

Estudo de caso: *Candida* spp., *Actinomyces* spp. e diagnóstico diferencial

Case Study: *Candida* spp., *Actinomyces* spp. and differential diagnosis

Paula Cristina Mendonça¹, Ana Sofia Rodrigues², Helena Ruivo³, Ana Rita Santos³

¹ H&TRC – Health and Technology Research Center, ESTeSL, IPL. Lisboa, Portugal.

² ESTeSL, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, IPL. Lisboa, Portugal.

³ Anatomik, Laboratório de Anatomia Patológica, Grupo Clara Saúde. Lisboa, Portugal.

Resumo

Este estudo de caso referente a uma mulher de 37 anos com colo que apresenta características normais e com dispositivo intrauterino (DIU). Foi realizada uma colpocitologia através do método convencional e corada através da coloração Papanicolaou, cujas amostras foram reportadas como satisfatórias, apresentando zona de transformação. A nível microscópico observaram-se agrupamentos bacterianos compatíveis com *Actinomyces*, com centro denso e prolongamentos na periferia dispersos de forma radial. Observaram-se também pseudo-hifas e esporos, compatíveis com *Candida* spp. Simultaneamente, foram observadas alterações reativas nas células, como halos perinucleares e anfofilia, e presença de infiltrado inflamatório. Microscopicamente, existiam campos de visualização em que se tornava mais difícil a distinção entre os dois microrganismos, o que exigiu uma observação mais atenta de forma a termos um diagnóstico diferencial, para uma posterior abordagem terapêutica em duas linhas distintas, ou seja, antifúngico e antibiótico. Os achados citológicos apresentaram características que reforçam a importância do diagnóstico diferencial quando estão presentes infecções provocadas por diferentes microrganismos, sendo que o resultado citológico foi negativo para lesão intraepitelial ou neoplasia maligna.

Palavras-chave: *Actinomyces* spp., *Candida* spp., Infecção, Inflamação, Alterações Reativas, Negativo para Lesão Intraepitelial.

Abstract

This case study belongs to a 37-year-old woman with a cervix that has normal characteristics and an intrauterine device (IUD). A colpocytology was performed using the conventional method and stained using Papanicolaou stain, whose samples were reported as satisfactory, showing a transformation zone. At the microscope level, bacterial clusters compatible with *Actinomyces* were observed, with a dense center and radially dispersed extensions on the periphery. Pseudohyphae and spores were also observed, compatible with *Candida* spp. Simultaneously, the existence of reactive alterations in the cells, such as perinuclear halos and amphophilia, and the presence of inflammatory infiltrate were observed. Microscopically, there were fields of view in which it became more difficult to distinguish between the two microorganisms, requiring a more attentive observation in order to have a differential diagnosis, for a later therapeutic approach that occurs in two distinct lines, that is, antifungal and antibiotic. The cytological findings present characteristics that reinforce the importance of the differential diagnosis in the case of infections caused by different microorganisms, and the cytological result was negative for intraepithelial lesion or malignant neoplasia.

Keywords: *Actinomyces* spp., *Candida* spp., Infection, Inflammation, Reactive Changes, Negative for Intraepithelial Lesion.

Correspondência

Paula Cristina Mendonça

E-mail: paula.mendonca@estesl.ipl.pt

HISTÓRIA CLÍNICA

O presente caso clínico relata o caso de uma mulher de 37 anos, com dispositivo intrauterino (DIU), que na consulta de ginecologia apresenta colposcopia normal, sendo a mesma, por norma, caracterizada como mucosa lisa com coloração rosada a par de áreas avermelhadas sem características suspeitas. Foi realizada citologia pelo método convencional e corada através da coloração Papanicolaou.⁽¹⁾

ACHADOS CITOLÓGICOS

Na observação microscópica observou-se a zona de transformação, sendo reportada a amostra como satisfatória. Identificou-se presença de infiltrado inflamatório com

alterações reativas nas células, como halos perinucleares e anfilia, a par de elementos fúngicos, como pseudo-hifas (Figuras 1 e 2). Simultaneamente, em outros campos, foram também encontrados agrupamentos bacterianos, com um centro denso e prolongamentos na periferia dispersos de forma radial (Figuras 3, 4 e 5).

Na realização do *screening* ao logo da lâmina, nem sempre foi fácil distinguir estes dois microrganismos, visto a ambiguidade dos achados encontrados, pois em alguns campos visualizavam-se achados compatíveis com cada um dos microrganismos sobrepostos um ao outro, tal como vemos nas Figuras 4 e 5. Nestes casos, foi necessária uma visualização mais atenta e rigorosa de forma a poder distinguir ambos os microrganismos, mediante a realização de diagnóstico diferencial.

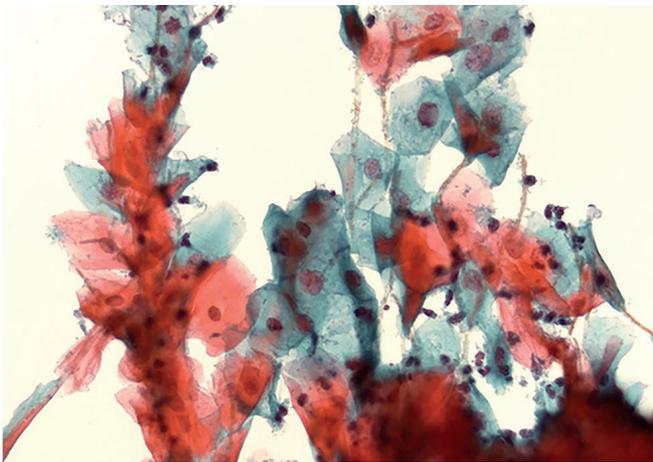


Figura 1

Achados compatíveis com *Candida* spp. num agrupamento de células pavimentosas (coloração Papanicolaou Obj. 40x).



Figura 2

Achados compatíveis com *Candida* spp. num agrupamento de células pavimentosas (coloração Papanicolaou Obj. 40x).



Figura 3

Achados compatíveis com *Actinomyces* spp. num agrupamento de células pavimentosas (coloração Papanicolaou Obj. 40x).

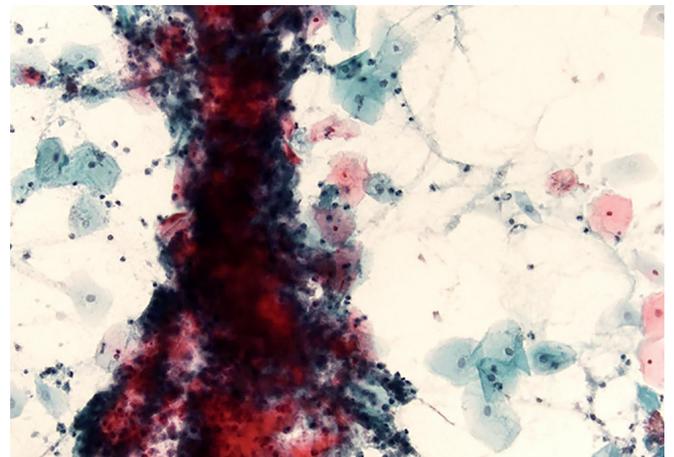


Figura 4

Achados compatíveis com *Candida* spp. e *Actinomyces* spp. junto de um agrupamento de células pavimentosas (coloração Papanicolaou Obj. 20x).

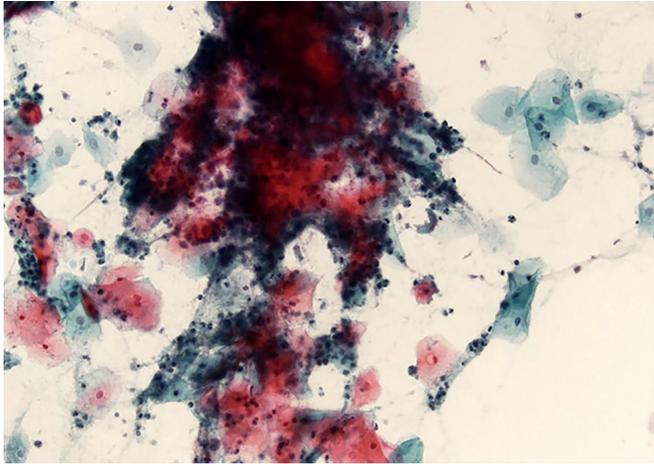


Figura 5

Achados compatíveis com *Candida* spp. e *Actinomyces* junto de um grupo de células pavimentosas (coloração Papanicolaou Obj. 20x).

DISCUSSÃO DO CASO CLÍNICO

De acordo com os aspectos encontrados, o resultado citológico foi de aspectos reativos a inflamação e infecção por *Candida* spp. e *Actinomyces* spp.

Conforme o The Bethesda System for Reporting Cervical Citology, a presença de achados citológicos compatíveis com *Candida* spp. é definida por esporos de 3µm a 7µm e/ou pseudo-hifas, sendo que estas podem ser bastante longas, atingindo várias células, coradas de tons eosinofílicos a um tom castanho acinzentado, com a coloração de Papanicolaou.^(1,2,3) As pseudo-hifas são formadas a partir de extensões citoplasmáticas, não apresentam divisões completas, contudo mostram constrições ao longo do seu comprimento, o que indica a formação de novas células.^(2,3,4) Podem-se apresentar de várias formas, e por vezes representam um efeito de espinha de peixe ao atravessarem o núcleo de leucócitos e dos grupos de células pavimentosas.^(3,4)

Descrito através do The Bethesda System for Reporting Cervical Citology, a presença de achados citológicos compatíveis com *Actinomyces* spp. caracteriza-se por agregados de variadas dimensões de organismos filamentosos, com dispersão radial, sendo conhecidos por mimetizarem uma “bola de algodão”.^(2,5,6) Por vezes identificam-se massas de leucócitos aderentes às colônias bacterianas do *Actinomyces* spp., sendo também comum verificar-se uma resposta inflamatória aguda.^(2,5,6) Novamente, é possível visualizar estas características nos achados encontrados na realização do *screening* da lâmina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existem inúmeros diagnósticos diferenciais que podem ser realizados quando encontrados achados possivelmente compatíveis com *Candida* spp., sendo alguns desses achados compatíveis com *Leptothrix vaginalis*, pela distinção das pseudo-hifas da *Candida* spp., por serem mais finas e se encontrarem septadas, como é possível visualizar na Figura 6. Também se distingue de achados compatíveis com *Actinomyces* spp. devido a estes serem mais espessos e normalmente formarem grupos com centro denso.^(2,3,5)

As fibras de algodão também podem ser confundidas com achados compatíveis com a *Candida* spp. devido ao formato das fibras, contudo podem ser distinguidas pelo seu tamanho relativamente maior, assim como por se apresentarem num plano de visualização diferente^(2,3,6) (Figura 7).

Os fios de muco, pela sua forma e prolongamentos, devem ser distinguidos de achados compatíveis com *Candida* spp. por serem mais encurvados e se apresentarem mais dispersos que as pseudo-hifas.^(2,3,6) Estes podem ser também confundidos com achados compatíveis com *Actinomyces* spp., que se distinguem por apresentarem prolongamentos mais densos, dispersos e não formarem grupos com centro denso^(2,3,5) (Figura 8).

A presença de espermatozoides também pode ser fonte de ambiguidade. Quando da presença de esporos de *Candida* spp., devem ser distinguidos pelo fato de os esporos serem birrefringentes, e os espermatozoides, por norma, apresentarem uma zona mais escura e outra mais clara^(2,3,6) (Figura 9).

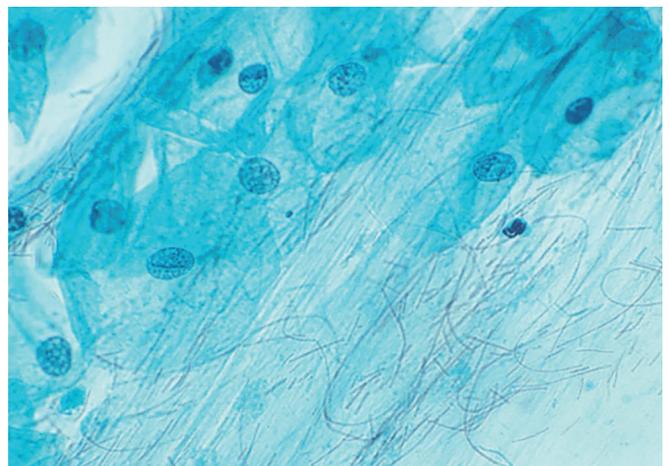


Figura 6

Leptothrix

Fonte: Case 138. Panel: Bacteria seen in vaginal smear preparations. Disponível em: <https://pathos223.com/en/case/case138.htm> (Visitado em 15/03/2022)

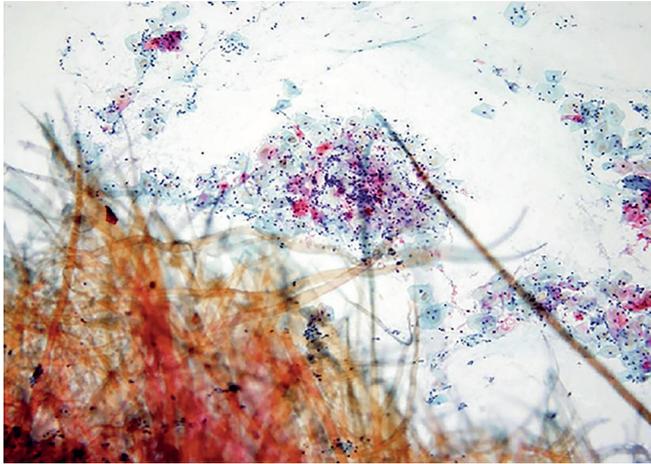


Figura 7

Fibras de algodão

Fonte: Walid E. Khalbuss e Marilee Means Gynecological and Breast Cytopathology Board Review and Self-Assessment, 2013.

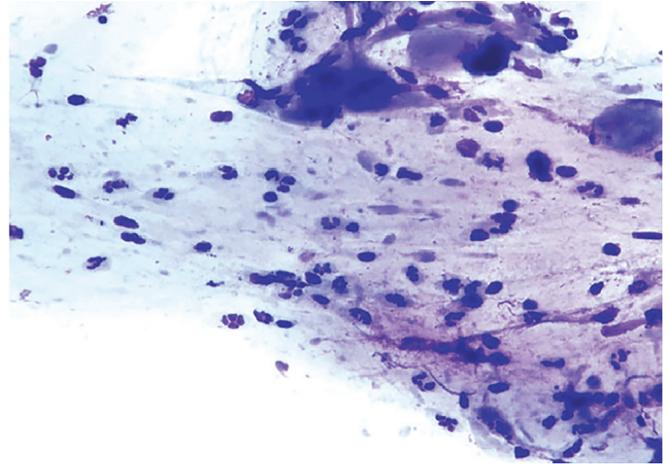


Figura 8

Fios de muco

Fonte: Case 138. Panel: Bacteria seen in vaginal smear preparations. Disponível em: <https://pathos223.com/en/case/case138.htm> (Visitado em 15/03/2022)

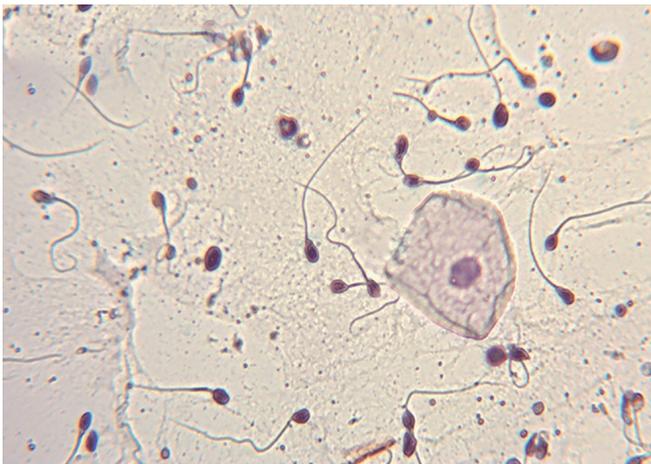


Figura 9

Espermatozoides

Fonte: Citopatologia Geral: Contaminantes. Disponível em: <https://citopatologiageneral.wordpress.com/contaminantes/contaminantes-22/> (Visitado em 15/03/2022)

Segundo a literatura, a presença de lubrificante também pode ser um achado que influencia a identificação de *Actinomyces* spp., em alguns casos, sendo a ausência dos prolongamentos bacterianos um achado a ser considerado neste *pitfall*^(2,7) (Figura 10).

É ainda referida a presença de lactobacilos (bacilos de *Döderlein*) como possível *pitfall* de *Actinomyces* spp., por estes se apresentarem mais finos e de tamanho menor, sendo que quando são observáveis agregados devemos diferenciar pelos lactobacilos isolados e a ausência de prolongamentos^(2,7) (Figura 11).

No que diz respeito a outro *pitfall*, a presença de vaginose bacteriana deve ser diferenciada de achados de *Actinomyces* spp., dado a ausência de prolongamentos ou de um centro denso, que formam as típicas "bolas de algodão"^(2,7) (Figura 12).

As alterações reativas associadas à inflamação foram relatadas tendo por base a presença de microrganismos e o aumento nuclear com grau variável, mas com contornos nucleares suaves, redondos e uniformes; concomitantemente, os núcleos apresentavam-se vesiculares e hipocromáticos.^(2,3,5) Nestas alterações citomorfológicas, podemos também ter alguns campos com limites citoplasmáticos bem definidos, em que o citoplasma pode mostrar policromasia, vacuolização ou halos perinucleares, mas sem espessamento periférico.⁽²⁾ É de notar que na presença de alterações reativas, as mesmas podem ser acompanhadas da presença de infiltrado inflamatório, ou seja, da presença de polimorfocitárias e eritrócitos, como observado na avaliação do *screening* da lâmina.⁽²⁾

As alterações reativas causadas pela presença de microrganismos podem também fazer diagnóstico diferencial com achados citomorfológicos de células pavimentosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), sendo que nesta categoria está presente um aumento nuclear considerável, hiper cromasia, um halo perinuclear mais marcado e ausência de eosinofilia^(2,5,8) (Figura 13).

No decorrer do *screening* deste caso, nem sempre foi fácil distinguir ambos os microrganismos em alguns campos conforme anteriormente mencionado, tornando-se assim fundamental uma apreciação descritiva das características, que se encontra descrita na Tabela 1.⁽²⁾

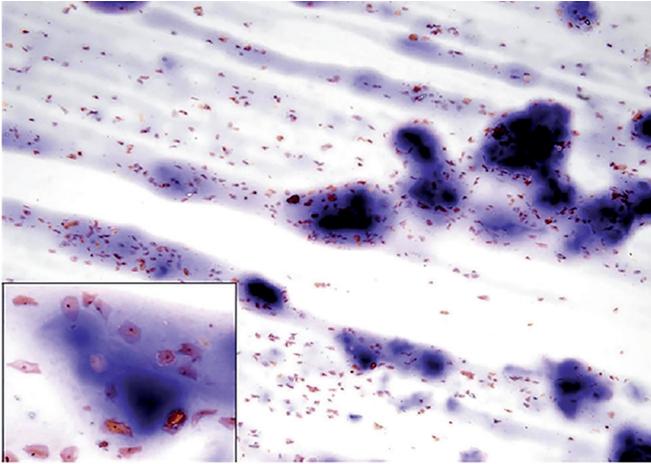


Figura 10

Lubrificante

Fonte: Walid E. Khalbuss e Marilee Means Gynecological and Breast Cytopathology Board Review and Self-Assessment, 2013.

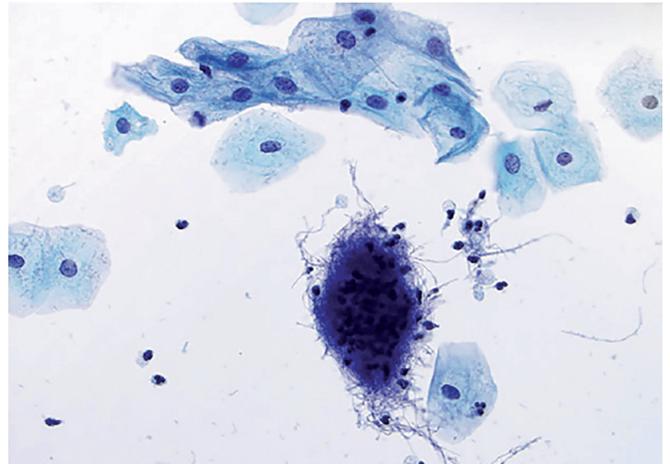


Figura 11

Lactobacilos

Fonte: Ritu Nayar; David C. Wilbur; The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2015.

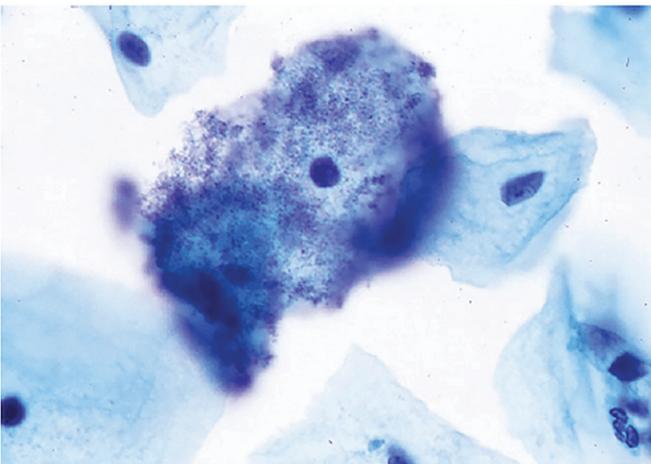


Figura 12

Vaginose Bacteriana

Fonte: Ritu Nayar; David C. Wilbur; The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2015.

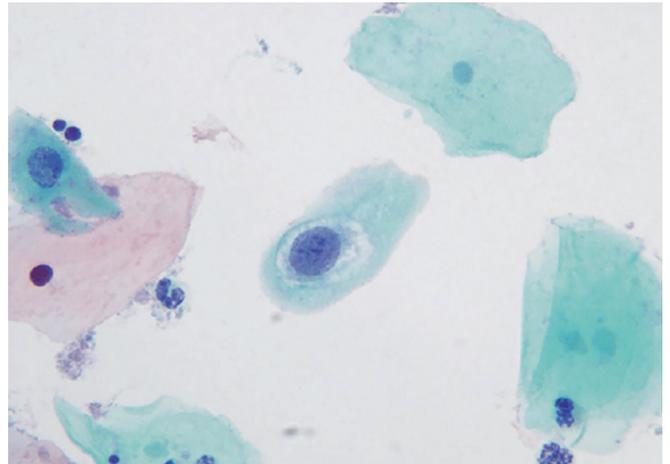


Figura 13

ASC-US

Fonte: Ritu Nayar; David C. Wilbur; The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2015.

Tabela 1

Pitfalls entre *Candida* spp. e *Actinomyces*

| <i>Candida</i> spp. | <i>Actinomyces</i> spp. |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Pseudo-hifas hialinas | Prolongamentos arroxeados |
| Pseudo-hifas septadas como uma "cana de bambu" | Prolongamentos formados por cocos |
| Efeito <i>shish-kabob</i> com células intermediárias | Agrupamentos com centro denso e "fios" na periferia |
| Distribuição variada de hifas e esporos | Distribuição radial |
| Esporos têm tamanho maior que os cocos | Cocos; Tamanho menor |
| Fundo eosinofílico reesultante de inflamação | Fundo bacteriano |

O diagnóstico diferencial revela-se fulcral quando da avaliação citológica, pois traz maior segurança ao diagnóstico e, conseqüentemente, à abordagem terapêutica.

A importância do diagnóstico diferencial se dá na situação de se realizar um relatório citológico de forma mais fidedigna, minimizando as conseqüências para a mulher, que se for somente relatada com uma situação de *Candida* spp. poderia vir a desenvolver infecções mais prolongadas por *Actinomyces* spp., as quais levariam a estados clínicos como actinomicose pélvica, cujo tratamento também é mais moroso/prologado.^(9,10) Por outro lado, a identificação do *Actinomyces* spp. sem a descrição de achados compatíveis com *Candida* spp., apesar de esta ser mais facilmente tratada e sem conseqüências a longo prazo, poderá resultar em infecções prolongadas que, em situações extremas, podem levar à candidíase invasiva, especialmente em pacientes imunodeprimidos, que também pode ser uma das conseqüências da indicação de antibióticos.⁽¹¹⁾

O relatório citológico também é relevante quando se avalia a abordagem terapêutica pelo fato de terem sido encontrados achados citológicos compatíveis com dois microrganismos de natureza distinta, fungos e bactérias, o que significa uma abordagem terapêutica diferente.^(2,5)

Como forma terapêutica para estas duas infecções, está indicada a aplicação de clotrimazol e de nistatina na área afetada; a indicação do antifúngico fluconazol por via oral,^(4,11) para o caso da infecção por *Candida* spp.; e penicilina ou tetraciclina durante pelo menos dois meses, com a remoção do DIU, para infecções por *Actinomyces* spp.^(9,10) Nos casos em que a infecção se prolonga ou agrava, pode ser necessária a remoção dos ovários, das trompas de falópio e do útero.^(9,10) A opção por uma terapêutica bastante mais invasiva deve-se ao fato de as infecções por este microrganismo poderem levar à formação de abscessos, envolvendo a drenagem dos mesmos com realização de uma tomografia computadorizada.^(7,10)

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Anatomik Pinhal Novo não só pela disponibilização do laboratório, mas também pelo apoio durante o período de estágio que proporcionou a realização deste caso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Smith B, Gia-Khanh N. Essentials of Pap Smear and Breast Cytology (2012).
2. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2015.
3. Khalbus W, Means M. Gynecological and Breast Cytopathology Board Review and Self-Assessment (2013).
4. Naglik J, Moyes D, et al. Candida albicans interactions with epithelial cells and mucosal immunity (2012).
5. Bush LM. Actinomicose, Charles E. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University (2019) Manuais MSD edição para profissionais. Recuperado no dia 23 de Dezembro de 2020, a partir de <https://www.msmanuals.com/pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-bacterianas-bact%C3%A9rias-anaer%C3%B3bias/actinomicose>.
6. Wick MR, Scott MA. Pathology of selected infectious diseases. In: Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology [Internet]. Cambridge University Press; 2015. p. 85-183. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781139137201%23c02283-3-0/type/book_part
7. Gynaecology Guidelines Committee: Guidelines on the Management of Actinomyces – Like Organisms (Alos) on Smears in Patients with Intra-Uterine Devices (2018).
8. Zhu W, Filler SG. Interactions of Candida albicans with epithelial cells. Cell Microbiol, 2010.
9. Myint S. Textbook of pediatric infectious diseases (5th edition). J Infect [Internet]. 2005 Jan;50(1):89. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445304001306>
10. Ferry T, Valour F, Karsenty J, Breton P, Gleizal A, Braun E, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. Infect Drug Resist [Internet]. 2014 Jul;183. Disponível em: <http://www.dovepress.com/actinomycosis-etiology-clinical-features-diagnosis-treatment-and-manag-peer-reviewed-article-IDR>
11. Reyankar SG. Candidíase, Manuais MSD edição para profissionais. Recuperado em Dezembro 17 de 2020, a partir de: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%B4ngicas/candid%C3%ADase?query=candidiase>.