

Agentes de micoses sistémicas. Histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose. Criptococose.

Aula leccionada por Dra. Cármen Lisboa

Coccidioides immitis

A inalação dos artroconídios¹ de *Coccidioides immitis* causa infecção respiratória aguda, autolimitada e geralmente benigna que pode ser assintomática ou variar desde uma gripe comum branda até à gravidade de uma doença disseminada potencialmente fatal. Quando atingida um grau de doença pulmonar progressiva ou disseminada, surge doença extrapulmonar que afecta principalmente meninges, pele (ver fig 1) ou ambas.

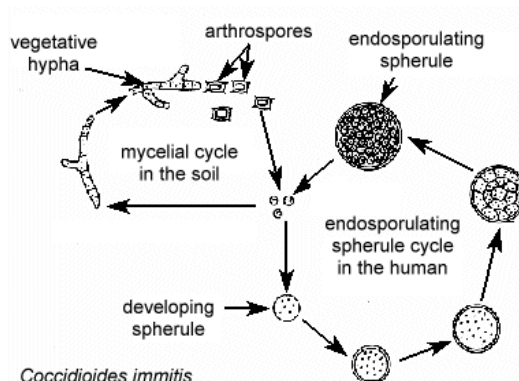


Lesões da pele causadas por *C. immitis*

Morfologia

C. immitis é um fungo dimórfico² que cresce adquirindo uma forma filamentosa (25°C).

Os micélios fragmentam-se produzindo artroconídios cilíndricos - aspecto em forma de barril. Com o envelhecimento da cultura, as hifas septadas amadurecem surgindo um padrão em que os artroconídios alternam com células vacuolizadas. Estes são muito resistentes a condições ambientais adversas, mantendo-se viáveis durante anos e com grande poder infeccioso. Após inalação, os artroconídios adquirem uma forma esférica e crescem, formando-se esférulas – esporângio – que no seu interior contêm endosporos.

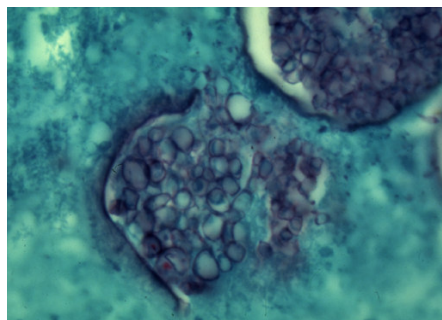


Coccidioides immitis

Ciclo de vida do *C.immitis*



Hifas de *C immitis*



Esférula de *C. immitis* com libertação de endosporos

¹ Artroconídios- são esporos assexuais resultantes da fragmentação das hifas, no ponto de septação. As células resultantes podem ser rectangulares ou em forma de barril com parede fina ou espessa

² Dimórfico - alterna entre hifa ou aspecto leveduriforme de acordo com as condições ambientais

Esta estrutura multinucleada que sofreu clivagem interna produzindo endosporos uninucleados, corresponde à fase tecidual de *C. immitis* (37°C). As esférulas quando maduras apresentam uma parede espessa e duplamente refráctil e eventualmente quando se rompe conduz à libertação dos endosporos os quais podem eventualmente de seguida, formar novas esférulas.

A fase sexuada é desconhecida.

Epidemiologia

A coccidioidomicose pode ser descrita como uma doença do Novo Mundo, sendo geograficamente limitada aos continentes da América do Norte, Central e do Sul. As áreas de maior endemicidade possuem clima semi-árido incluindo a parte central do Vale de San Joaquin na Califórnia, Sudoeste do Estados Unidos e estados do norte do México.

A coccidioidomicose foi também chamada de febre do Vale San Joaquin, reumatismo do deserto e doença da Posada-Wernicke.

Embora geograficamente restrito, o microorganismo algumas vezes propaga-se de forma extensa como resultado de tempestades de poeira.

Esta doença não é possível ser transmitida pessoa a pessoa.

Síndromes Clínicas/Tratamento

Aproximadamente 60% das infecções por *C. immitis* são assintomáticas. Os sintomas mais comuns da doença são tosse, febre, dor torácica. Por vezes surge sudorese nocturna e dores nas articulações. Revela-se importante a obtenção de uma história epidemiológica para determinar se o paciente esteve numa área endémica.

A anfotericina B é o fármaco de escolha para o tratamento de infecções graves por coccidióides. As infecções das meninges são particularmente difíceis de serem tratadas, em parte devido ao baixo poder de penetração da anfotericina no LCR.

Criptococose

Criptococose (doença de Busse-Buschke, ou tolurose ou blastomicose europeia):

- Doença que pode ser aguda, subaguda ou crónica.
- Causada por **Cryptococcus neoformans**

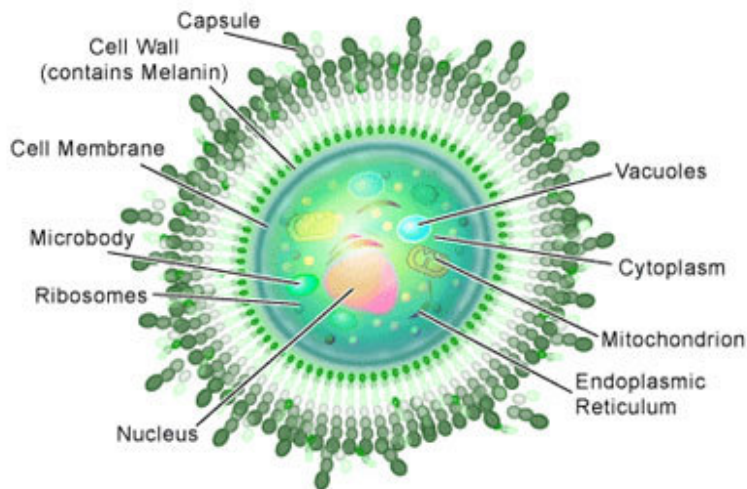


- Existem 2 variedades: * *C. neoformans* var. *Neoformans* (serótipo A e D)
* *C. neoformans* var. *gatti* (serótipo B e C)

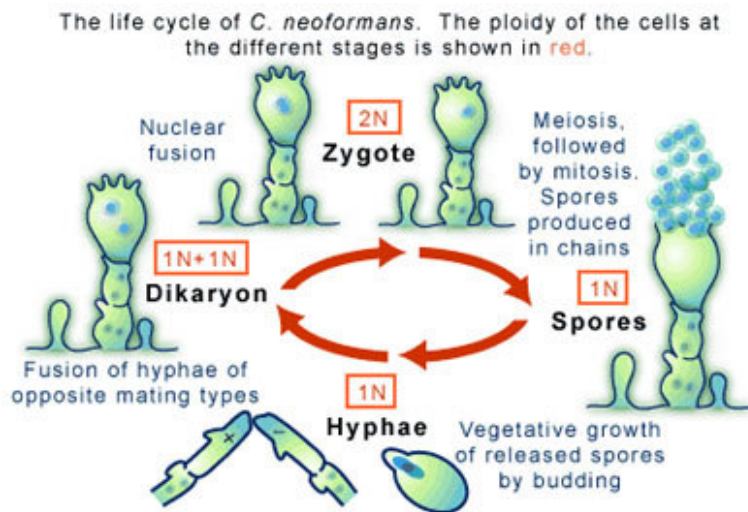
Strain	Global Distribution	Immune Status of Host	Disease	Environmental Reservoir
<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	Temperate climates	Immunocompromised	Meningitis	Pigeon guano
<i>C. neoformans</i> var. <i>gatti</i>	Tropical climates; lately isolated in a temperate zone	Immunocompetent	Pneumonia	Red Gum Eucalyptus trees

Table 1. A summary of the differences between *C. neoformans* var. *neoformans* and *C. neoformans* var. *gatti*.

- levedura capsulada que cresce em cultura de 25°C e 37°C e nos tecidos (ao contrário dos anteriores, este é **monomórfico**);
- na fase sexuada é *Filobasidiella neoformans* (basidiomiceto);
- sobrevive em meio seco, alcalino, rico em nitrogénio e hipertónico;
- factores de virulência:
 - **Cápsula** de mucopolissacarídeo ácido – inibe fagocitose;
 - **Fenoloxídase** – enzima que converte compostos fenólicos em melanina;
- Local primário de infecção – **pulmão** (mas com alta predilecção por **cérebro e meninges via disseminação sistémica**);
- É a **principal** causa de **meningite fúngica**, contudo doença óssea e cutânea podem estar presentes sem comprometimento neurológico;
- Causa alta morbidade e mortalidade em imunodeprimidos e receptores de transplantes.



Ciclo de vida:



Epidemiologia:

- Doença com distribuição mundial;

- Levedura isolada de locais habitados por **pombos** (em detritos e excreções) todavia, estes não são naturalmente infectados;
- Reservatório natural de *C. neoformans* var. *gatti* (serótipo B) é a seiva da árvore *Eucalyptus calmadulensis*;
- Sintomas, principalmente meningite, são frequentemente observados em indivíduos debilitados e/ou imunodeprimidos;

Síndromes clínicas:

- **Infecções pulmonares primárias**, frequentemente assintomáticas – observa-se em raio X do tórax um nódulo pulmonar solitário que pode mimetizar carcinoma);
- Pode provocar pneumonia sintomática (infiltrados pulmonares difusos);
- Por disseminação hematogénica da levedura dos pulmões para as meninges e cérebro provoca **meningite criptocócica** – forma mais frequentemente diagnosticada, tendo como sintomas: cefaleias, alterações neurológicas e febre por várias semanas;
- Outras manifestações comuns da criptococose sistémica incluem lesões cutâneas e ósseas osteolíticas.



Diagnóstico laboratorial:

- Baseia-se essencialmente na **detecção de antígenos** (e não de anticorpos como nas anteriores);
- **Testes de aglutinação ao látex** para detecção dos antígenos polissacarídeos no LCR, que utiliza partículas de látex revestidas com anticorpos de coelho anticriptocócico (soro do doente deve ser tratado com protease para destruir quaisquer proteínas que possam causar aglutinação inespecífica com látex) – teste sensível, específico e simples;



Podem ocorrer reacções cruzadas com indivíduos com infecções disseminadas por *Trichosporon beigelli*, mas raramente acontece.

- Para um diagnóstico **rápido** realiza-se uma preparação de LCR com **tinta nanquim** – criptococos aparece como célula isolada ou levedura em brotamento circundada por um halo claro devido à exclusão das partículas de nanquim pela cápsula;



Levaduras capsuladas

- Como método **definitivo** para confirmação utiliza-se a **cultura**. O fungo cresce bem em meios micológicos padronizados, não selectivos, mas é **inibido por ciclo-heximida** (antibiótico que inibe crescimento de sapróbios)



Identificação de *C. neoformans* baseia-se na **presença de cápsula**, na produção da enzima **urease**, na **assimilação de hidratos de carbono** e outras reacções bioquímicas específicas.



Colónias de *Criptococcus* em meio de Sabouraud

Tratamento:

- Criptococose pulmonar autolimitada é tratada pela excisão cirúrgica de um nódulo solitário;
- Criptococose sistémica é quase sempre fatal se não tratada;
- **Anfotericina B** é activa contra *C. neoformans* (mas penetra mal no LCR);
- 5-fluorocitosina penetra facilmente no LCR, contudo existem fungos resistentes;
- Eficácia da **Anfotericina B**, por 10 semanas = eficácia da associação **Anfotericina B com 5-fluorocitosina**, por 6 semanas.

Histoplasmose

- Conhecida como doença de Darling, citomicose reticuloendotelial, doença das cavernas e doença dos espeleólogos, resulta da inalação de conídios* ou de fragmentos de hifas de *Histoplasma capsulatum*.
- Ocorre em todo o mundo, mas é mais comum no centro-oeste dos EUA
- Na maioria dos casos é assintomática, mas em 5% dos casos ocorrem sintomas clínicos de pneumonia aguda, seguida, com menos frequência, de doença disseminada progressiva.

Morfologia

- Organismo dimórfico, isto é, apresenta duas formas distintas: fase filamentosa, caracterizada por finas hifas septadas e ramificadas que produzem microconídeos e macroconídeos tuberculados; fase parasitária ou tecidual, na

forma leveduriforme, encontrada quase exclusivamente no interior dos macrófagos.

- Classificado como ascomiceto;
- Estado sexual é designado *Ajellomyces capsulatus*.

Epidemiologia

- *Histoplasma capsulatum* é o agente etiológico da histoplasmose;
- Cresce no solo com elevado conteúdo em azoto, particularmente em áreas contaminadas com excreções de morcegos e aves (as aves não são infectadas, mas os morcegos sim);
- É largamente distribuída em todas as zonas temperadas, subtropicais e tropicais do mundo. As áreas endémicas incluem os vales dos rios Ohio e Mississipi e parte das Américas Central e Sul;
- Uma forma variante de histoplasmose ocorre em África – *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*.

Síndromes clínicas

- O pulmão é a porta habitual da infecção;
- Os conídeos ou fragmentos de hifas são inalados, fagocitados pelos macrófagos pulmonares e, a seguir, convertidos em leveduras que são capazes de se replicar nos macrófagos;
- No hospedeiro imunocompetente, os macrófagos adquirem actividade fungicida, contendo assim a infecção;
- A fungemia transitória que ocorre antes do desenvolvimento da imunidade contribui para a distribuição de granulomas calcificados no fígado e baço;
- Os microorganismos viáveis podem persistir no hospedeiro após a resolução de histoplasmose não- complicada – constituem a fonte presumível de doença disseminada em doentes imunodeprimidos que não possuem história de exposição recente;
- Cerca de 95% de todos os casos primários não são relacionados com sintomatologia específica e desaparece rapidamente;
- Cerca de 5% das infecções resultam em doença sintomática, normalmente na forma de doença aguda, do tipo gripal, autolimitada, com graus variáveis de comportamento pulmonar – em geral, os sintomas desaparecem sem qualquer tratamento antifúngico específico;
- Nos hospedeiros que desenvolveram uma resposta imunológica intensa pode resultar em fibrose medistínica na parte superior do mediastino, ocorrendo compressão, deformação ou obliteração da veia cava superior e algumas vezes, constrição dos brônquios e dos grandes vasos pulmonares;
- Quando as defesas do individuo estão comprometidas pode causar doença progressiva e potencialmente fatal;
- Em número reduzido de casos, a infecção inicial não é eliminada e a doença evolui para histoplasmose disseminada – replicação intracelular continua das leveduras no interior dos macrófagos, causada por defeito na imunidade mediada por células



Do ponto de vista clínico, a infecção varia desde uma histoplasmose disseminada aguda e potencialmente fatal até uma histoplasmose disseminada crónica branda, dependendo do grau de parasitismo do sistema mononuclear fagocítico

- A histoplasmose disseminada progressiva grave é observada de maneira crescente em adultos que apresentam neoplasias hematológicas e que estejam a receber tratamento imunossupressor ou que possuam SIDA – nestes casos, a histoplasmose disseminada é descrita como uma infecção oportunista;
- A infecção pelo VIH-1 pode reactivar a latência do *Histoplasma capsulatum*;
- A histoplasmose pulmonar crónica é observada mais frequentemente em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica subjacente – devido a defeitos estruturais no pulmão o histoplasma escapa dos mecanismos normais de defesa do hospedeiro e causar lesões destrutivas e progressivas semelhantes à tuberculose;
- Em África, esta doença envolve principalmete o osso e os tecidos subcutâneos.

Diagnóstico laboratorial

- O diagnóstico de histoplasmose baseia-se nos achados sorológicos, exame histopatológico directo do tecido infectado e na cultura do agente etiológico;

Testes serológicos

- Os reagentes antigénicos utilizados nos testes sorológicos são derivados de duas fontes: filtrado de cultura livre de células da fase micelial de crescimento (histoplasmina) e células inteiras inactivas da fase leveduriforme; ambos são utilizados devido ao facto de nenhum tipo de antigéneo detectar anticorpos em todos os casos;

Teste cutâneo

- O teste cutâneo de reactividade tardio à histoplasmina desenvolve-se dentro de 2 semanas após a exposição ao agente;
- É um teste de pouco valor prognóstico ou diagnóstico e pode não ser confiável, já que em uma percentagem significativa de doentes hipersensíveis, os títulos sorológicos podem sofrer elevação em decorrência do teste cutâneo com o reagente (resposta anamnética);
- O teste cutâneo não deve ser utilizado na avaliação diagnostica de um doente.

Teste de fixação de complemento

- É o teste padrão que medem os anticorpos dirigidos contra *Histoplasma capsulatum*
- Mostram-se positivos em um estágio mais avançado da doença (6 semanas ou mais após o aparecimento dos sintomas);
- São realizados utilizando –se como antigéneos a histoplasmina e a levedura intacta tratada com formol;
- Os títulos séricos de fixação de complemento de pelo menos 16 ou elevação de 4 x nos títulos sugerem a presença de histoplasmose – podem ocorrer reacções falso-positivas devido a anticorpos de reacção cruzada associados a outras infecções fúngicas ou a tuberculose;
- Os títulos de fixação de complemento diminuem após a infecção em hospedeiros normais;
- A realização de um único teste sorológico não permite uma interpretação diagnostica ou prognóstica confiável, podendo ocasionar um atraso na instituição das medidas terapêuticas específicas.

Teste de imunodifusão

- Detecta anticorpos contra os antígenos H e M de *H.capsulatum*;
- É mais específico;
- Menos sensível do que a fixação de complemento;

Nota: Os testes serológicos podem ser de utilidade no diagnóstico de histoplasmose mas não distinguem a doença disseminada de outras formas de histoplasmose.

- ✓ A detecção directa dos antígenos no sangue ou na urina pode ser valiosa para o diagnóstico rápido da doença disseminada.

Exame histopatológico directo

- A levedura pode ser observada intracelularmente no exame histopatológico do tecido infectado, especialmente na medula óssea, sangue e pulmão, utilizando corantes especiais, permitindo o rápido estabelecimento do diagnóstico;

Exame cultural

- As culturas de escarro são de utilidade no diagnóstico de histoplasmose pulmonar crónica, mas são geralmente negativos no caso de doença aguda autolimitada;
- O *H.capsulatum* necessita de 1 a 2 semanas para crescer em cultura;
- A identificação preliminar baseia-se nas características morfológicas, incluindo a presença de hifas septadas e delgadas com macroconídeos tuberculados;

Teste exoantígeno

- ✓ Os antígenos são extraídos do crescimento em meio sólido que sustenta o crescimento do fungo
- ✓ Estes antígenos são testados para a sua reacção contra anticorpos anti-histoplasma em teste de imunodifusão.

Tratamento

- É usado anfotericina B na histoplasmose disseminada e de outras formas graves de doença;
- Nos doentes com AIDS, as recidivas são frequentes após o término do tratamento, pelo que deve ser considerado o tratamento supressor de longa duração.

Blastomicose

- Causada por inalação de conídios de *Blastomyces dermatitidis*;
- É uma doença rara;
- As infecções pulmonares primárias são frequentemente inaparentes e de difícil observação, até mesmo radiologicamente;
- As lesões ulcerativas da pele e lesões ósseas líticas, representando doença sistémica ou disseminada, são as formas de doença observadas com maior frequência.

Morfologia

- Relacionado com *H.capsulatum*, bioquímica e sorologicamente;
- É classificado como ascomiceto e designado *Ajellomyces dermatitidis*, o mesmo género do estado sexual de *H.capsulatum*;
- Dimórfico, micélios a 25°C e a 37°C é uma levedura.

Epidemiologia

- Limitado ao continente norte americano e a partes da África;

- A área de endemicidade nos EUA superpõe-se à da histoplasmose;
- É um importante problema veterinário e os cães desenvolvem uma doença semelhante à dos seres humanos;
- Existem poucos relatos de isolamento bem sucedido desse microorganismo a partir do solo.

Síndromes clínicas

- Ocorre uma infecção pulmonar primária no hospedeiro;
- Tal como na histoplasmose, os conídios transformam-se em levedura e são fagocitados pelos macrófagos, que podem transportá-los para outros órgãos;
- A infecção inicial pode ser sintomática ou assintomática;
- As resoluções das lesões não são acompanhadas de calcificações;
- A doença pulmonar primária pode ter 3 tipos de evolução: resolução sem comprometimento de outros órgãos; doença pulmonar progressiva; resolução da infecção pulmonar seguida de doença sistémica.

Diagnóstico laboratorial

- Os achados serológicos e imunológicos não estão bem definidos;
- São utilizados 2 preparações antigénicas para detectar a reacção imunológica à infecção causada por *B.dermatitidis*: filtrado de cultura livre de células da fase micelial (blastomicina) e células inteiras inactivadas da fase leveduriforme;
- O diagnóstico da blastomicose requer a identificação do microorganismo no tecido infectado ou seu isolamento na cultura;
- O exame microscópio do líquido purulento do abcesso tratado com hidróxido de potássio ou de biopsias de lesões cutâneas coradas revela células características de levedura em brotamento em base larga;
- Crescem rapidamente em cultura;
- É identificado através de sua conversão da fase micelial para a fase de levedura ou pelo teste exoantigénio.

Tratamento

- Anfotericina B é a base do tratamento de doença sistémica ou pulmonar grave;
- No caso de doença não complicada pode ser utilizado fluconazol.

Devido à alteração da ordem das aulas não tivemos acesso á respectiva desgravação, pelo que fizemos um pequeno resumo do que achamos mais importante. Esperamos que vos seja muito útil!!!

Para variar... desculpem o atraso ☺

Em caso de duvidas e/ou erros ou persistência dos sintomas podem sempre consultar as páginas amarelas (disponível em <http://www.pai.pt/>) :-p

BOA QUEIMA PARA TODOS... DIVIRTAM-SE O MÁXIMO POSSIVEL E UM CONSELHO: PARA EVITAREM POSSIVEIS RESSACAS MANTENHAM-SE SEMPRE BEBADOS...☺

E VIVA A MEDICINA!!!

Aula desgravada por:

Leonor Pinto (leonor_s_pinto@hotmail.com)
Liliana Oliveira (lili_p_olivira@hotmail.com)
Magda Rocha (m04073.med.up.pt)