

Aspergilose

Kelly Ishida

Departamento de Microbiologia

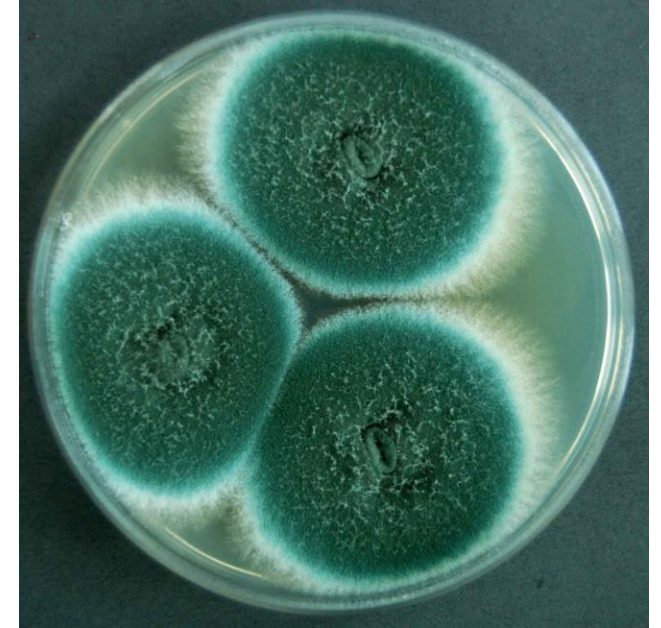
Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo



Aspergillus spp.

- Ascomycota
- Mais de 250 espécies
- Fungos filamentosos, saprofítico e ubíquo
- São fitopatógenos e produtores de micotoxinas
- São agentes etiológicos da Aspergilose – doença pulmonar em humanos e outros animais,
- Transmissão por inalação
- *Aspergillus fumigatus* é a principal espécie causadora da aspergilose (responsável por cerca de 90% das infecções)
 - Seguido por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus clavatus* e *Aspergillus nidulans*

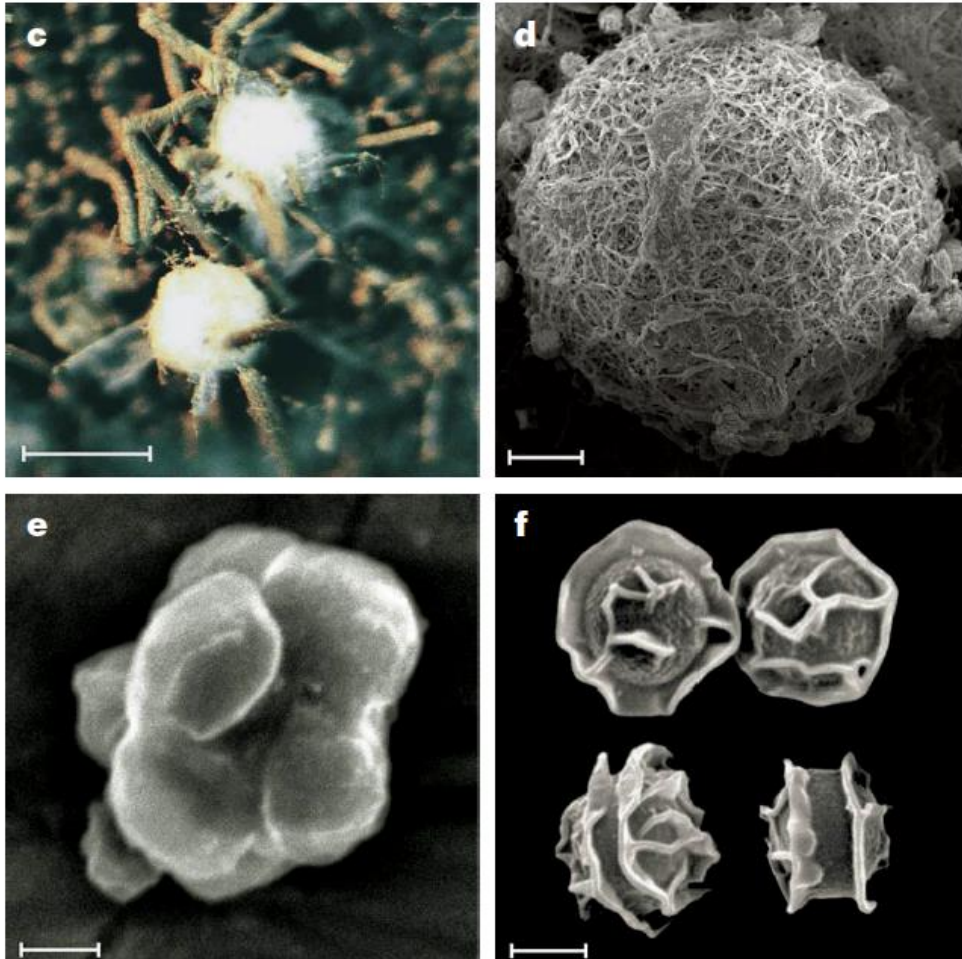


Aspergillus fumigatus

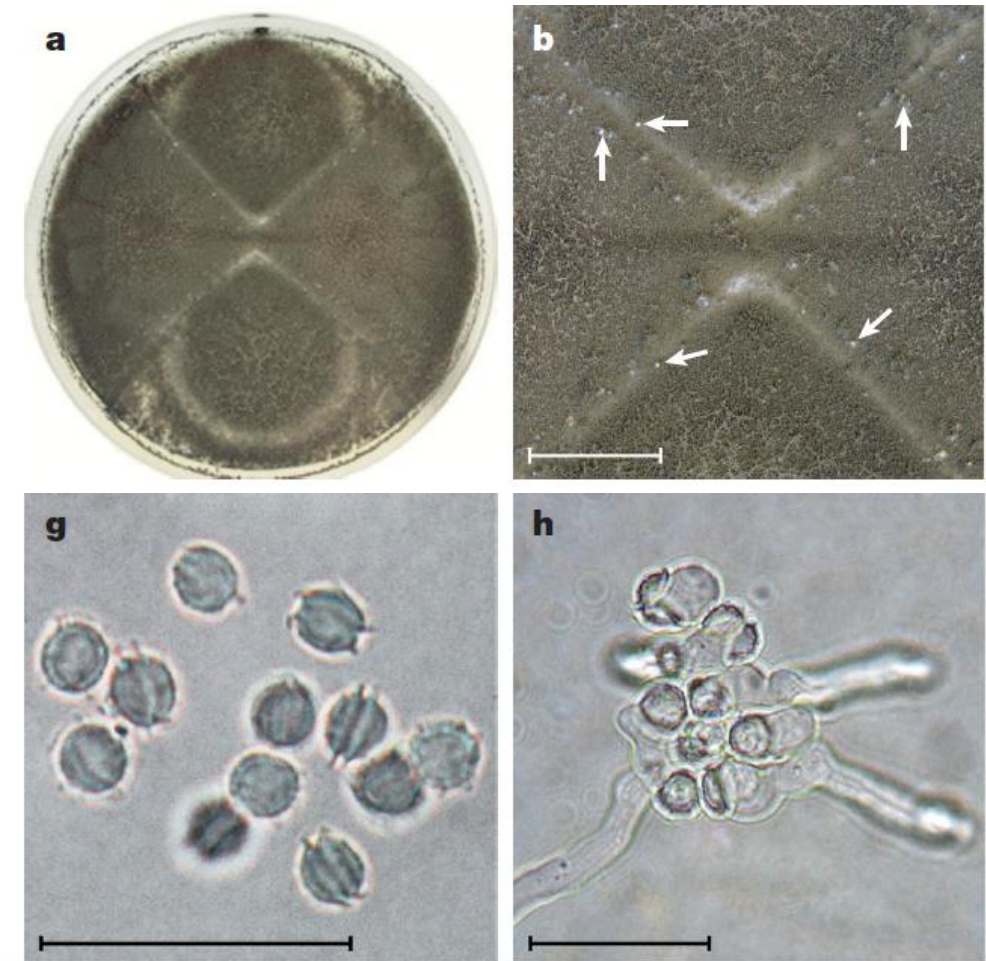
Ciclo de vida

Aspergillus fumigatus – fase assexuada

Neosartorya fumigata – fase sexuada



O’Gorman, C. M., Fuller, H. T., & Dyer, P. S. (2008). *Discovery of a sexual cycle in the opportunistic fungal pathogen Aspergillus fumigatus*. *Nature*, 457(7228), 471–474. doi:10.1038/nature07528



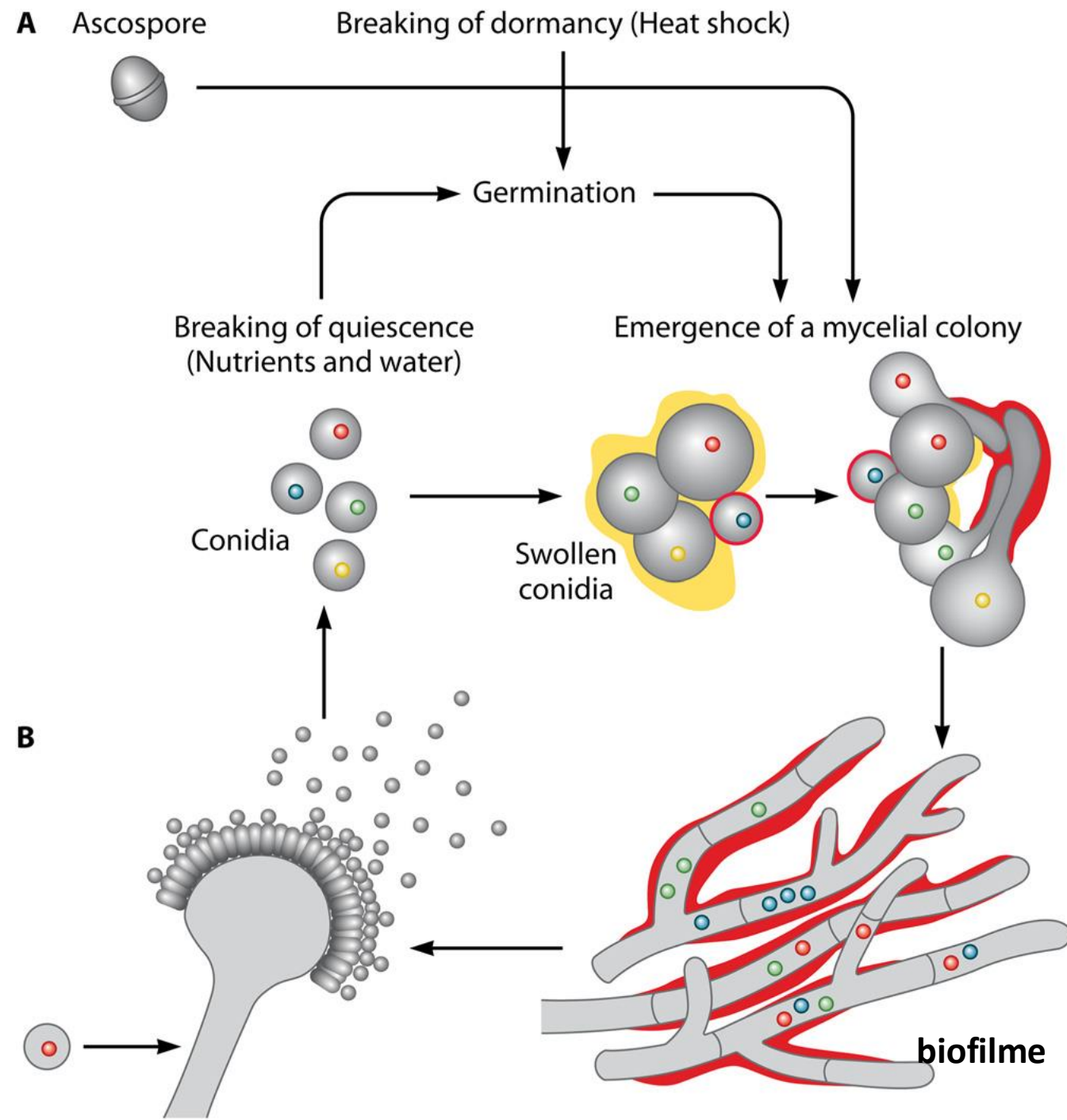
Neosartorya fumigata sp. nov. a, Paired culture of AfRB23AfIR956 incubated for 6 months at 30 uC on Oatmeal agar medium in a 9-cm diameter Petri dish. b, Cleistothecia (arrows) along junctions of intersecting colonies of opposite mating type. Scale bar, 1 cm. c, Cleistothecia among chains of conidia. Scale bar, 400 mm. d, Scanning electron micrograph of a **cleistothecium**, showing the peridium of interwoven hyphae. Scale bar, 100 mm. e, f, Scanning electron micrograph of an eight-spored **ascus** (e) and **ascospores** (f). Scale bars, 2 mm. g, h, Ascospores ungerminated (g) and germinating after exposure to 70 uC for 60 min (h). Scale bars, 20 mm.

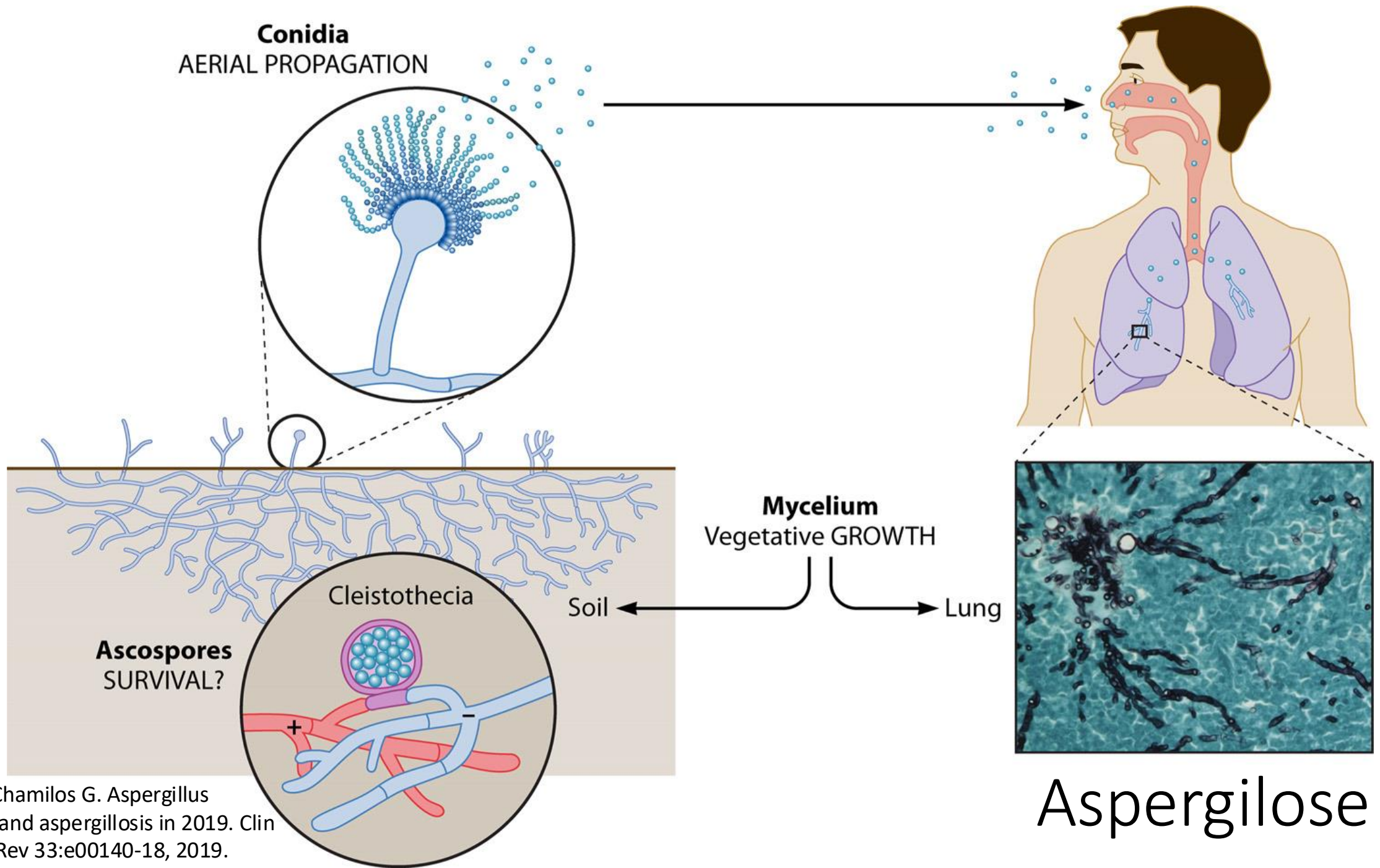
Representação esquemática das principais características biológicas de *A. fumigatus* essenciais para a sobrevivência da espécie.

Amarelo: 1,3 glucanos

Vermelho: galactosaminogalactano

Latgé J-P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. Clin Microbiol Rev 33:e00140-18, 2019.





Latgé J-P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. Clin Microbiol Rev 33:e00140-18, 2019.

Aspergillose

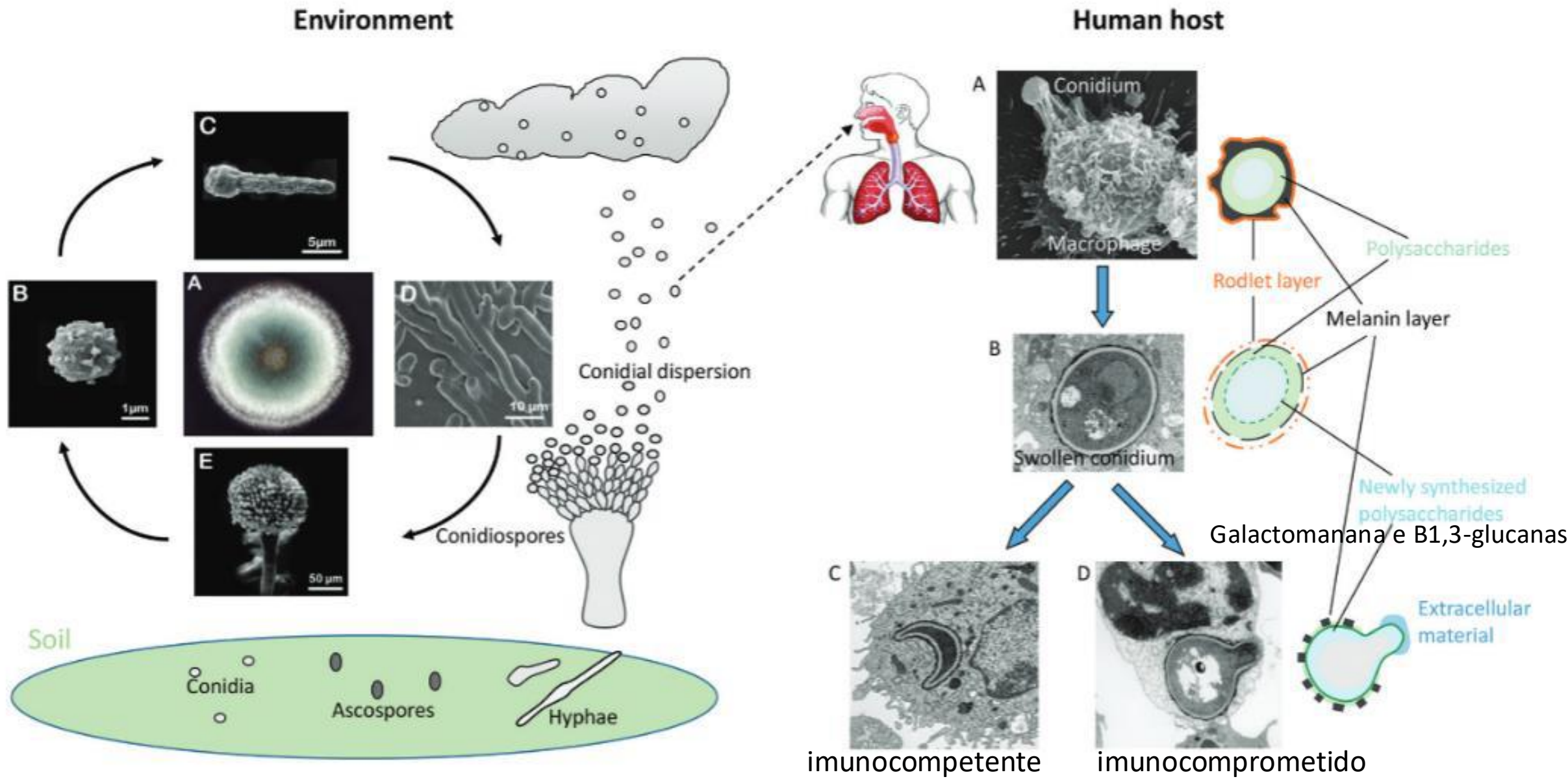
Epidemiologia

- *Aspergillus* spp. são responsáveis por cerca de 1,5 milhão de mortes mundialmente por ano.
- A incidência anual mundial de aspergilose invasiva (AI) em imunocomprometidos é de mais de 200 mil casos e a taxa de mortalidade também é alta de 30 a 95% e está atrelada ao quão rápido a doença é diagnosticada e tratada.
- Estão associadas a outras doenças de base e procedimentos médicos, a saber:
 - ✓ HIV/AIDS
 - ✓ Câncer
 - ✓ Asma
 - ✓ Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPMO)
 - ✓ fibrose cística
 - ✓ Tuberculose
 - ✓ E outras doenças
 - ✓ Transplante de células-tronco hematopoiéticas ou órgãos sólidos
 - ✓ Terapia imunossupressora
 - ✓ Uso de equipamentos invasivos de suporte à vida (sonda e respiradores, por exemplo).

Principais fatores de virulência de *Aspergillus fumigatus*

- Pequenos conídios – alta dispersão pelo ar atmosférico
- Nos conídios: presença de hidrofobinas e melanina que mascaram as PAMPs, adesinas
- No processo de filamentação: mudança da composição de parede celular. Presença de galactosaminogalactana (GAG) somente nas hifas
- Produção de gliotoxinas
- Formação de Biofilmes

Estabelecimento da infecção: fungo x Imunidade



Sintomas das aspergiloses

Perda de
peso

Chiado

Febre

Dor no
peito

Tosse

Tossindo
sangue

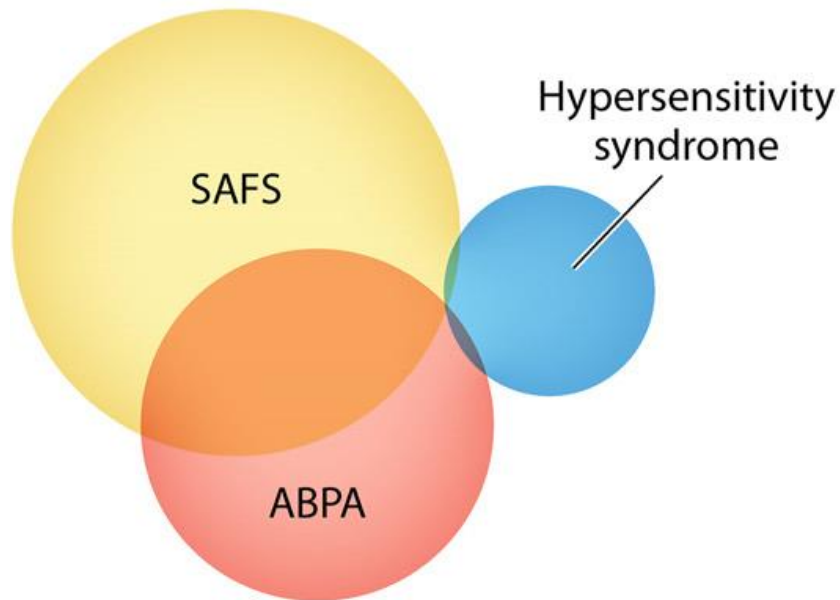
Falta de
ar

Outros sintomas podem se desenvolver se a infecção se espalhar dos pulmões para outras partes do corpo.

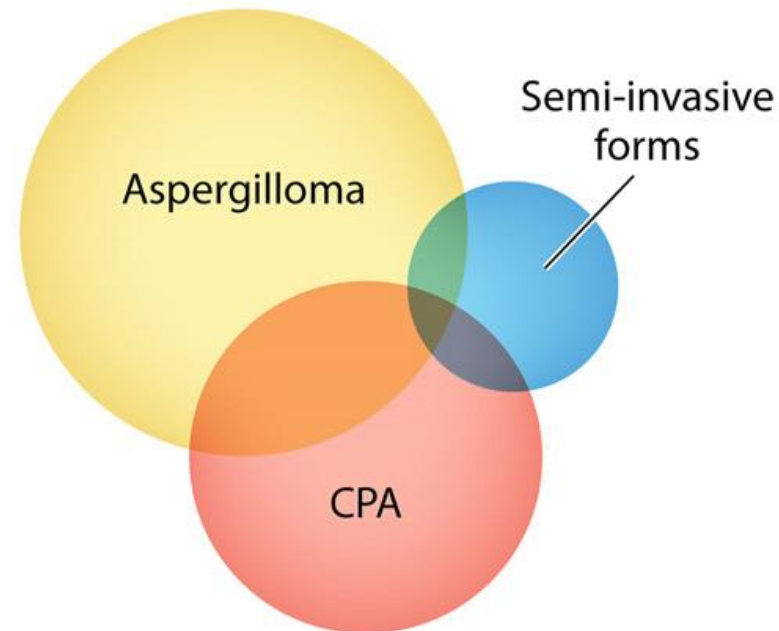
Manifestações clínicas

Immune Response

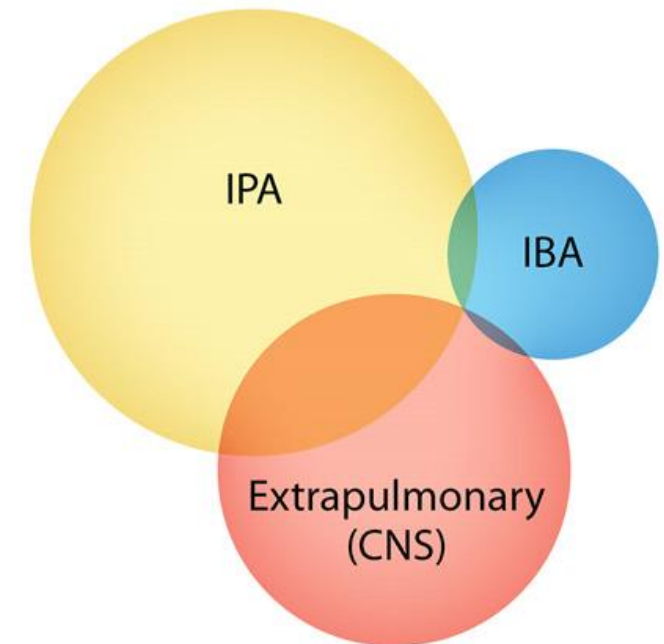
Hypersensitivity-Allergy



Structural disease +/- inflammation



Severe immunodeficiency



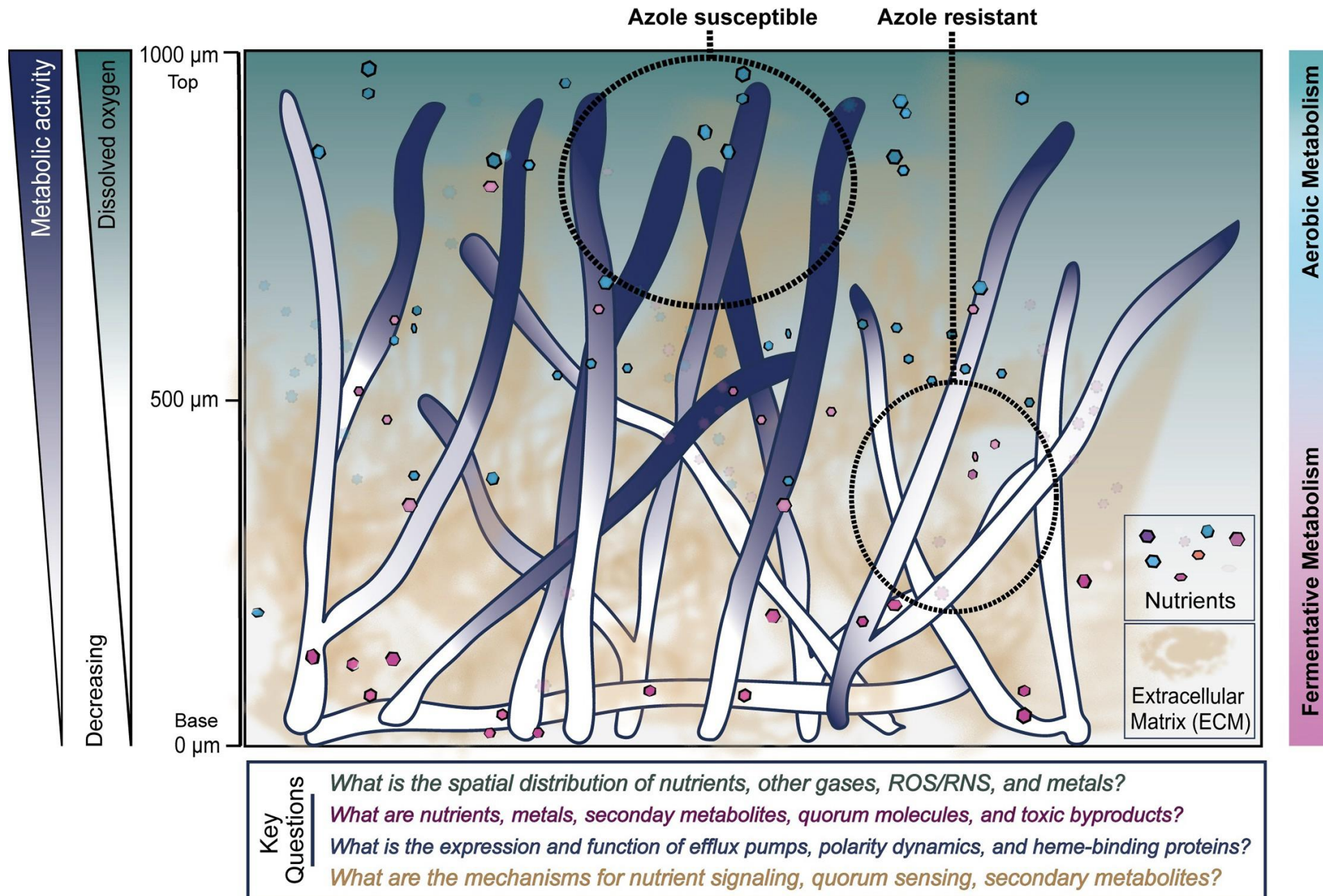
Aspergilose pulmonar invasiva (IPA)
Aspergilose pulmonar crônica (CPA)
Aspergilose pulmonar necrotizante crônica (CNPA)
Aspergilose broncopulmonar alérgica grave (ABPA)
Asma grave com sensibilização fúngica (SAFS)

Latgé J-P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. Clin Microbiol Rev 33:e00140-18, 2019.

Tratamento

Type of Aspergillosis	Examples	Recommended Treatment
Allergic aspergillosis	• Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) • Allergic <i>Aspergillus</i> sinusitis	• Itraconazole • May consider corticosteroids
Invasive aspergillosis	• Invasive aspergillosis • Cutaneous aspergillosis • Chronic pulmonary aspergillosis	• Voriconazole • Other options: lipid amphotericin formulations, posaconazole, isavuconazole, itraconazole, caspofungin, and micafungin
Aspergilloma		• May include surgery and/or antifungal medications

Patterson et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases*, 63, e1–e60, 2016.
www.cdc.gov

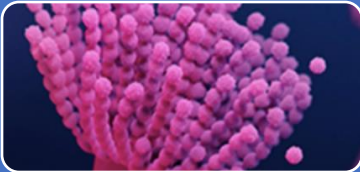


Morelli KA, Kerkaert JD, Cramer RA. *Aspergillus fumigatus* biofilms: Toward understanding how growth as a multicellular network increases antifungal resistance and disease progression. PLoS Pathog 17(8): e1009794, 2021.

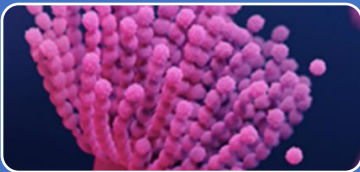
Diagnóstico laboratorial



Material: Escarro, Lavado broncoalveolar, *swab* nasofaríngea, biópsia, soro



Exame Direto



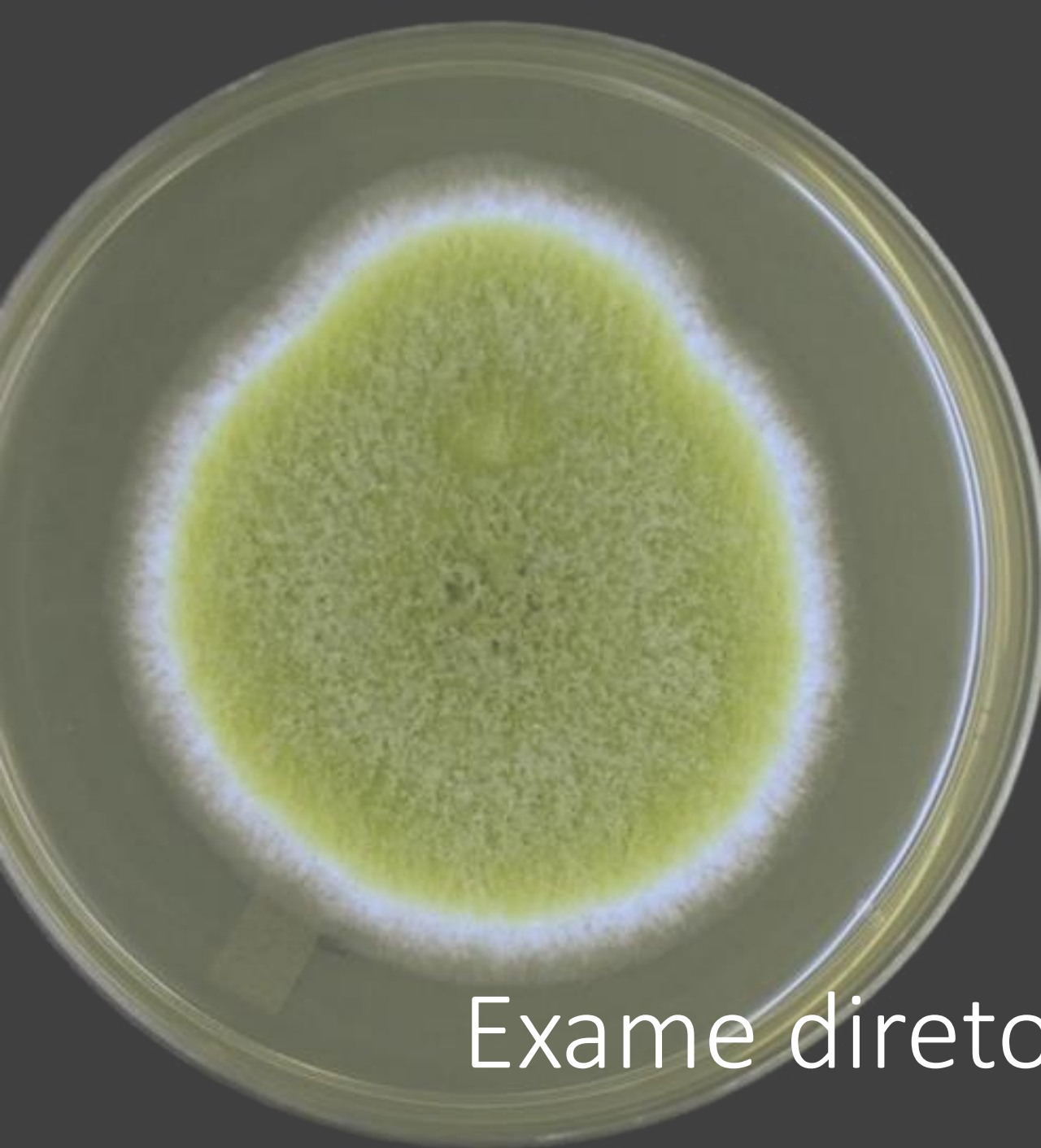
Cultura



Histopatológico



Pesquisa de Antígenos:
Galactomanana e B1,3-D-glucana



Exame direto e cultura

Análise micromorfológica

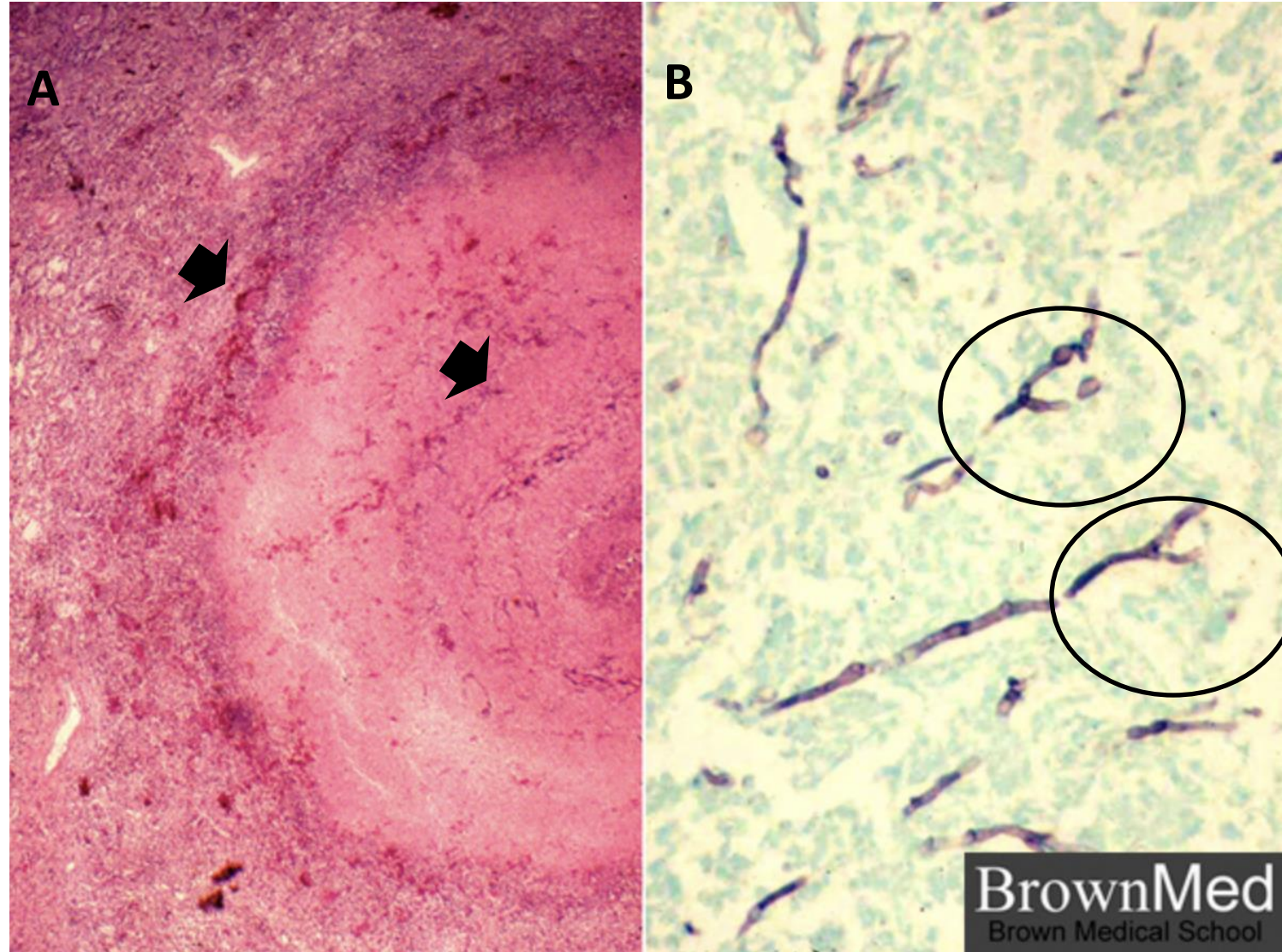


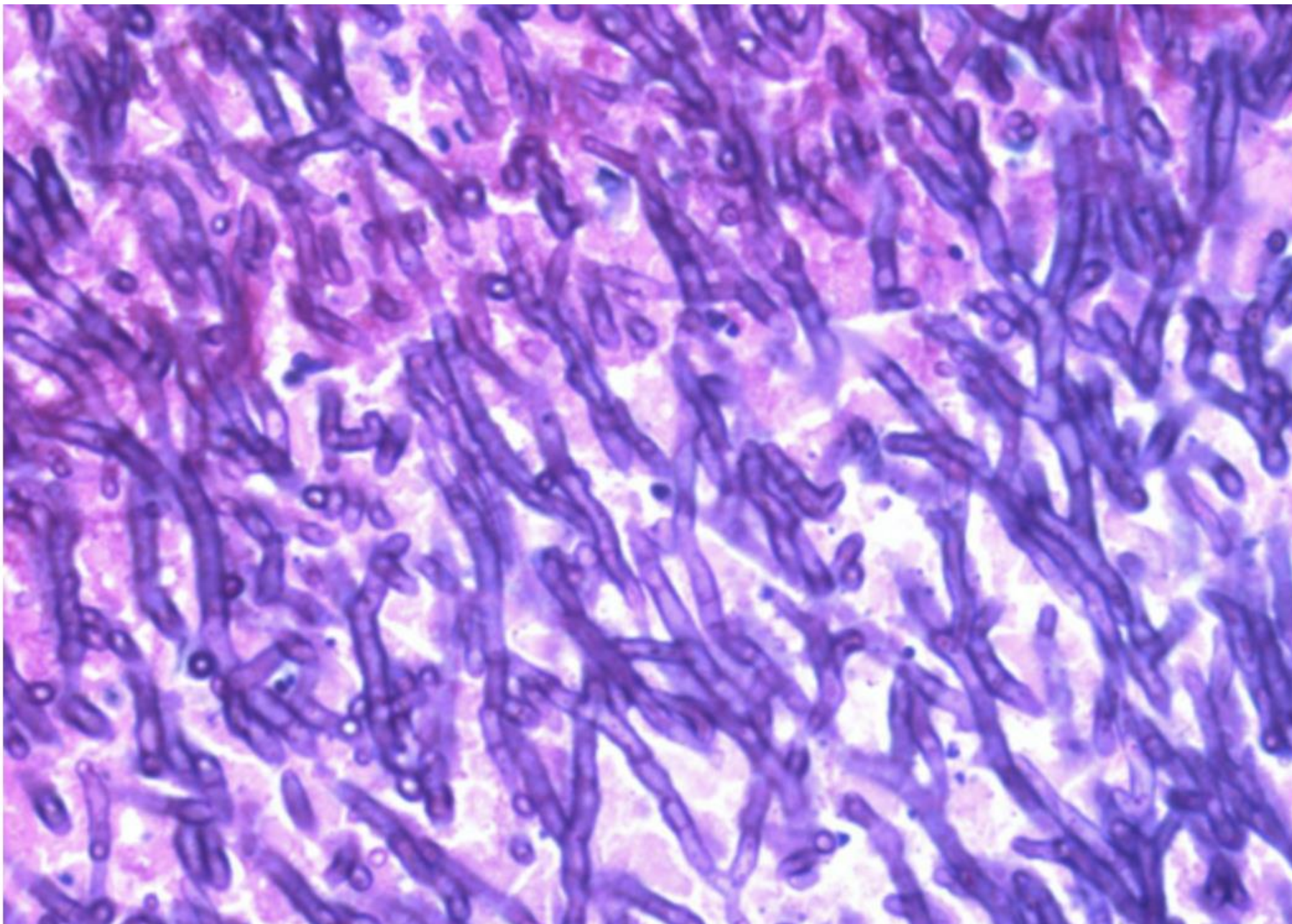
Histopatologia de Biópsia pulmonar

Aspergilose Invasiva

A: área de necrose com inflamação circundante muito escassa

B: Coloração de Gromori-Grocotti da área necrótica que mostra hifas ramificadas consistentes com espécies de *Aspergillus*.

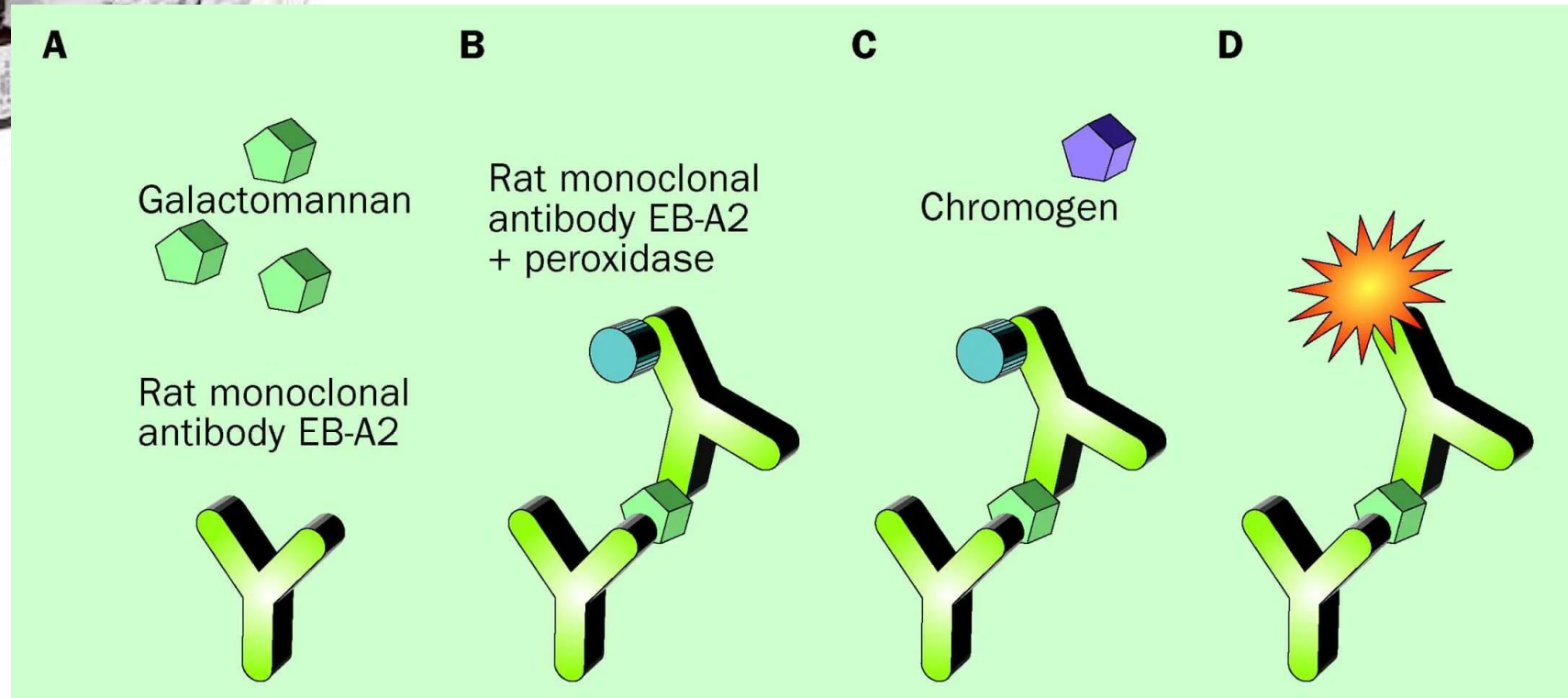




Histopatologia pulmonar

Coloração ácido
periódico de Schiff (PAS)

Detecção de galactomanana (GM, soro ou Lavado broncoalveolar)



Veja como realizar o teste:

<https://www.youtube.com/watch?v=MXsfjNhbps4>

Detecção de B1,3-D-glucana (soro ou LBA)



- Este marcador é inespecífico e pode ser visto em várias outras doenças fúngicas (*Candida*, *Fusarium*, *Pseudallescheria* e outras).
- Sensibilidade: 80%-88%
- O teste tem um alto valor preditivo negativo, despertando o interesse no uso para triagem de pacientes de alto risco.

Estudo Dirigido

1. Quais as principais espécies causadores da aspergilose?
2. Quais os principais fatores de virulência de *Aspergillus*?
3. Quais as 3 principais manifestações clínicas da aspergilose?
4. Como é realizado o diagnóstico laboratorial da aspergilose?



ICR'



• Q • A

IA ANTIFÚNGICA

E-mail: ishidakelly@usp.br