporium spp.*, *Fonsecaea spp.*, *Phaeoacremonium parasiticum*, *Phialophora spp.*, *Rhytidhysterion* and *Wangiella spp.* Esta patologia é habitualmente diagnosticada em TOS que habitam regiões tropicais ou subtropicais (Brasil, Costa Rica, México, Venezuela, China e Malásia) [25, 26]

Esporotricose

Sporothrix schenckii, agente etiológico da esporotricose, é um fungo dimórfico, saprófita dos solos e vegetação, endêmico em regiões temperadas e de clima tropical. A esporotricose pode ser categorizada em quatro entidades principais: cutânea localizada, linfocutânea, cutânea disseminada e extracutânea. Em indivíduos imunocomprometidos, a infecção cutânea disseminada é a mais frequente. [27]

Micetoma Eumicótico

Em doentes TOS, as espécies de *Scedosporium* têm vindo a ser reconhecidas como entidades responsáveis por substancial morbidade e mortalidade. *Pseudallescheria boydii* é um dos principais agentes do micetoma eumicótico. Outros agentes comuns incluem *Madurella mycetomatis* e *Acremonium spp.* Esta patologia é comumente encontrada em áreas tropicais. [25, 26]

Scedosporium apiospermum corresponde à forma assexuada de *Pseudallescheria boydii*. Em várias series de TOS, o seu espectro de invasão incluiu doença disseminada (46%), pulmonar (43%), cutânea (31%) e sistema nervoso central (29%). Outras apresentações já foram reportadas: osteomielite, infeção articular, doença ocular, fungémia, infeção abdominal, entre outras. [25]

Feo-hifomicose

As feo-hifomicoses representam um grupo heterogéneo de doenças fúngicas oportunistas causadas por fungos da família Dematiaceae, que afetam maioritariamente a pele e os tecidos subcutâneos, embora a doença sistémica e disseminada possa ocorrer. Esta condição é rara no homem, no entanto, o aumento acentuado de populações imunocomprometidas leva a que estes fungos estejam cada vez mais associados à patologia humana.[28] De entre as afeções cutâneas reportadas na literatura, os agentes a salientar são *Phaeoacremonium*, *Phialophora*, *Alternaria*, *Exophiala*, *Pyrenochaeta* e *Bipolaris*.[29]. Mais recentemente, em doentes TOS foram diagnosticados casos de feo-hifomicose cutânea causados por *Curvularia* spp.[28]

Alternariose é um tipo de feo-hifomicose causada por *Alternaria* spp., que predominantemente infeta transplantados com um grau de imunossupressão severo. A sua incidência nesta população específica aumentou de forma considerável nos últimos anos, e como tal, tem sido alvo de diversos estudos. *Alternaria alternata* apresenta-se como o principal agente etiológico da alternariose cutânea.

Micoses sistêmicas com possível invasão cutânea primária em TOS

Zigomicose

Também conhecida antigamente por mucormicose, esta infecção é causada por fungos da classe *Zygomycetes*, das ordens dos Mucorales e Entophthorales. Os principais agentes etiológicos são de espécies do género *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* e *Absidia*, podendo também estar associados *Cunninghamella*, *Saksenea* e *Apophysomyces*. Existem diferentes manifestações e diversas localizações para esta doença: rino-orbito-cerebral (44-49%), cutânea (10-19%), pulmonar (6-11%), disseminada (6-11%), gastro-intestinal (2-11%) e outras mais raras. Ocorre tipicamente nos hospedeiros imunocomprometidos ou em doentes com as seguintes condições predisponentes: diabetes, acidose metabólica, insuficiência hepática ou renal, má nutrição, corticoterapia, abuso de drogas e acessos vasculares (ex. cateteres, fístulas). [30] O envolvimento cutâneo primário é relativamente raro (apenas 7 a 15% de todos os casos reportados de zigomicose) e ocorre com grande frequência no local da ferida cirúrgica. [25, 31]

Fusariose

As espécies de *Fusarium* habitam saprofiticamente os solos e é raro apresentarem-se como patogénicos para o homem. *Fusarium solani* é o agente mais frequentemente envolvido na fusariose humana. O atingimento superficial pode ser observado quer no indivíduo imunocompetente quer no imunodeprimido. Já a infecção invasiva e sistémica é quase exclusivamente diagnosticada nos doentes imunologicamente deprimidos. [32] Esta micose aparece geralmente após longos períodos de neutropenia severa. Porém, há registo de casos em que as manifestações clínicas surgiram em TOS sem neutropenia.[2]

Aspergilose

Causada por *Aspergillus* spp., a aspergilose representa a segunda IF mais comum nos doentes TOS. Os agentes frequentemente envolvidos são *Aspergillus fumigatus*, *A. Flavus*, *A. niger*, *A. glaucus*, *A. terreus* e *A. ustus*. Contudo, incomuns casos de atingimento cutâneo foram reportados. A maior parte, referem-se a aspergilose cutânea secundária, resultantes da disseminação hematogénica a partir de um órgão mais profundo, habitualmente o pulmão, ou um local anatomicamente contíguo.[33] A infeção primária é, portanto, escassa e ocorre através da inoculação direta do fungo por material contaminado em tecidos lesados (incisão cirúrgica, por exemplo). [2, 34]

Criptococose

Infeção oportunista grave que, vulgarmente, afeta o sistema nervoso central, pulmão, pele e sistema osteoarticular, ocorrendo em cerca de 2,8% dos doentes TOS (rim e fígado principalmente). [35, 36] Apesar da criptococose cutânea nos imunodeprimidos ser um sinal de doença disseminada, o número de casos de infeção primária por *Cryptococcus neoformans* está a aumentar. Foi também já registado, por Kulkarni et al. 2012, o primeiro caso de criptococose cutânea primária provocada por *Cryptococcus laurentii* num recetor de transplante renal [37]

Clínica e Diagnóstico diferencial

As micoses cutâneas oportunistas apresentam um vasto espectro de manifestações clínicas, o que dificulta em muito o processo diagnóstico, podendo, não raras vezes, colocá-los em pista de uma hipótese que não é a correta. [12]

O local e tipo de lesão, os fatores de risco associados, bem como o período de aparecimento da infecção podem ajudar no diagnóstico. Todavia, todos estes parâmetros podem revelar-se falíveis, corroborando assim a importância da investigação microbiológica.

Para melhor estudo das infecções fúngicas que surgem nos doentes TOS, podemos dividir o período de tempo após o transplante em 3 estádios principais: estágio 1 (primeiro mês após transplante), estágio 2 (do primeiro ao sexto mês pós-transplante), estágio 3 (a partir do sexto mês pós-transplante). Cada um destes estádios comporta diferentes riscos em relação a micoses distintas. De referir, que as micoses cutâneas primárias caracteristicamente ocorrem alguns meses após o transplante (≥ 3 meses) e progridem de forma mais insidiosa, já as micoses sistémicas tendem a aparecer nos primeiros 3 meses depois da realização do transplante. (ver gráfico 1)

Estádio 1 (0-1 mês)

Os principais fatores de risco neste período são as complicações cirúrgicas e os dispositivos invasivos (exemplo: acessos vasculares, nutrição parentérica, algaliação, ventilação prolongada). A candidíase ocupa um lugar de destaque nesta fase, correspondendo a 90% de todas as infecções fúngicas; as micoses por *Aspergillus* começam também a surgir

ainda neste primeiro mês. As infecções transmitidas pelo dador do órgão ou a reativação de outras pré-existentes no recetor têm aqui o seu período predileto de desenvolvimento. [11]

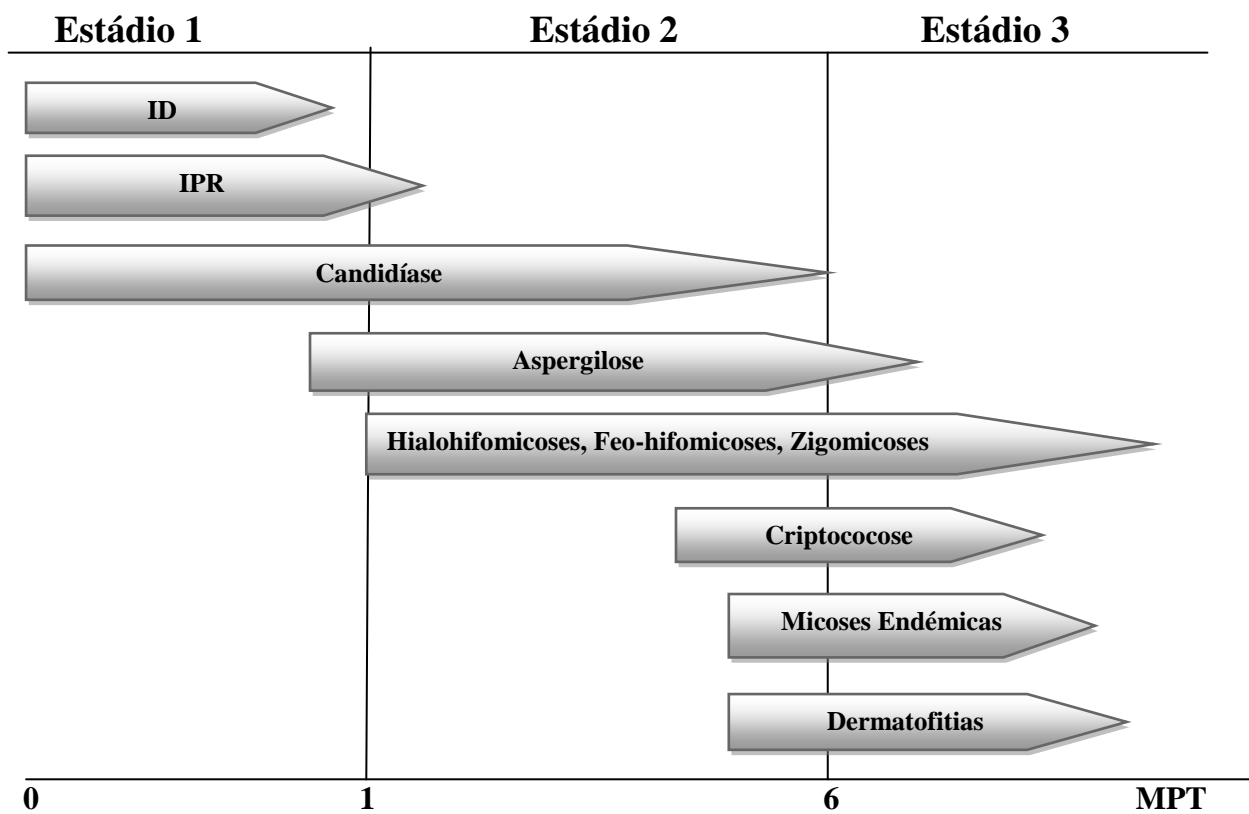
Estádio 2 (1-6 meses)

A intensidade do regime imunossupressor e o aumento da imunossupressão fazem com que este seja o estágio com maior incidência de infecções fúngicas oportunistas. Várias são as micoses que podem surgir nesta altura, tendo como principais agentes: *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *hyalohyphomycetes*, *phaeohyphomycetes*, *zygomycete*, *Scedosporium e dermatophytes*. [11]

Estádio 3 (após 6 meses)

Neste estágio, habitualmente os doentes transplantados já recebem menores doses de imunossupressores, logo o risco de infeção também é menor. Todavia, existe ainda uma parte considerável que desenvolve infecções oportunistas como dermatofitias ou micoses endémicas. [11]

Gráfico 1 - Infecções fúngicas mais comuns nos doentes TOS de acordo com o seu “timing” de aparecimento após a realização do transplante ⁽¹⁾



ID= infeções do dador; IPR= infeções pré-existentes do recetor; MPT = mês pós-transplante

(1)-adaptado de Mizuta et al. [11]

Na abordagem clínica e durante o exame objetivo existem determinados parâmetros que devemos sempre pesquisar e que são fundamentais ao diagnóstico: a localização e a distribuição das lesões cutâneas, o tipo e a forma de lesão, se são lesões únicas ou múltiplas, a sua coloração e se estas lesões são acompanhadas por adenopatias ou outros sinais/sintomas sistémicos (febre, por exemplo). (ver tabelas 2, 3 e 4)

A **candidíase superficial** usualmente envolve áreas húmidas do corpo como a mucosa oral e genital, pregas cutâneas e unhas. As formas clínicas mais comuns incluem intertrigo, foliculite, dermatite, queilite, estomatite e vulvovaginite ou balanopostite candidiásicas. O intertrigo candidiásico caracteriza-se inicialmente pela formação de pústulas numa base eritematosa que acabam por erodir e confluír (lesão exsudativa); posteriormente ocorre a formação de pequenas lesões satélites, pustulosas e eritematosas. Estas lesões são bastante pruriginosas até mesmo dolorosas, provocando sensação de desconforto ao doente. A infeção da unha por *Candida albicans* não costuma invadir o prato ungueal, porém nos doentes transplantados este poderá estar atingido, apresentando um aspeto semelhante à dermatofítia ungueal.

A **pitiríase versicolor** caracteriza-se pelo aparecimento de múltiplas máculas irregulares, de forma oval a arredondada, ligeiramente descamativas, hipo ou hiperpigmentadas (tonalidade esbranquiçada, rosa ou castanha). As áreas do corpo mais afetadas são a parte superior do tronco, os membros superiores, o abdómen, a face e o pescoço, embora possamos encontrar lesões noutras zonas.

Múltiplas máculas ou placas oleosas e avermelhadas com predileção para as áreas seborreicas da pele (supracílios, prega nasolabial, mento, couro cabeludo, regiões nasogenianas) são compatíveis com o diagnóstico de **dermatite seborreica**. Em indivíduos não imunocompetentes pode alastrar-se rapidamente e ser refratária ao tratamento tópico.

As lesões de **foliculite** por *Malassezia* distribuem-se geralmente pelo dorso, tórax e membros superiores; consistem em pequenas pápulas eritematosas dispersas ao longo da superfície afetada que, ocasionalmente podem aumentar de tamanho, originando pápulo-pústulas foliculares. Nos doentes transplantados, as lesões podem alastra-se rapidamente e serem acompanhadas de febre.

A **tinea corporis** surge na pele glabra do tronco ou extremidades, e manifesta-se pela presença de máculas/placas, arciformes ou anulares, de cor avermelhada, apresentando bordos descamativos ou vesiculosos com expansão confluenta (anéis concêntricos). Quando a face é afetada (**tinea faciei**), as lesões anulares com descamação periférica estão, muitas vezes, ausentes. A pista clínica, neste caso, é a presença placas de bordos eritematosos, debilmente demarcados e que são geralmente unilaterais. [23]

Na população de transplantados, os dermatófitos podem facilmente invadir a derme e tecidos subcutâneos dando origem ao **granuloma de Majocchi** que, clinicamente se distingue pelo aparecimento de pápulas ou nódulos inflamatórios, de bordos muito ativos, com diversas localizações (zona inguinal, dorso, nádegas, coxas). [38]

Inflamação pouco intensa caracterizada por descamação acinzentada do couro cabeludo e tonsura das hastas capilares são as manifestações mais comuns da **tinea capitis** que surge em adultos imunodeprimidos, semelhante ao quadro que se verifica nas crianças, hospedeiros habituais desta doença.[2]

Num estudo de 100 doentes TR HIV-negativos, **tinea unguium** foi observada nas unhas das mãos (maioritariamente) e dos pés, tendo sido descritas principalmente as variantes proximal e branca superficial.[39]

Dupont et al. descrevem um caso de **cromoblastomicose** num indivíduo após transplante renal e pancreático. Ao exame físico apresentava quatro nódulos de consistência dura no cotovelo direito, 3 deles com crosta, todos com 3 meses de evolução. As lesões provocadas por esta micose, com preferência para as áreas expostas do corpo, costumam ser verrucosas, crostosas, habitualmente ulceradas e numa fase mais tardia podem tornar-se hiperqueratósicas.[40] A superfície das lesões, para além de ulcerada, pode apresentar “pontos negros” contendo material sero-hemático e que facilmente sangra devido à friabilidade dos tecidos.

O **micetoma eumicótico** apresenta-se como um processo inflamatório crónico, caracterizado inicialmente por lesões papulo-nodulares que progridem, dando origem a múltiplos granulomas e abscessos que contêm grandes agregados de hifas fúngicas conhecidas como grânulos ou grãos. Na sua maioria, estes abscessos drenam material purulento. Esta micose pode atingir uma extensa área e ser potencialmente deformante, levando mesmo à destruição de músculo, fáscia e osso. Normalmente é unilateral, podendo afetar regiões como o braço, a mão ou a perna.[2, 26]

A presença de nódulos granulomatosos e supurativos que atingem muitas vezes os canais linfáticos aponta-nos para o diagnóstico de **esporotricose** primária cutânea. Apesar de não ser responsável por doença sistémica, em doentes transplantados poderá ocorrer disseminação cutânea, articular ou para o sistema nervoso central. [25]

No estudo de Ogawa et al. (2009), que incluiu uma população de 17 TR com doença fúngica, as lesões subcutâneas específicas de **feo-hifomicose** foram somente observadas nas extremidades distais do corpo. Clinicamente, a maioria destes doentes apresentava apenas uma lesão do tipo quístico. Placas verrucosas, vegetativas e infiltrativas foram igualmente registadas mas em muito menor número, sendo os membros inferiores a região do corpo mais

afetada. Nenhum dos doentes experienciou dor ou edema, inflamação na área circundante ou linfadenopatias regionais/sistêmicas. A **alternariose**, uma das feo-hifomicoses mais comuns em doentes transplantados, pode manifestar-se por nódulos, pápulas, pústulas eritematosas ou violáceas e de consistência duro-elástica. Algumas delas podem ulcerar.[41](ver imagens 1-4)

O espectro dermatológico das infeções por *Fusarium* inclui celulite, placas, pústulas, nódulos dolorosos e eritematosos. Na **fusariose** disseminada, para além das lesões primárias, podemos encontrar lesões semelhantes a éctima gangrenoso, afetando habitualmente as extremidades. [42]

A **zigomicose** cutânea primária não tem localização específica mas em doentes TOS têm sido observadas lesões nos locais sujeitos a intervenções médicas e/ou cirúrgicas. Habitualmente correspondem a lesões limitadas, endurecidas e numa fase inicial apresentam cor violácea. Posteriormente tornam-se necróticas com um halo eritematoso. O fungo pode induzir enfarte dos capilares cutâneos, provocando descoloração branco acastanhada com lesões que tendem a ulcerar e drenar um exsudato fétido e escuro. Se a doença progredir poderá atingir a fáscia (fasciíte necrosante), músculos, tendões e ossos. [31]

A infeção cutânea por *Scedosporium apiospermum* apresenta-se ao exame dermatológico como abscessos não drenantes, nódulos, úlceras ou até mesmo lesões “tuberculoma-like”. [43]

Nos poucos casos ainda relatados, a **aspergilose cutânea primária** habitualmente inicia-se como um nódulo flutuante e eritematoso que rapidamente evolui para ulceração, produzindo uma escara negra. Nos doentes TOS, a aspergilose cutânea pode manifestar-se com uma infeção da ferida cirúrgica ou surgir como nódulos subcutâneos próximos de um local onde a epiderme esteja lesada.[33]



Imagem 1: Dermatomicose por *Alternaria alternata* em TR - doente 1 (fotografia cedida pelo serviço de dermatologia dos CHUC)



Imagem 2: Dermatomicose por *Alternaria alternata* em TR - doente 1 (fotografia cedida pelo serviço de dermatologia dos CHUC)



Imagem 3: Dermatomicose por *Alternaria alternata* em TR – doente 1 (fotografia cedida pelo serviço de dermatologia dos CHUC)



Imagem 4: Dermatomicose por *Alternaria alternata* em TR - doente 2 (fotografia cedida pelo serviço de dermatologia dos CHUC)

Num estudo realizado em 146 recetores de transplante de órgãos sólidos [44], onde se diagnosticaram 26 casos de **criptococose cutânea**, os membros inferiores foram os mais atingidos. De entre as outras regiões afetadas incluíram-se tronco, membros superiores, cabeça e pescoço. Múltiplas morfologias de lesões cutâneas foram registadas: nódulos, pápulas, pústulas, úlceras, abscessos, vesículas e celulite. Neuville et al. referem que as lesões de criptococose cutânea primária têm maior incidência nas mãos, aparecem de forma solitária, manifestando-se usualmente como paroníquia com ou sem fleimão, celulite, nódulos ou ulceração em áreas expostas e sujeitas a agressões externas.[45]

Tabela 2- Clínica e diagnóstico diferencial das principais micoses cutâneas superficiais em doentes TOS

	Intertrigo candidiásico	Pitíriase Versicolor	Tinea glabra da pele
Clínica/ Exame Objetivo	<p>Pústulas em base eritematosa com bordos definidos e ativos</p> <p>Lesões satélites: pequenas pústulas à periferia</p> <p>Prurido/dor</p>	<p>Máculas irregulares, hipo ou hiperpigmentadas</p> <p>Ligeira descamação</p> <p>Lesões individuais podem alargar e agrupar-se, afetando extensas áreas</p>	<p>Máculas ou placas, arciformes e eritematosas</p> <p>Bordos bem delimitados, escamosos ou vesiculares</p> <p>Expansão confluenta (anéis concêntricos)</p> <p>Algum prurido</p>
Localização mais comum	<p>Regiões: Axilar Inguinal Interglútea Perianal Submamária</p>	<p>Parte superior do tronco</p> <p>Abdómen</p> <p>Pescoço</p>	<p>Corpo</p> <p>Face</p> <p>Região Inguinal</p> <p>Pés</p>
Diagnósticos Diferenciais	<p>Dermatite seborreica</p> <p>Dermatite atópica</p> <p>Dermatofitias</p> <p>Eritrasma</p>	<p>Hipopigmentação pós-inflamatória</p> <p>Tinea corporis</p> <p>Dermatite seborreica</p> <p>Vitiligo</p> <p>Pitíriase rosea alba</p> <p>Eczema numular</p>	<p>Celulite bacteriana</p> <p>Dermatite seborreica</p> <p>Dermatite atópica</p> <p>Eritema anular</p> <p>Psoríase</p>

Tabela 3- Clínica e diagnóstico diferencial das principais micoses com atingimento subcutâneo nos doentes TOS

	Cromoblastomicose	Esporotricose	Micetoma Eumicótico	Feo-hifomicoses
Clínica/Exame Objetivo	<p>Placas crostosas, verrucosas ou ulceradas</p> <p>Hiperqueratose</p> <p>Lesões satélite se atingimento linfático</p> <p>Lesões a fazer lembrar “cabeça de couve-flor”</p> <p>Cronicidade pode levar a elefantíase ou estase linfática</p>	<p>Pápulas, pústulas ou nódulos subcutâneos firmes e indolores com base eritematosa</p> <p>Lesões ulceradas (cancro esporotricótico)</p> <p>Possível atingimento linfático</p>	<p>Granulomas e abscessos</p> <p>Drenagem de material purulento</p> <p>Potencialmente deformante</p>	<p>Nódulos assintomáticos de consistência duro-elástica com:</p> <p>-centro ulcerado/necrosado</p> <p>-cápsula fibrosa</p> <p>- base eritematosa</p>
Localização mais comum	<p>Unilateral:</p> <p>Mão</p> <p>Membros Inferiores</p> <p>Tórax</p>	<p>Membros superiores (dedo-mão-braço)</p>	<p>Unilateral:</p> <p>Membros inferiores</p> <p>Mão</p>	<p>Extremidades distais do corpo</p>
Diagnósticos Diferenciais	<p>Sarcoma de Kaposi</p> <p>Carcinoma de células Escamosas</p> <p>Tumores quísticos</p>	<p>Tuberculose cutânea</p> <p>Tularémia</p> <p>Sífilis primária</p> <p>Pioderma bacteriano</p> <p>Dermatofitias inflamatórias</p> <p>Cromomicose</p> <p>Micetoma</p>	<p>Botriomicoma (origem bacteriana)</p> <p>Cromoblastomicose</p> <p>Osteomielite</p>	<p>Estruturas quísticas (eg. Quisto de Baker)</p> <p>Alternariose:</p> <p>Micetoma</p> <p>Carcinoma epidermoide</p>

Tabela 4- Clínica e diagnóstico diferencial das principais micoses sistémicas com atingimento cutâneo primário em doentes transplantados de órgãos

	Fusariose	Zigomicose	Aspergilose	Criptococose
Clínica/Exame Objetivo	Nódulos dolorosos e eritematosos Possibilidade de ulceração Forma cutânea disseminada: lesões do tipo éctima gangrenoso, acompanhadas por febre e mialgias	Lesões limitadas e endurecidas: Fase inicial: cor violácea. Fase posterior: tornam-se necróticas com um halo eritematoso. Possível enfarte dos capilares cutâneos Ulceração e drenagem de exsudato fétido e escuro	Nódulo flutuante e eritematoso Rápida evolução para ulceração Escara negra central	Lesões solitárias ou confinadas a uma área limitada. Celulite Úlceras Paroníquia com ou sem fleimão
Localização mais comum	Extremidades do corpo	Locais sujeitos a intervenções médicas e/ou cirúrgicas	Ferida cirúrgica Zonas maceradas da pele	Áreas expostas do corpo: face, pescoço, cabeça Membros inferiores Tronco
Diagnósticos Diferenciais	Éctima gangrenoso Zigomicose	Éctima gangrenoso Aspergilose cutânea Fusariose cutânea	Zigomicose Pioderma gangrenoso	Molúsculo contagioso Histoplasmose disseminada Sarcoidose Pioderma

Meios complementares de diagnóstico

Um diagnóstico atempado e correto é, nestes doentes, de vital importância, de modo a poder agir com rapidez, implementando uma terapêutica o mais dirigida possível e com menor risco para o doente.[1] O diagnóstico nem sempre é fácil pela frequente inespecificidade do quadro clínico. Contudo, nunca é demais referir que uma boa recolha da história clínica e a realização de um exame físico cuidado são essenciais na abordagem de qualquer doente.

Relativamente às IF invasivas nos doentes TOS, a *European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC)* e o *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG)* considerou 3 níveis de certeza diagnóstica: provada, provável e possível. IF invasiva provada exige um diagnóstico anátomo-patológico ou o isolamento do fungo em amostras clínicas estéreis. Quanto à IF invasiva provável, devem ser considerados parâmetros como os fatores de risco do hospedeiro e a clínica (já abordados anteriormente), bem como as evidências microbiológicas que apoiam o diagnóstico. [1]

Os avanços verificados nas técnicas laboratoriais de microbiologia permitiram o isolamento e identificação de fungos, muitos deles com raro envolvimento na patologia humana e com manifestações clínicas bastante atípicas. [25] Um trabalho multidisciplinar entre a dermatologia, infeciologia, a equipa de transplante e o laboratório microbiológico é fundamental no diagnóstico e na determinação da suscetibilidade fúngica.

Candidíase Superficial

O exame direto (preparação com hidróxido de potássio- KOH) visualiza formas de pseudohifas e leveduras. [26] Achados microscópicos de pseudomicélios no prato ungueal confirmam o diagnóstico de onicomicose por candidíase. [2]

O exame cultural permite a identificação de espécies de *Candida*. Os resultados devem ser interpretados consoante o contexto clínico. [23] Habitualmente ocorre a formação de colónias leveduriformes, fazendo lembrar um “pingo de vela.” A caracterização da espécie *C. albicans* pode ser feita através da formação de clamidoconídios em meio Corn-meal.

Infeções por Malassezia

Como as espécies de *Malassezia* residem habitualmente na camada córnea e nos folículos pilosos, causando doença apenas quando estão em determinadas fases do crescimento ou metabolismo, a melhor maneira de estabelecer o diagnóstico é através do exame clínico auxiliado pela luz de Wood. [23] Nesta pesquisa conseguem distinguir-se placas fluorescentes azuis-esverdeadas. Contudo, este teste pode ser negativo em indivíduos que tenham tomado banho recentemente porque o químico fluorescente é solúvel em água. Também pode ser utilizado o exame direto de escamas tratadas com KOH a 20% que possibilita a visualização de hifas filamentosas e formas globosas de leveduras, apresentando um aspeto típico de “esparquete com almôndegas”. [26] Habitualmente, a cultura não está indicada para o diagnóstico de infeções superficiais causadas por *Malassezia* spp.

Dermatofitias

À luz de Wood, a maioria dos dermatófitos não apresenta fluorescência. A exceção acontece nas espécies *Microsporum* spp., causadoras de tinea capitis, que apresentam cor verde azulada fluorescente. Este exame permite igualmente diferenciar eritrasma por *Corynebacterium minutissimum*, que adquire tonalidade de vermelho coral, da tinea cruris que não cora. O uso da luz de Wood é importante para determinar a extensão das lesões, identificar amostras para análise e acompanhar a evolução da resposta ao tratamento.[45]

O exame direto ao microscópio é peça chave para o diagnóstico; pode ser feito de forma rápida e fácil, tendo alta sensibilidade e especificidade para estes fungos. O exame é positivo, quando os dermatófitos são identificados como estruturas septadas e tubulares (hifas ou micélios). A realização de culturas do fungo é cara e demorada no tempo, no entanto é útil quando o diagnóstico ainda é incerto, na presença de infeções recidivantes ou quando se pondera terapia oral a longo-prazo. [26, 45]

A biopsia cutânea (BC) é requerida quando há invasão profunda da pele. No estudo de Lei Ma et al. (2009) foi reportado um caso de granuloma de Majocchi em doente recetor de TH, onde se realizou excisão de lesão nodular para estudo histopatológico e cultura do fungo, bem como exame microscópico com preparação de KOH a 20%. Histologicamente, a biopsia do tecido revelou hiperqueratose e acantose na epiderme com formação de granuloma de células epitelioides na derme acompanhado de inflamação difusa e infiltração de células como linfócitos, histiócitos e células do plasma. Era igualmente visível disrupção folicular com microabcessos neutrofílicos. A coloração PAS (ácido periódico de Schiff) mostrou a presença de elementos fúngicos no estrato córneo, granuloma e células gigantes polinucleares.[38]

Cromoblastomicose

A colheita do material biológico deve ser realizada no local onde existem os chamados “pontos negros”, de forma a recolher o seu conteúdo. Podem visualizar-se hifas e corpos escleróticos. O diagnóstico microbiológico completa-se com o isolamento do fungo em meio de cultura agar Sabouraud que evidencia colónias filamentosas verdes escuras, de crescimento lento (4 a 6 semanas para identificação). O estudo histopatológico da BC mostra lesões granulomatosas e verrucosas: hiperplasia pseudoepiteliomatosa, hiperqueratose, abscessos intradérmicos contendo células inflamatórias e corpos escleróticos (pequenas formas fúngicas acastanhadas e rodeadas de espessas paredes bilaminadas). Lesões antigas apresentam densa fibrose dentro e à volta dos granulomas.

Micetoma Eumicótico

Ao exame microscópico do pus dos grânulos (solução de KOH a 20%) podemos visualizar corpos escleróticos em colónias microbianas, apresentando cor diferente consoante o agente patogénico. O exame anátomo-patológico revela hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme. Os agregados de hifas fúngicas (grãos) encontram-se rodeados de fibrose e de células inflamatórias mononucleares. Quando há suspeita de envolvimento mais profundo, alguns exames imagiológicos (radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) podem ajudar na definição do grau de extensão das lesões. A radiografia do esqueleto ósseo habitualmente revela múltiplas lesões osteolíticas e fenómenos de reação periosteal.

Esporoticose

Caso o diagnóstico clínico não seja suficientemente esclarecedor, a confirmação é feita através de cultura do material obtido por curetagem da lesão, raspagem de lesões abertas ou aspiração de nódulos cutâneos. *Sporothrix schenckii* cresce bem em diversos meios de cultura. A colónia desenvolve-se três a sete dias após o início da cultura. Histologicamente podem-se observar lesões granulomatosas, células gigantes de Langerhans e microabcessos piogénicos. [26]

Feo-hifomicose

Num estudo de Boyce et al. sobre feo-hifomicoses causadas por *Alternaria* spp em doentes transplantados, a abordagem diagnóstica incluiu exame histológico que revelou alterações granulomatosas dos tecidos, foliculite pustular, inflamação aguda/crónica e a presença de elementos de hifas fúngicas septadas. [41]

No estudo de Calabrò et al. (2007), a cultura das amostras foi feita em agar-Sabouraud com crescimento das colónias de *Alternaria alternata* a uma temperatura de sensivelmente 30°C. As colónias apresentaram um crescimento rápido e cor verde escura. Ao exame microscópico observaram-se hifas septadas características dos fungos da família Dematiaceae.[46]

A reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR) combinada com a sequenciação direta de dois domínios independentes do gene rDNA permite identificar o agente causador, especialmente *Alternaria infectoria*. [47]

Zigomicose

Um dos primeiros exames a realizar é o exame direto com 10 a 20% de hidróxido de potássio e cuja observação ao microscópio permite visualizar hifas cenocíticas, hialinas e bifurcadas. O agente etiológico pode ser confirmado por meios de cultura em agar de dextrose de Sabouraud. O período de incubação é de 3 a 5 dias a uma temperatura de cerca de 26°C. Os fungos zigomicetes produzem colónias vilosas, algodonosas (brancas a cinzentas) preenchendo toda a placa de Petri. Com o uso das técnicas de RT-PCR é possível identificar grande parte dos zigomicetes com uma sensibilidade e especificidade virtuais de 100%. [48-50] As biopsias são igualmente importantes. A nível histopatológico visualiza-se padrão inflamatório com numerosas hifas hialinas, não septadas e bifurcadas, presença de edema, necrose, infiltrados de células polimorfonucleares, plasmócitos e poucos eosinófilos. Fenómenos como trombose ou enfarte dos tecidos podem também ocorrer pois as hifas tendem a invadir os vasos sanguíneos, explicando assim a tendência para a disseminação desta doença.

Fusariose

Segundo uma revisão que envolveu 259 casos publicados de fusariose (259 imunodeprimidos e 27 imunocompetentes), as lesões cutâneas foram a principal fonte de diagnóstico em 55% de todos os doentes. Histologicamente esta infeção é difícil de distinguir da aspergilose. Tal como neste último caso, observa-se a presença de hifas hialinas septadas com ramificação em ângulo agudo.[42] A coloração PAS revela, com frequência, a presença de hifas fúngicas septadas penetrando no endotélio dos vasos sanguíneos da derme com extensão para a gordura subcutânea, causando trombose e enfarte dos tecidos.[32] Contudo, a

hemocultura é frequentemente negativa para este fungo. O diagnóstico definitivo baseia-se no isolamento de *Fusarium* a partir de culturas das lesões cutâneas biopsadas. Macroconídios em forma de banana são típicos desta micose.[32, 42]

Aspergilose

O diagnóstico desta micose, como nos restantes casos já aqui abordados, pode ser feito através do exame direto com hidróxido de potássio a 20%, bem como BC e cultura. *Aspergillus* costuma invadir vasos sanguíneos da derme ou tecidos subcutâneos, como tal as amostras devem ser obtidas no centro da lesão e incluir gordura subcutânea. Podem ser encontrados micélios na derme ou epiderme. Outro achado poderá ser a presença de hifas septadas medindo cerca de 3 µm de diâmetro, ramificando num ângulo de 45°. Os elementos fúngicos podem ser visualizados pela coloração de hematoxilina-eosina, contudo observam-se melhor pelas colorações de Gomori e PAS. A cultura de tecidos deve ser feita em agar-Sabouraud. O diagnóstico de aspergilose cutânea primária só pode ser considerado definitivo depois de se excluírem outros locais de infeção. [33]

Criptococose

No estudo de Kulkarni et al. (2009) que descreve um caso de criptococose primária por *Cryptococcus laurentii* em doente transplantado renal, a BC mostrou resposta inflamatória mínima na coloração por hematoxilina-eosina. Contudo, na coloração PAS, numerosos grupos celulares, corados de magenta e correspondentes a estruturas criptocócicas foram observados nos folículos pilosos, nas glândulas sebáceas e sudoríparas e livremente na derme. A formação de granulomas não foi evidente. O material biopsado seguiu então para

exame microbiológico. Na coloração Gram observaram-se formas leveduriformes arredondadas; a presença de cápsulas não foi apreciável. [37]

No estudo de Orsini et al. (2009) onde foi reportado um caso de infecção cutânea por *Cryptococcus neoformans* também num TR, a avaliação histológica de uma amostra de tecido lesionado (colorações usadas: hematoxilina-eosina, mucicarmim, PAS e Gomori) revelou marcada inflamação aguda, formação de abscessos e numerosas formas fúngicas coincidentes com *Cryptococcus* na epiderme e tecido subcutâneo. [51]

Se o diagnóstico de criptococose cutânea for confirmado por exame microscópico e/ou cultura de tecido [2], deverão ser feitos mais exames por forma a descartar uma criptococose disseminada, já que as lesões cutâneas frequentemente precedem outras manifestações de infecção disseminada grave. [52] Estes estudos incluem radiografia do tórax, hemoculturas, culturas do líquido céfalo-raquídeo, urina, secreções brônquicas e medição do título de antígenos criptocócicos no LCR e soro. [2]

Estratégias Terapêuticas

Globalmente, para o sucesso do tratamento da IF diagnosticada em recetores de transplante sólido, é necessário um diagnóstico atempado, terapêutica antifúngica dirigida e eficaz, redução da imunossupressão e, se necessário, desbridamento cirúrgico. [53] Apesar da abordagem terapêutica nestes doentes não diferir muito daquela que se realiza noutros doentes imunodeprimidos, esta encontra-se bastante dificultada devido às interações medicamentosas frequentes entre os antifúngicos e as drogas imunossupressoras. [54]

Os **azóis** (AZ) apresentam-se como uma das principais escolhas no tratamento das micoses cutâneas. Contudo, o principal inconveniente do seu uso nos TOS reside na potencial interferência destes fármacos com o citocromo P450, alterando o metabolismo dos inibidores da calcineurina como a ciclosporina A e o tacrolimus, o que leva a um aumento substancial das suas concentrações plasmáticas. Como tal, estas concentrações devem ser monitorizadas regularmente para evitar efeitos secundários graves (nefrotoxicidade, neurotoxicidade, entre outros) [55]. A administração concomitante de voriconazol (VoriZ) e sirolimus está contraindicada, já que o primeiro aumenta em muito a concentração plasmática do segundo. [56]

Para além deste grupo de fármacos, o uso de **anfotericina B** (AnfB) e seus derivados lipídicos pode acarretar problemas de tolerância devido ao risco de toxicidade renal. Como será de esperar, este risco apresenta-se especialmente elevado em doentes TR. [54] Apesar dos seus efeitos adversos, a AnfB continua a ser uma opção terapêutica para inúmeras micoses oportunistas em doentes transplantados devido ao seu amplo espectro de ação. Como tal, a função renal e o balanço eletrolítico devem ser sempre monitorizados quando este

fármaco é administrado. [2] A interação entre AnfB e ciclosporina pode levar ao agravamento da função renal devido à potenciação do efeito nefrotóxico de ambas. [54]

Não obstante, há que salientar que não existe um tratamento totalmente estandardizado para cada uma das infeções micóticas que abordámos. Estratégias que até há bem pouco tempo se pensavam eficazes, atualmente já não o são. Novas abordagens têm conseguido alcançar sucesso terapêutico, embora ainda sejam casos pontuais ou realizados em centros únicos. Claro está, que qualquer das medidas terapêuticas aplicadas tem sempre como objetivo último o bem-estar do doente, requerendo o menor dano possível para o estado de imunodepressão em que esta população se encontra, de forma a preservar o órgão transplantado.

Segundo os protocolos publicados em 2009 pela *Infectious Disease Society of America (IDSA)*, o tratamento da *candidíase cutânea* tem por base a aplicação tópica de agentes antifúngicos. Os AZ são os mais eficazes. O cloridrato de terbinafina (TerF) e de amorolfina são igualmente úteis. Se estivermos perante uma onicomicose ou paroníquia candidiásicas, a terapêutica oral com itraconazol (ItraZ) é recomendada. Também nos casos de candidíase cutânea em doentes imunocomprometidos a terapêutica sistémica é a mais indicada.[57]

As *dermatofitias* podem ter uma resposta lenta à terapêutica e tendência para a recidiva. No caso de afeção superficial e localizada desta micose em doentes transplantados, o tratamento pode ser feito com AZ ou alilaminas tópicos associando desde logo antifúngicos sistémicos para evitar as formas extensas e invasivas da doença. [2]

Já nas foliculites por *Malassezia furfur*, o tratamento tópico com um imadazol é usualmente eficaz em doentes imunodeprimidos. Contudo, em caso de lesões extensas ou resistentes à terapêutica, a abordagem sistémica com fluconazol (FluZ) ou ItraZ é recomendada. [24] O tratamento tópico com derivados de imidazóis e baixa dose de

corticoesteróides são eficazes no tratamento da dermatite seborreica causada por este fungo. Da mesma forma, a abordagem terapêutica da *pitíriase versicolor* assenta na aplicação tópica de um derivado imidazólico (preferencialmente creme) ou champô de sulfureto de selénio.[58]

A terapêutica da *chromoblastomycose* baseia-se na administração de ItraZ, TerF, uma combinação entre ambos ou ainda com flucitosina. O PosaZ foi mais recentemente aprovado como tratamento de segunda linha, em caso de falha ou intolerância à terapêutica instituída. Este antifúngico apresenta menos interações medicamentosas (e.g. tacrolimus), comparativamente ao ItraZ. A excisão cirúrgica de nódulos bem definidos constitui também uma opção terapêutica. [40]

Como já referido noutra secção, a forma mais comum de *esporotricose* em doentes transplantados é a cutânea disseminada. Inicialmente, o tratamento desta afeção baseia-se na administração intravenosa de AnfB forma lipofílica (3 a 5 mg/Kg/dia), seguida de ItraZ oral (200mg/dia) durante 12 meses, em doentes cuja terapêutica imunossupressora não é revertida (poderá ser necessário alargar este período). [59] Outras alternativas incluem TerF oral, solução saturada de iodeto de potássio, FluZ oral ou calor local.[27]

José Carlos Cardoso et al. descrevem um caso de infeção por *Pseudallescheria boydii*, agente etiológico do *micetoma*, em recetor de TR e cujo tratamento empírico inicial com ItraZ (100mg 2id) se revelou ineficaz (ausência de melhoria clínica e disseminação das lesões na mesma perna onde tinham surgido). Após o estudo microbiológico das lesões ter revelado a presença de *Pseudallescheria boydii*, foi realizada a excisão cirúrgica das mesmas, tendo sido associado tratamento médico com VoriZ 400mg/dia durante 2 meses. Obteve-se, desta forma, um bom resultado terapêutico, sem recorrências após dois anos e meio de seguimento.[60]

Apesar de não haver um tratamento padronizado, vários estudos demonstraram que a melhor opção para o tratamento das *feo-hifomicoses* em RTOS será a combinação da terapia antifúngica com a excisão cirúrgica. [61] A cirurgia é provavelmente o melhor tratamento para lesões bem delimitadas. Contudo, mesmo quando a excisão é completa, deve ser adicionado tratamento médico para evitar a disseminação e tratar possíveis lesões subclínicas. [28] O ItraZ é, por norma, o antifúngico de eleição, mas algumas falhas terapêuticas têm sido registadas após a sua administração [62] Apesar de ter amplo espectro de ação e uma boa tolerabilidade, a absorção deste fármaco encontra-se dificultada devido à sua interação com o CYP3A4. [63, 64] VoriZ, FluZ ou AnfB são igualmente referidos como possível tratamento antifúngico destas micoses, todos eles com resultados bastantes apreciáveis. No estudo de Santiago et al. (2010) para tratamento de alternariose cutânea em TR foi utilizada como abordagem de 1ª linha, a crioterapia. Até aqui e na maior parte dos poucos casos ainda reportados, a crioterapia foi usada somente quando os antifúngicos orais não foram satisfatórios no combate à doença. Assim, o uso desta técnica numa fase mais inicial do tratamento da alternariose poderá ser uma opção viável, principalmente em doentes imunodeprimidos com múltiplas lesões cutâneas. [63] Vieira R. et al. descrevem um caso de alternariose cutânea em TH que regrediu apenas com a diminuição das doses de imunossuppressores e suspensão da terapia corticoide, sem ter sido necessário o uso de antifúngicos ou técnicas cirúrgicas. [65]

No tratamento da **zigomicose** cutânea primária, a melhor abordagem consiste em desbridamento ou limpeza cirúrgicos, removendo todos os tecidos necróticos. Tais procedimentos devem ser acompanhados de terapêutica médica, preferencialmente AnfB. A toma de PosaZ pode ser igualmente um tratamento efetivo. [31, 66-69]. A combinação destes dois fármacos mostrou já eficácia superior, contudo ainda não existem suficientes estudos randomizados e controlados sobre esta associação no tratamento da zigomicose cutânea. É

assim necessário uma abordagem multidisciplinar que não pode deixar de incluir a avaliação e ajuste da terapêutica imunossupressora que predispôs a este quadro clínico. O oxigênio hiperbárico poderá também ser uma terapia complementar que previne a disseminação sistêmica, controla a IF e potencia os efeitos dos tratamentos cirúrgico e médico.[30]

O tratamento eficaz da *fusariose* cutânea é particularmente complicado, já que estes organismos tendem a ser resistentes a inúmeras drogas antifúngicas comparativamente à maioria dos agentes patogênicos já aqui referidos. *Fusarium* spp. apresentam alguma resistência ao ItraZ e são moderadamente suscetíveis ao VoriZ e ao PosaZ. Estudos mais recentes referem que estes dois últimos mostraram ser efetivos no tratamento da fusariose.[70, 71] Contudo, o uso destes fármacos em transplantados hepáticos (TH) pode acarretar sérias dificuldades devido à sua hepatotoxicidade e possíveis interações medicamentosas. Os AZ de espectro mais reduzido como o FluZ e o cetoconazol não são ativos contra as espécies de *Fusarium*, não sendo por isso utilizados. [42] Em pequenas séries, o uso de formulações lipídicas de AnfB mostrou muito bons resultados no tratamento desta micose. [72] Todavia, o papel da AnfB no tratamento da fusariose ainda é controverso. [73] Em todo o caso, a ressecção cirúrgica das lesões cutâneas é sempre recomendada. [42]

A *criptococose* cutânea em doentes imunodeprimidos deve ser tratada com AZ via oral; se a doença for severa, o tratamento inicial com AnfB é aconselhado. [74] (nos RTOS um tratamento primitivamente mais agressivo pode evitar a perda do órgão transplantado) A maioria destes doentes responde de forma favorável a um regime curto em monoterapia. O emprego exclusivo de tratamento cirúrgico mantém-se questionável. [75] Alguns autores descrevem bons resultados com o uso de AnfB isoladamente ou em associação com 5-fluorocitosina, FluZ e ItraZ. [37] Relativamente à imunossupressão, é aconselhado diminuir a dose ou mesmo suspendê-la. (prednisolona – máximo 10mg/dia). [76]

Na *aspergilose* cutânea está recomendado o uso de VoriZ como agente de primeira linha, já o ItraZ é considerado uma opção alternativa. [77] Contudo, como o ItraZ é economicamente mais viável que o primeiro, alguns centros têm-no utilizado como droga de eleição neste tipo de micoses, desde que as lesões sejam bem delimitadas e que a concentração do fármaco seja a adequada às estruturas cutâneas. [77, 78] Apesar da duração do tratamento ainda não estar bem definida, alguns autores defendem que o doente deve ser tratado pelo menos durante 3 meses, e posteriormente ser seguido pela equipa médica de forma rigorosa e criteriosa. [77] Brinca et al. descreveram um caso de aspergilose cutânea secundária a aspergilose pulmonar em recetor de TC, cuja opção terapêutica se baseou na administração de AnfB. Tal decisão permitiu a continuação do regime imunossupressor instituído (prednisolona, tacrolimus e sirolimus), pois o VoriZ, se usado, iria aumentar significativamente as concentrações plasmáticas do sirolimus, acarretando a suspensão imediata do imunossupressor. [34]

Profilaxia Antifúngica e Medidas Preventivas Pós-Transplante

A controvérsia da quimioprofilaxia

O uso, bem como a escolha de agentes antifúngicos profiláticos para RTOS são temas que continuam a suscitar alguma polémica na comunidade científica. Na atualidade, faltam estudos controlados e randomizados, com uma amostra suficientemente grande para se poderem extrapolar resultados. Experiências únicas nos vários centros de transplante mundiais são insuficientes. Dadas estas circunstâncias, o desenvolvimento de recomendações baseadas na evidência para o tratamento profilático contra infeções fúngicas superficiais e/ou profundas em RTOS é extremamente limitado.

Num ensaio clínico, prospetivo, aleatorizado, duplamente cego, com um grupo placebo de controlo, realizado em mais de 200 doentes TH, demonstrou-se que o FluZ (400mg/dia, 10 semanas) foi eficaz na prevenção da IF superficial e profunda, sem registo apreciável de hepatotoxicidade. Apesar da mortalidade global pós-transplante ter sido idêntica em ambos os grupos, houve uma diminuição da mortalidade relacionada com as infeções fúngicas no grupo em que profilaticamente foi administrado FluZ.[79] Colby et al. demonstraram em 71 doentes recetores de transplante hepático que a administração oral de ItraZ reduziu expressivamente a frequência de infeções fúngicas superficiais face ao grupo de controlo (placebo).

A ponderação da profilaxia antifúngica em RTOS baseia-se em fatores risco e epidemiológicos capazes de aumentar de modo significativo a probabilidade de estes desenvolverem uma IF oportunista. A identificação de doentes com alto risco de infeção é crucial para a aplicação de uma terapêutica profilática eficaz. O agente profilático ideal deverá ser comprovadamente eficaz, seguro para o enxerto e restantes órgãos, fácil de

administrar, sem interações medicamentosas ou que estas sejam previsíveis, com efeitos secundários mínimos e viável a nível financeiro. Nos TOS com risco superior para desenvolver candidíase pode ser feita profilaxia com FluZ. Em centros de transplantação com uma alta incidência de *Candida não-albicans* ou com alta probabilidade de infeção por *Aspergillus*, poderá haver benefício no uso de AnfB lipossómica como agente profilático. A duração do tratamento profilático ainda não está claramente definida mas, regra geral, deverá ser usada enquanto os fatores de risco persistirem, bem como, enquanto as culturas fúngicas forem positivas. [53]

Em alguns dos casos de dermatomicoses em TOS referidos na literatura, bastou reduzir as doses de imunossupressão para que, em alguns meses, o estudo histopatológico cutâneo já não revelasse a presença de estruturas fúngicas, bem como o exame direto e as culturas fossem negativas. Não foi necessário o uso de quimioprofilaxia, nem mesmo de tratamento antifúngico.

Apesar de toda esta controvérsia acerca da profilaxia, a dificuldade diagnóstica das infeções fúngicas, bem como a condição imunodeprimida desta população específica de doentes, impõem a necessidade de implementação de medidas preventivas que travem a disseminação da infeção até o diagnóstico ser definitivamente estabelecido. Existem princípios básicos que devem ser rotineiramente aplicados em ambiente hospitalar com o objetivo de prevenir a transmissão da infeção [80] (ver gráfico 2). Tais medidas não são específicas nem se restringem, claro está, às dermatomicoses ou aos doentes transplantados. Contudo, a verdadeira tomada de consciência e a aplicação universal destas estratégias simples por parte da equipa que lida com o doente, é de vital importância, no sentido de prevenir infeções, grande parte associadas aos cuidados de saúde. Desta forma, contribui-se

para a diminuição do tempo de internamento, dos custos hospitalares e das taxas de morbimortalidade.

Gráfico 2- Princípios básicos do controlo da infeção ⁽¹⁾



* Uso sistemático

** Ponderar mediante cada caso

(1)- Adaptado de Dinah Gould [80]

Conclusão

As dermatomicoses constituem uma ameaça notável para os doentes TOS; contudo, estão mais associadas a elevados índices de morbidade do que propriamente de mortalidade. Habitualmente, as micoses cutâneas primárias ocorrem alguns meses após o transplante (≥ 3 meses) e progridem de forma mais insidiosa que as micoses sistêmicas.

Nestes últimos anos, o alargamento do espectro epidemiológico foi, sem dúvida, marcante e apesar do aumento do número de casos reportados na literatura, há que realçar que, muito possivelmente, esses valores estão longe de corresponder à realidade mundial.

Etiologicamente, o cenário não se altera. Fungos, que até há bem pouco tempo eram considerados inócuos para a população transplantada, têm vindo a ser identificados como agentes etiológicos de doença. Alguns deles correspondem a relatos isolados na literatura.

Existem igualmente diversos fatores que podem aumentar a probabilidade de doença fúngica após o transplante nomeadamente idade, residência e antecedentes do doente, tipo de transplante, complicações associadas à cirurgia, exposição ambiental e ocupacional a agentes potencialmente patogénicos, e não menos importante, o grau de imunossupressão a que o doente se encontra sujeito.

Não raras vezes, o diagnóstico destas afeções encontra-se bastante dificultado mediante a falta de especificidade do quadro clínico. Uma boa recolha de história clínica e um exame objetivo minucioso são fundamentais ao sucesso diagnóstico. Claro está, que muitas das vezes estas potentes ferramentas não são suficientes para a identificação do agente, daí a importância do uso de outros meios auxiliares.

O objetivo primordial na abordagem das IF cutâneas em RTOS baseia-se na prevenção e evicção da disseminação da doença, antes mesmo de o diagnóstico ser definitivamente estabelecido. O tratamento deve ser sempre individualizado. A escolha terapêutica deverá ter em conta as interações medicamentosas frequentes entre os antifúngicos e as drogas imunossupressoras. Atualmente, drogas antifúngicas bastante usadas (eg. AZ, AnfB) acarretam algum insucesso terapêutico e toxicidade para o doente. Como tal, o futuro poderá passar pela diminuição da utilização de antifúngicos, implementando e aperfeiçoando o uso de outras técnicas inovadoras e menos agressivas para o doente. A otimização da terapêutica imunossupressora, no sentido de encontrar um equilíbrio verdadeiramente viável entre a evicção da infeção oportunista e o controlo da rejeição do enxerto é a premissa essencial para o êxito da transplantação de órgãos e a diminuição da incidência de doença oportunista.

Referências Bibliográficas

1. Quindos, G., [*Candidiasis, aspergillosis and other invasive mycoses in recipients of solid organ transplants*]. Rev Iberoam Micol, 2011. **28**(3): p. 110-9.
2. Virgili, A., M.R. Zampino, and L. Mantovani, *Fungal skin infections in organ transplant recipients*. Am J Clin Dermatol, 2002. **3**(1): p. 19-35.
3. Alvarez, E., et al., *Molecular phylogenetic diversity of the emerging mucoralean fungus Apophysomyces: proposal of three new species*. Rev Iberoam Micol, 2010. **27**(2): p. 80-9.
4. Hawksworth, D.L., *The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited*. Mycological Research, 2001. **105**: p. 1422-1432.
5. Casadevall, A., *Fungal virulence, vertebrate endothermy, and dinosaur extinction: is there a connection?* Fungal Genet Biol, 2005. **42**(2): p. 98-106.
6. Richardson, M. and C. Lass-Flörl, *Changing epidemiology of systemic fungal infections*. Clin Microbiol Infect, 2008. **14 Suppl 4**: p. 5-24.
7. Sipsas, N.V. and D.P. Kontoyiannis, *Occupation, lifestyle, diet, and invasive fungal infections*. Infection, 2008. **36**(6): p. 515-25.
8. Lally, A., et al., *Prevalence of benign cutaneous disease among Oxford renal transplant recipients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(4): p. 462-70.
9. Formicone, F., et al., *Cutaneous manifestations in Italian kidney transplant recipients*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2527-8.
10. Perera, G.K., et al., *Skin lesions in adult liver transplant recipients: a study of 100 consecutive patients*. Br J Dermatol, 2006. **154**(5): p. 868-72.
11. Mizuta, M. and E. Blumberg, *Impact of fungal infections on solid-organ transplant recipients* Clinical Microbiology Newsletter, 2005. **27**(16).
12. Tessari, G., et al., *Incidence and clinical predictors of primary opportunistic deep cutaneous mycoses in solid organ transplant recipients: a multicenter cohort study*. Clin Transplant, 2010. **24**(3): p. 328-33.
13. Yosipovitch, G., et al., *Skin barrier structure and function and their relationship to pruritus in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(11): p. 3268-72.
14. Singh, N., *Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation*. Infect Dis Clin North Am, 2003. **17**(1): p. 113-34, viii.
15. Fishman, J.A., *Infection in solid-organ transplant recipients*. N Engl J Med, 2007. **357**(25): p. 2601-14.
16. Gulec, A.T., et al., *Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study*. J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(2): p. 187-92.
17. Snyderman, D.R., *Epidemiology of infections after solid-organ transplantation*. Clin Infect Dis, 2001. **33 Suppl 1**: p. S5-8.
18. Alangaden, G.J., et al., *Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors*. Clin Transplant, 2006. **20**(4): p. 401-9.
19. Gabardi, S., et al., *Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients*. Transpl Int, 2007. **20**(12): p. 993-1015.
20. Grossi, P.A., *Clinical aspects of invasive candidiasis in solid organ transplant recipients*. Drugs, 2009. **69 Suppl 1**: p. 15-20.
21. Ramos, A., et al., *Cutaneous aspergillosis in a lung transplant recipient*. Transpl Infect Dis, 2009. **11**(5): p. 471-3.
22. Grossi, P., et al., *Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study*. Italian Study Group of Fungal Infections in Thoracic Organ Transplant Recipients. Transplantation, 2000. **70**(1): p. 112-6.
23. King-man, H. and T.-s. Cheng, *Common Superficial Fungal Infections – a Short Review*. The Hong Kong Medical Diary, 2010. **15**(11): p. 23-7.

24. Tragiannidis, A., et al., *Minireview: Malassezia infections in immunocompromised patients*. Mycoses, 2010. **53**(3): p. 187-95.
25. Kubak, B.M., S.S. Huprikar, and A.S.T.I.D.C.o. Practice, *Emerging & rare fungal infections in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 4**: p. S208-26.
26. Wolff, K., R. Johnson, and D. Suurmond, *Cutaneous Fungal Infections*, in *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*, McGraw-Hill, Editor. 2005: USA. p. 736-7.
27. Yap, F.B., *Disseminated cutaneous sporotrichosis in an immunocompetent individual*. Int J Infect Dis, 2011. **15**(10): p. e727-9.
28. Vermeire, S.E., et al., *Cutaneous phaeohyphomycosis in renal allograft recipients: report of 2 cases and review of the literature*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010. **68**(2): p. 177-80.
29. Choi, J., et al., *Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by Phaeoacremonium species in a kidney transplant patient: the first case in Korea*. Korean J Lab Med, 2011. **31**(3): p. 201-4.
30. Arnaiz-Garcia, M.E., et al., *Cutaneous mucormycosis: report of five cases and review of the literature*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. **62**(11): p. e434-41.
31. Bonifaz, A., et al., *Cutaneous zygomycosis*. Clin Dermatol, 2012. **30**(4): p. 413-9.
32. Dai, W., et al., *Cutaneous fusariosis developing in a post-irradiation site*. Dermatol Online J, 2011. **17**(5): p. 5.
33. Thomas, L.M., et al., *Primary cutaneous aspergillosis in a patient with a solid organ transplant: case report and review of the literature*. Cutis, 2008. **81**(2): p. 127-30.
34. Brinca, A., et al., *Cutaneous aspergillosis in a heart-transplant patient*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2011. **77**(6): p. 719-21.
35. Husain, S., M.M. Wagener, and N. Singh, *Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome*. Emerg Infect Dis, 2001. **7**(3): p. 375-81.
36. Singh, N., et al., *Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality*. J Infect Dis, 2007. **195**(5): p. 756-64.
37. Kulkarni, A., M. Sinha, and U. Anandh, *Primary cutaneous cryptococcosis due to Cryptococcus laurentii in a renal transplant recipient*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012. **23**(1): p. 102-5.
38. Ma, L., et al., *Majocchi's granuloma in a liver transplant recipient caused by a Trichophyton spp., phenotypically consistent with Trichophyton rubrum var. raubitschekii*. Med Mycol, 2009. **47**(3): p. 312-6.
39. Sentamil Selvi, G., et al., *Clinical and mycological features of dermatophytosis in renal transplant recipients*. Mycoses, 1999. **42**(1-2): p. 75-8.
40. Dupont, C., et al., *Unusual presentation of chromoblastomycosis due to Cladophialophora carrionii in a renal and pancreas transplant recipient patient successfully treated with posaconazole and surgical excision*. Transpl Infect Dis, 2010. **12**(2): p. 180-3.
41. Boyce, R.D., et al., *Phaeohyphomycosis due to Alternaria species in transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2010. **12**(3): p. 242-50.
42. Halpern, M., et al., *Cellulitis and nodular skin lesions due to Fusarium spp in liver transplant: case report*. Transplant Proc, 2010. **42**(2): p. 599-600.
43. Ezzedine, K., et al., *Recurrent Scedosporium apiospermum skin infection in a renal transplant recipient*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23**(1): p. 95-6.
44. Sun, H.Y., et al., *Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients*. Med Mycol, 2010. **48**(6): p. 785-91.
45. Noble, S.L., R.C. Forbes, and P.L. Stamm, *Diagnosis and management of common tinea infections*. Am Fam Physician, 1998. **58**(1): p. 163-74, 177-8.
46. Calabro, G., et al., *Cutaneous alternariosis in a kidney transplantation recipient: report of a case*. J Dermatolog Treat, 2008. **19**(4): p. 246-8.
47. Segner, S., et al., *Cutaneous infection by Alternaria infectoria in a renal transplant patient*. Transpl Infect Dis, 2009. **11**(4): p. 330-2.

48. Hata, D.J., et al., *Real-time PCR method for detection of zygomycetes*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(7): p. 2353-8.
49. Dannaoui, E., et al., *Molecular detection and identification of zygomycetes species from paraffin-embedded tissues in a murine model of disseminated zygomycosis: a collaborative European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) evaluation*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(6): p. 2043-6.
50. Alvarez, E., et al., *Spectrum of zygomycete species identified in clinically significant specimens in the United States*. J Clin Microbiol, 2009. **47**(6): p. 1650-6.
51. Orsini, J., et al., *Cryptococcal infection presenting as cellulitis in a renal transplant recipient*. Transpl Infect Dis, 2009. **11**(1): p. 68-71.
52. Baer, S., et al., *Cryptococcal disease presenting as necrotizing cellulitis in transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2009. **11**(4): p. 353-8.
53. Grossi, P.A., et al., *Italian guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients*. Transplant Proc, 2011. **43**(6): p. 2463-71.
54. Aguado, J.M. and J. Ayats, *[Role of anidulafungin in solid organ transplant recipients]*. Enferm Infec Microbiol Clin, 2008. **26 Suppl 14**: p. 29-34.
55. Steinbach, W.J., et al., *In vitro interactions between antifungals and immunosuppressants against Aspergillus fumigatus isolates from transplant and nontransplant patients*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(12): p. 4922-5.
56. Marty, F.M., et al., *Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(5): p. 552-9.
57. Katoh, T., *[Guidelines for diagnosis and treatment of mucocutaneous candidiasis]*. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi, 2009. **50**(4): p. 207-12.
58. Ponticelli, C. and P.L. Bencini, *Nonneoplastic mucocutaneous lesions in organ transplant recipients*. Transpl Int, 2011. **24**(11): p. 1041-50.
59. Kauffman, C.A., et al., *Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(10): p. 1255-65.
60. Cardoso, J.C., et al., *Cutaneous pseudallescheria boydii infection in a renal transplant patient: A case report*. Dermatol Online J, 2009. **15**(10): p. 8.
61. Larsen, C.G., et al., *Subcutaneous phaeohiphomycosis in a renal transplant recipient successfully treated with voriconazole*. Acta Derm Venereol, 2009. **89**(6): p. 657-8.
62. Lyke, K.E., et al., *A case of cutaneous ulcerative alternariosis: rare association with diabetes mellitus and unusual failure of itraconazole treatment*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(8): p. 1178-87.
63. Santiago, F., et al., *Successful cryotherapy for a cutaneous alternariosis in a renal transplant recipient*. Eur J Dermatol, 2010. **20**(6): p. 841.
64. al., D.B.K.e., *Pharmacology of itraconazole*. Drugs, 2001. **61**: p. 27-37.
65. Vieira, R., et al., *Cutaneous alternariosis in a liver transplant recipient*. Rev Iberoam Micol, 2006. **23**(2): p. 107-9.
66. Spellberg, B., J. Edwards, Jr., and A. Ibrahim, *Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(3): p. 556-69.
67. Ayala-Gaytan, J.J., et al., *Cutaneous zygomycosis in immunocompetent patients in Mexico*. Mycoses, 2010. **53**(6): p. 538-40.
68. Greenberg, R.N., et al., *Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments*. Curr Opin Infect Dis, 2004. **17**(6): p. 517-25.
69. Shoham, S., et al., *Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases*. Med Mycol, 2010. **48**(3): p. 511-7.
70. Stanzani, M., et al., *Update on the treatment of disseminated fusariosis: Focus on voriconazole*. Ther Clin Risk Manag, 2007. **3**(6): p. 1165-73.

71. Cuellar-Rodriguez, J., et al., *Disseminated fusariosis in a recipient of a bone-marrow transplant*. *Lancet Infect Dis*, 2009. **9**(8): p. 520.
72. Selleslag, D., *A case of fusariosis in an immunocompromised patient successfully treated with liposomal amphotericin B*. *Acta Biomed*, 2006. **77 Suppl 2**: p. 32-5.
73. Neuburger, S., et al., *Successful salvage treatment of disseminated cutaneous fusariosis with liposomal amphotericin B and terbinafine after allogeneic stem cell transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2008. **10**(4): p. 290-3.
74. Saag, M.S., et al., *Practice guidelines for the management of cryptococcal disease*. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*, 2000. **30**(4): p. 710-8.
75. Neuville, S., et al., *Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity*. *Clin Infect Dis*, 2003. **36**(3): p. 337-47.
76. Zorman, J.V., et al., *Primary cutaneous cryptococcosis in a renal transplant recipient: case report*. *Mycoses*, 2010. **53**(6): p. 535-537.
77. Gupta, A., et al., *Primary cutaneous aspergillosis in renal transplant recipient*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009. **20**(5): p. 848-9.
78. Prasad, P.V., et al., *Primary cutaneous aspergillosis*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2005. **71**(2): p. 133-4.
79. Winston, D.J., A. Pakrasi, and R.W. Busuttill, *Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Intern Med*, 1999. **131**(10): p. 729-37.
80. Gould, D., *Diagnosis, prevention and treatment of fungal infections*. *Nurs Stand*, 2011. **25**(33): p. 38-47; quiz 48.

Agradecimentos

Após o término deste trabalho, impõe-se o agradecimento devido a quem contribui de forma vital para a sua concretização.

Ao Doutor Ricardo José David Costa Vieira pela paciência, disponibilidade e pela forma afetuosa com que sempre me recebeu. Abrindo-me as portas do “universo” da dermatologia, permitiu-me um contacto não apenas baseado na teoria mas essencialmente numa perspetiva prática e clínica. A realização desta tese tornou-se assim num processo enriquecedor a mais níveis do que inicialmente esperava.

Um especial agradecimento a todo o corpo de trabalho do serviço de dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).