

Paracoccidioidomicose (PCM)

Kelly Ishida

Departamento de Microbiologia

Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo



Classificação das micoses

Micose	Tecido	Agentes etiológicos
Superficial	Extrato córneo do tecido epitelial, pelo e cabelo	<i>Malassezia</i> spp. <i>Hortaea werneckii</i> <i>Piedraia hortae</i> <i>Trichosporon</i> spp.
Cutânea	Porções queratinizadas da pele, pelo e cabelo	<i>Trichophyton</i> spp. <i>Microsporum</i> spp. <i>Epidermophyton floccosum</i>
Subcutânea	Derme, músculos e tecido conjuntivo	<i>Sporothrix</i> spp. <i>Fonsecaea pedrosoi</i> e outros
Sistêmica	Inicia-se com uma infecção pulmonar podendo atingir qualquer órgão	<i>Paracoccidioides</i> spp. <i>Histoplasma</i> spp. <i>Coccidioides</i> spp., <i>Blatomyces</i> spp.
Sistêmica Oportunista	Qualquer tecido	<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp. <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp. <i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp.

Estimativas:

- 1-2 milhões de pessoas - Infecções fúngicas invasivas
- Altas taxas de mortalidade

Table 1. Statistics of the 10 most significant invasive fungal infections.

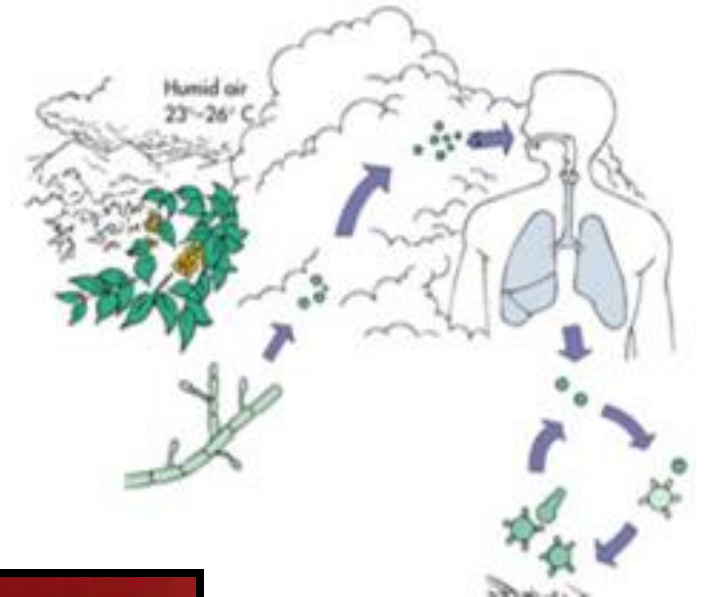
Disease (most common species)	Location	Estimated life-threatening infections/ year at that location*	Mortality rates (% in infected populations)*
Opportunistic invasive mycoses			
Aspergillosis (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Worldwide	>200,000	30–95
Candidiasis (<i>Candida albicans</i>)	Worldwide	>400,000	46–75
Cryptococcosis (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	Worldwide	>1,000,000	20–70
Mucormycosis (<i>Rhizopus oryzae</i>)	Worldwide	>10,000	30–90
Pneumocystis (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	Worldwide	>400,000	20–80
Endemic dimorphic mycoses*†			
Blastomycosis (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	Midwestern and Atlantic United States	~3,000	<2–68
Coccidioidomycosis (<i>Coccidioides immitis</i>)	Southwestern United States	~25,000	<1–70
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	Midwestern United States	~25,000	28–50
Paracoccidioidomycosis (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	Brazil	~4,000	5–27
Penicilliosis (<i>Penicillium marneffe</i>)	Southeast Asia	>8,000	2–75

*Most of these figures are estimates based on available data, and the logic behind these estimates can be found in the text and in the Supplementary Materials. †Endemic dimorphic mycoses can occur at many locations throughout the world. However, data for most of those locations are severely limited. For these mycoses, we have estimated the infections per year and the mortality at a specific location, where the most data are available.

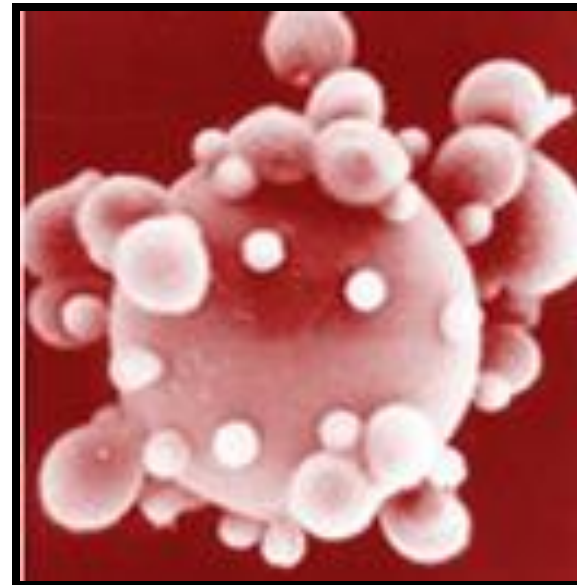
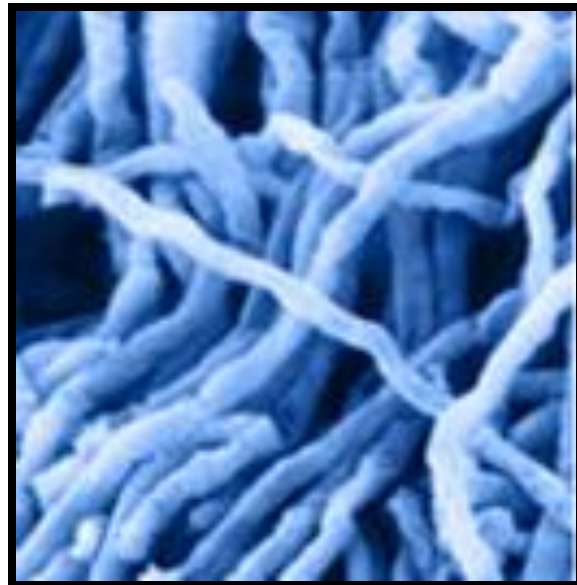
Paracoccidioidomicose (PCM)

Micose sistêmica crônica, com foco primário pulmonar, pode se disseminar para a mucosa oral, nasal e vísceras, formando granulomas ulcerativos.

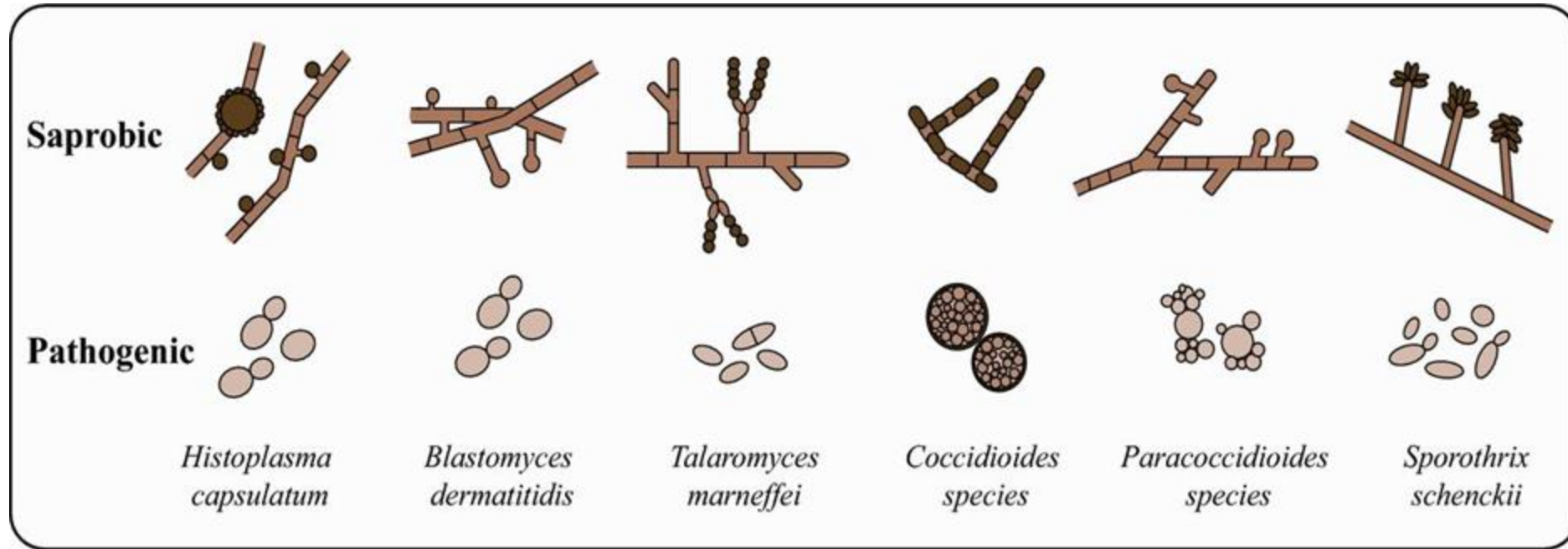
Agentes etiológicos → *Paracoccidioides brasiliensis*
Paracoccidioides lutzii



25-28 °C, saprofítico e
forma infectante



37 °C, patogênico



Boyce and Andrianopoulos. *FEMS Microbiology Reviews*, fuv035
doi: 10.1093/femsre/fuv035

Fungos termo-dimórficos:

“Capacidade de alguns fungos de apresentar-se sob duas formas diferentes (filamento e levedura), dependendo da temperatura.”

Epidemiologia

Acomete principalmente **homens** 30 a 50 anos (1 mulher : 15 homens)

O estrogênio inibe a morfogênese

conídio → levedura

Filamento → Levedura

Associada a trabalhadores rurais – considerada uma doença ocupacional

Prevalência da infecção em 50-70% da população

PCM ativa em 2%

Epidemiologia

América central e sul –
Brasil, Colômbia e
Venezuela

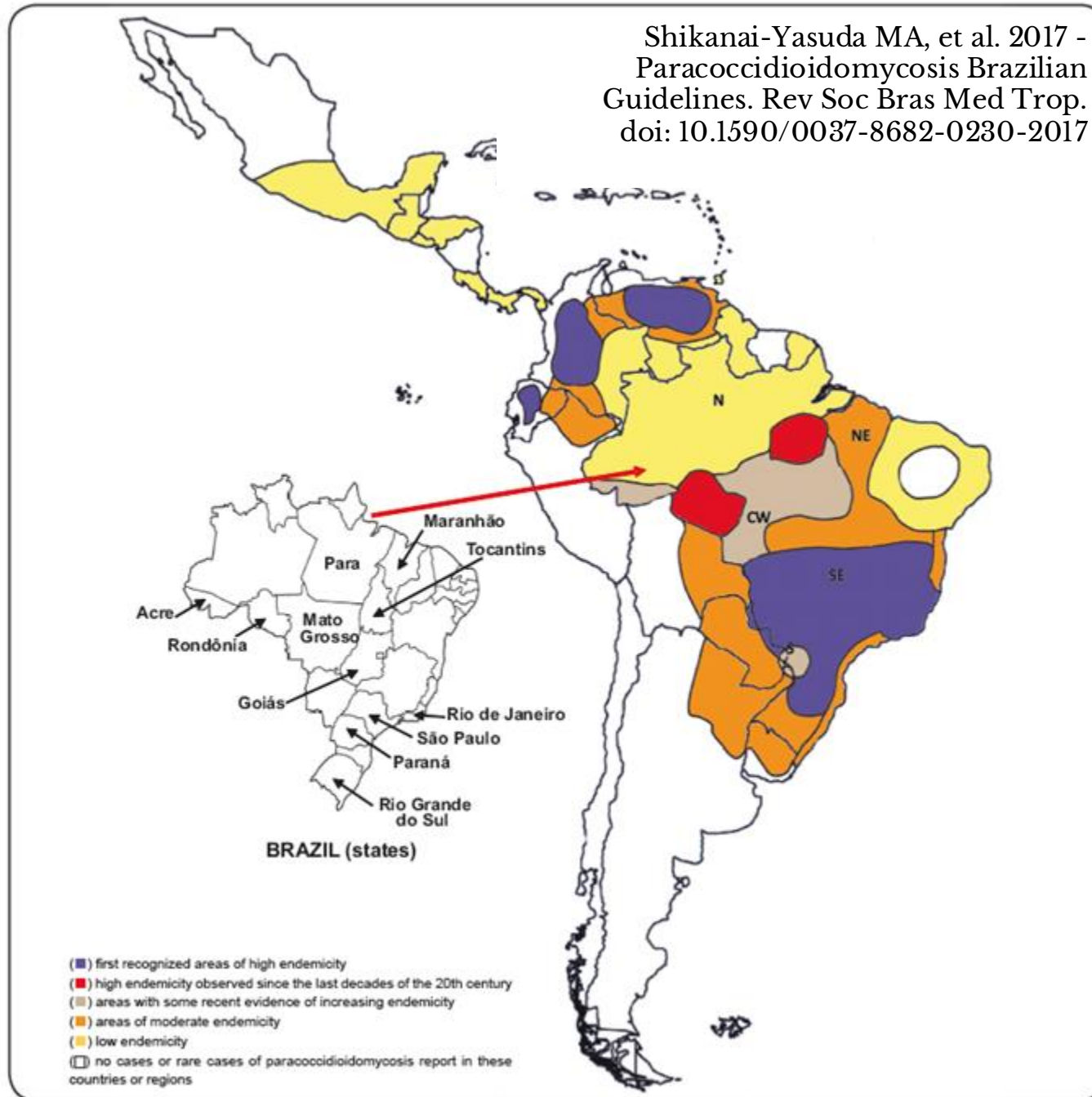
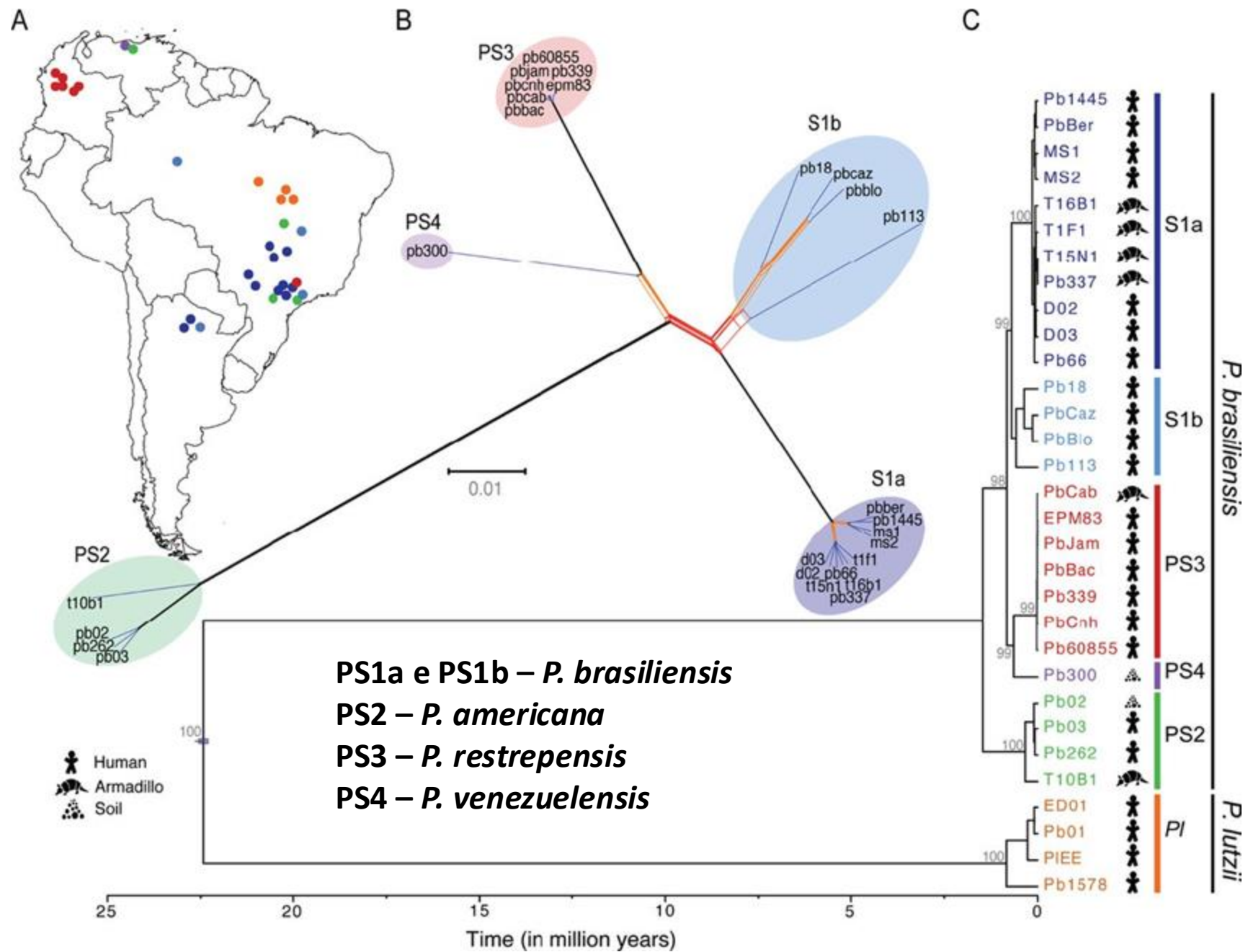
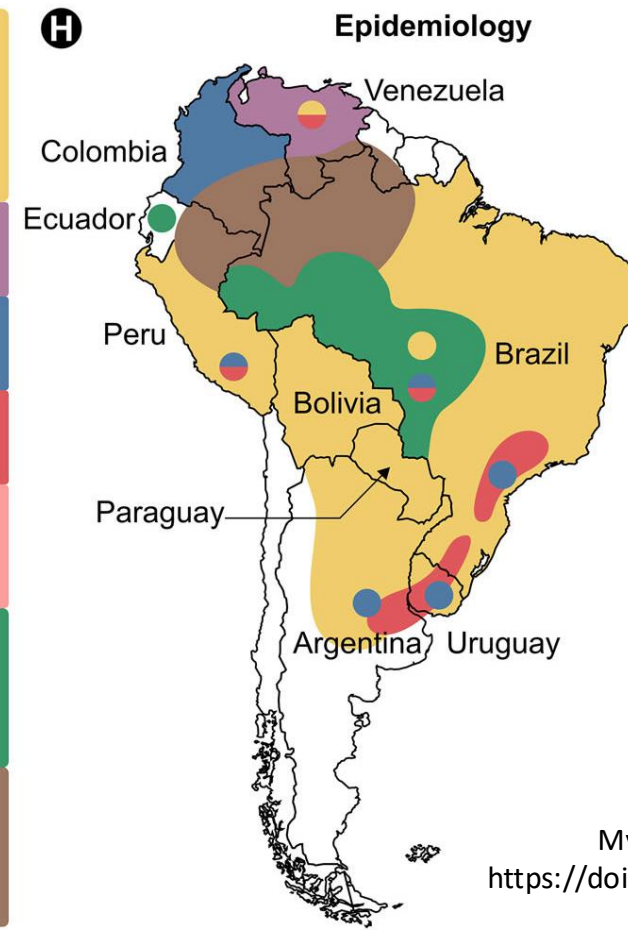
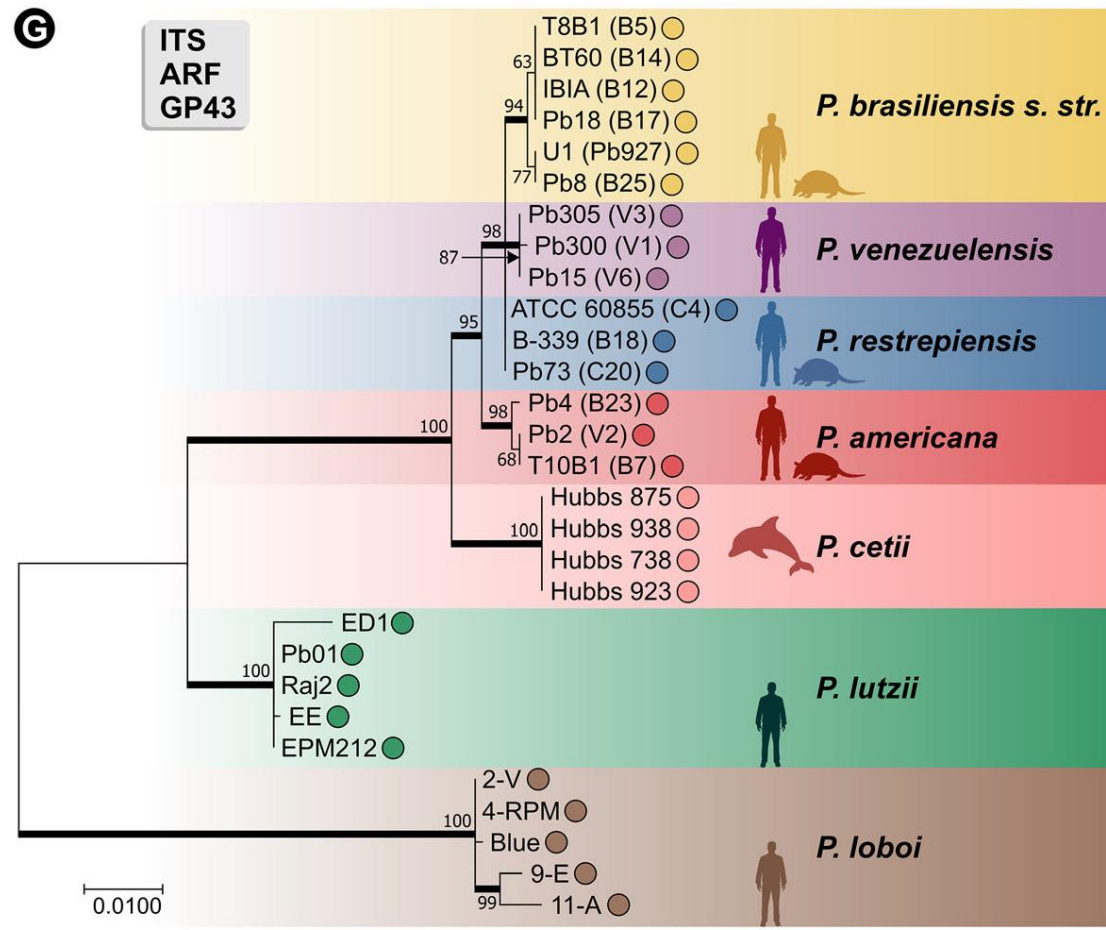
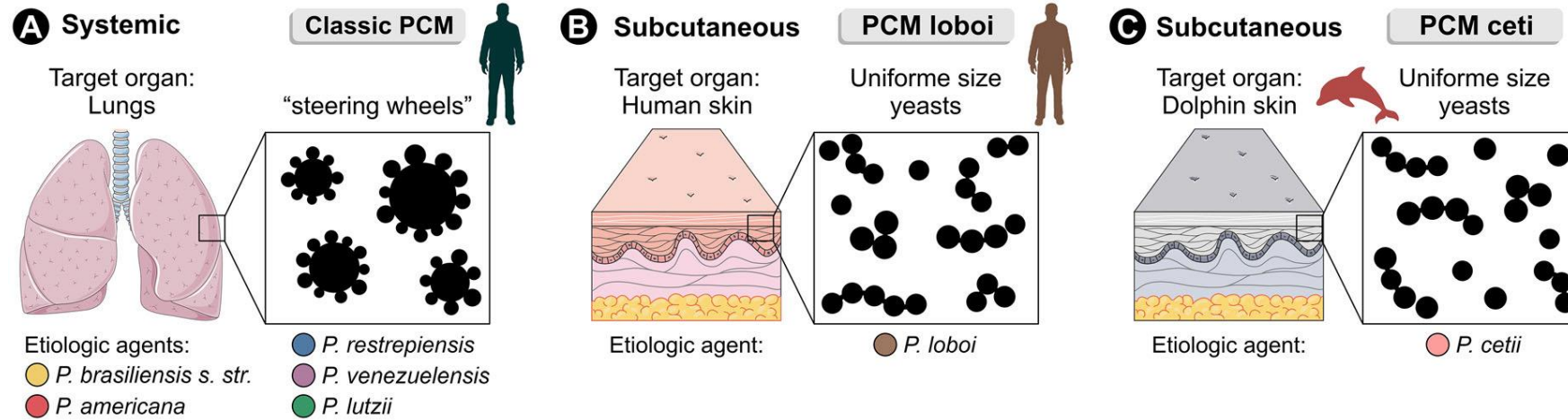


FIGURE 3 - Geographical areas of paracoccidioidomycosis endemicity in Latin America. Reproduction from: Martinez R. New trends in Epidemiology. J Fungi. 2017;3(1):1²¹.





Transmissão da PCM



Habitat natural: solo e vegetação onde há predomínio de solo ácido

Tatu – considerado reservatório natural – não se sabe se possui papel ativo na propagação da doença – ele pode contaminar o ambiente com as partículas fúngicas

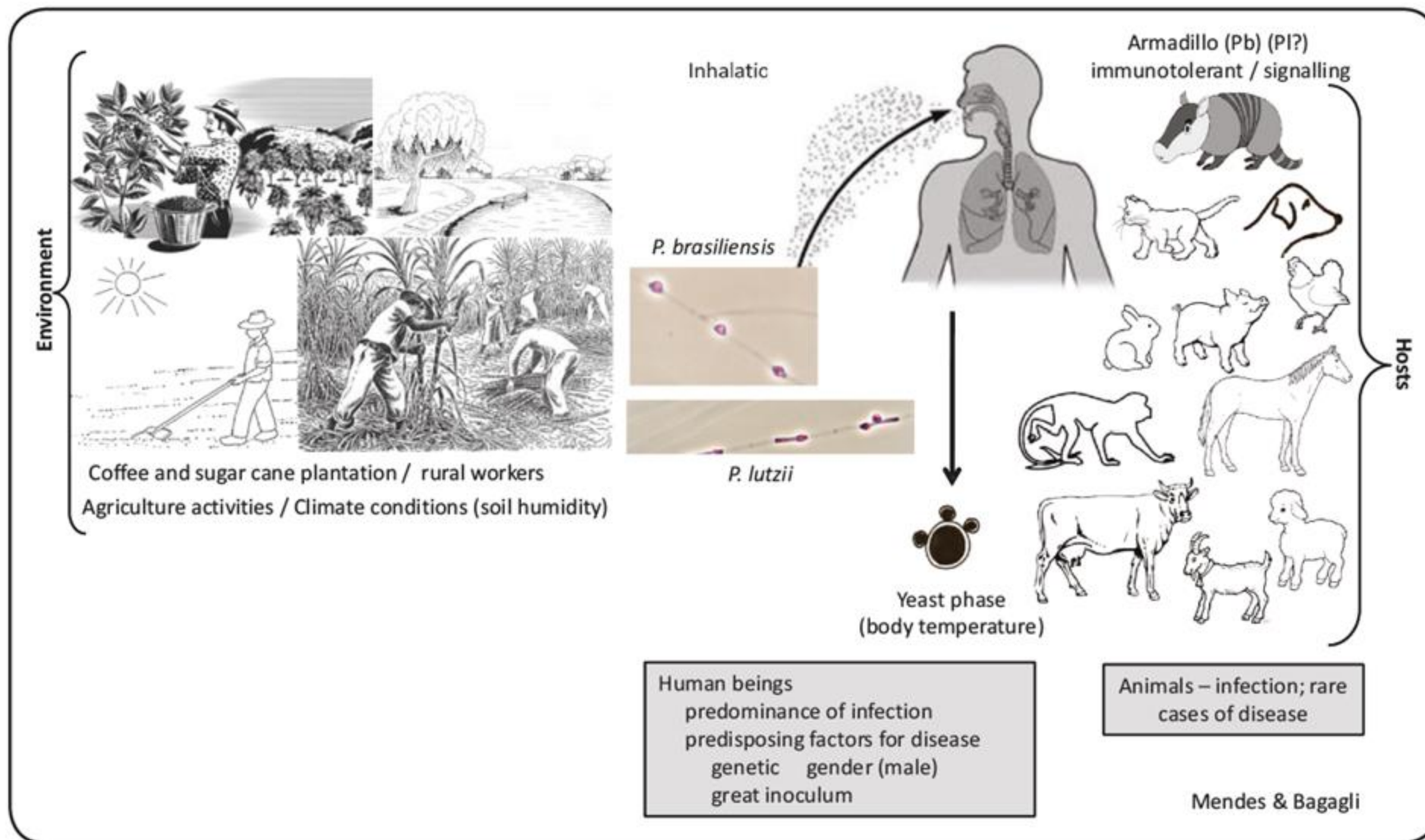
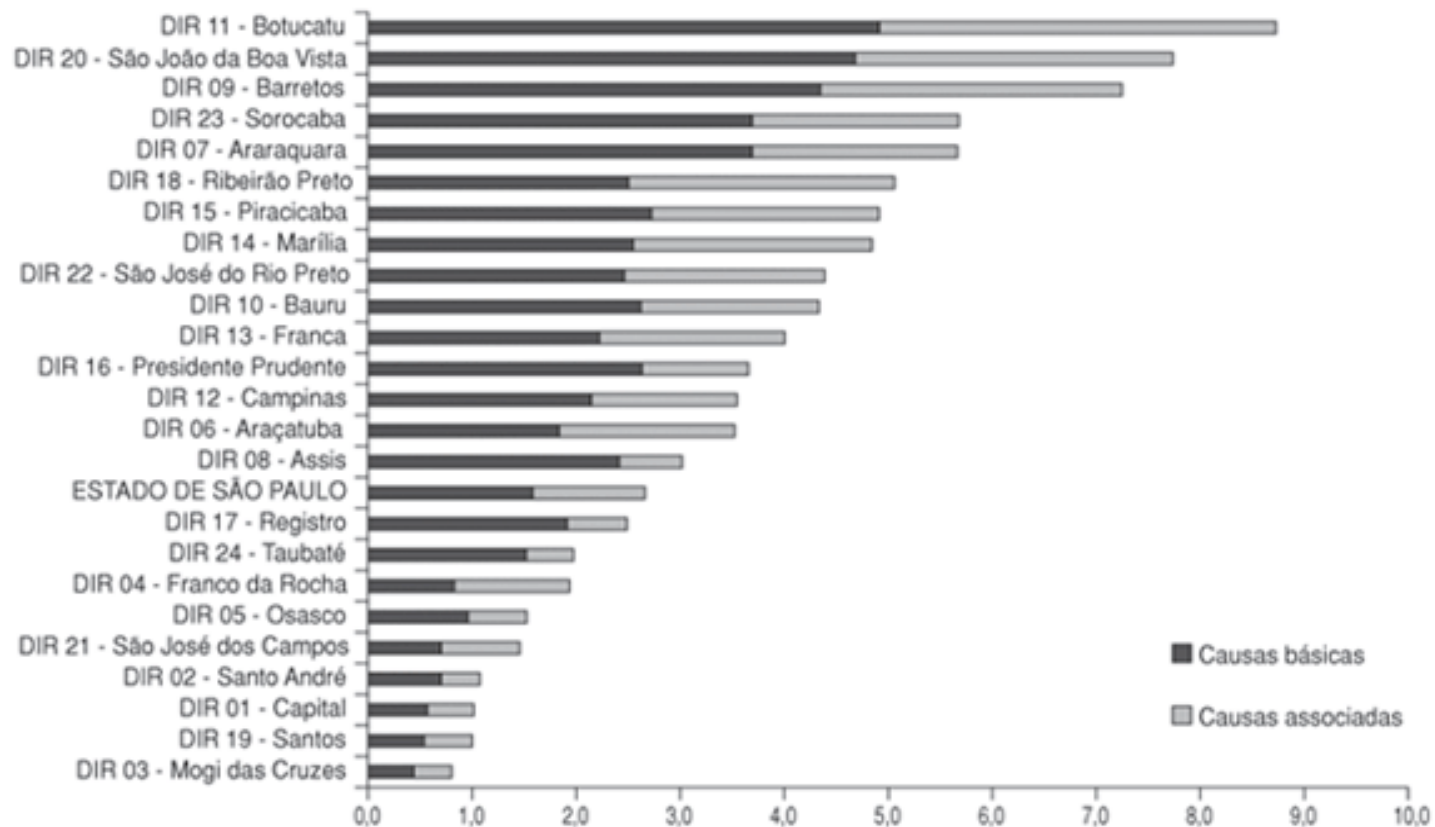


FIGURE 2 - Spread of *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. Pb: *Paracoccidioides brasiliensis*; Pl: *Paracoccidioides lutzii*.

Estado de São Paulo

Alta incidência em trabalhadores rurais

FIGURA 2. Coeficientes brutos de mortalidade (por 1 000 000 de habitantes) relacionados à paracoccidioidose – micose segundo direções regionais de saúde (DIR), Estado de São Paulo, Brasil 1985 a 2005



Patogênese

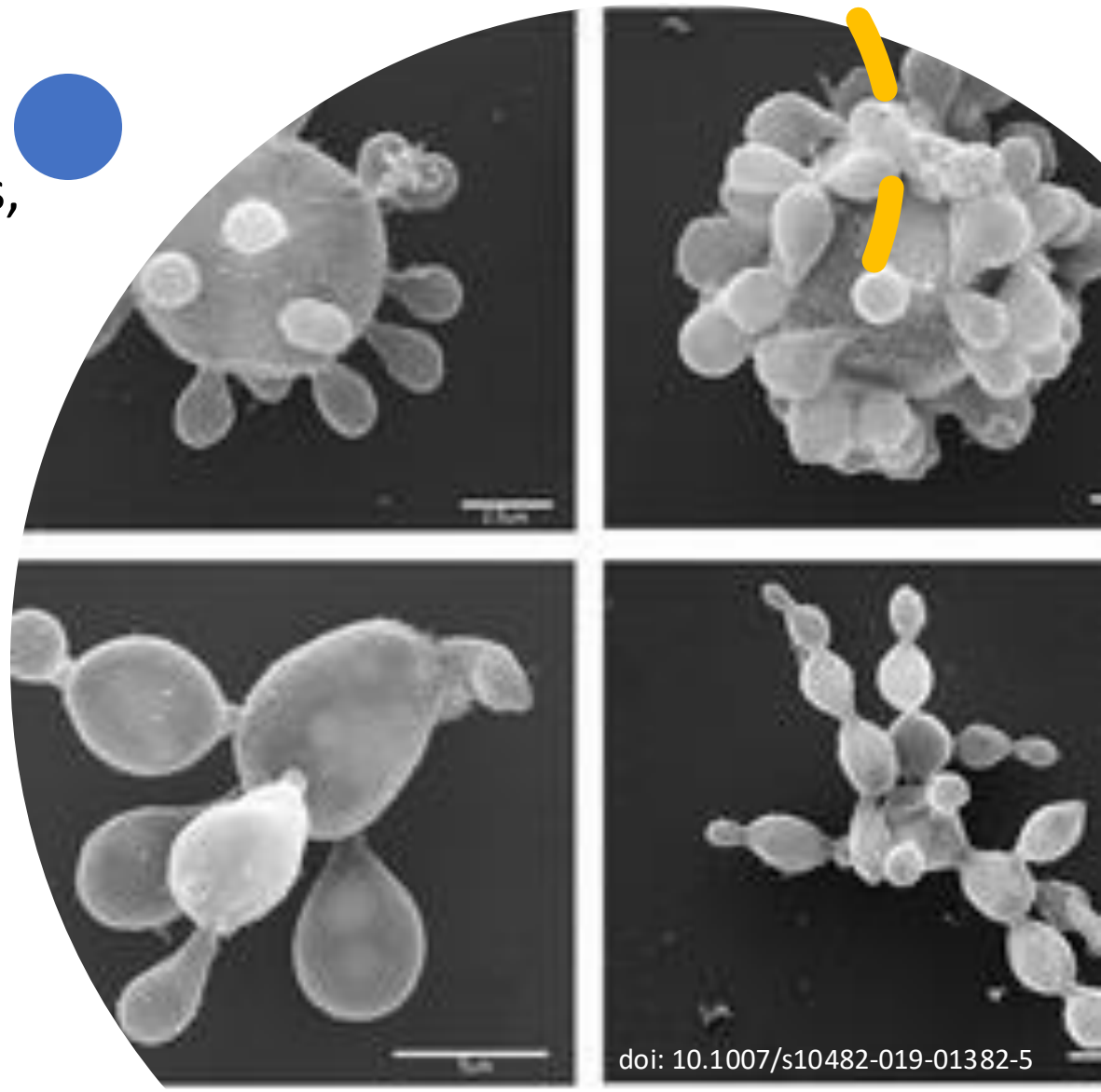
Acomete imunocompetentes.

PCM é uma micose primária.

Em imunocomprometidos e condições como: desnutrição/subnutrição, doenças hematológicas, imunossupressão, fumante, outros - podem manifestar formas mais graves.

Fatores de virulência de *Paracoccidioides* spp.

- Conidio/fragmento de hifa – formas infectantes
- **Levedura** – forma patogênica - Composição da parede celular
 - **α -1,3-glucano** e β -1,3-glucano
 - glicoproteína de 43 kDa (**gp 43**): um importante antígeno fúngico
 - glicoproteína de 70 kDa (gp 70)
 - Produção de **melanina**
 - Outras moléculas de adesão celular, enzimas



Manifestações clínicas

PCM – infecção

- Sem sinal e sintomas
- Após a inalação das estruturas fúngicas, o fungo pode permanecer latente por durante anos (**~15 anos**) – equilíbrio entre o fungo e o sistema imunológico

PCM – doença

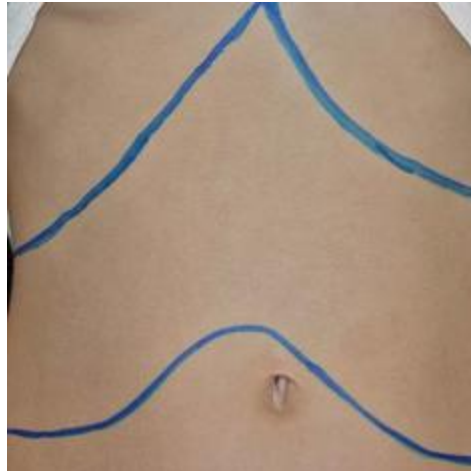
- Agudo/subagudo (Forma juvenil)
- Crônico (Forma adulta)

PCM – doença

Agudo/subagudo (Forma juvenil)

- 15-20% dos casos de PCM
- Crianças e adolescentes
- Não há diferenças entre gênero feminino e masculino
- Pacientes imunocomprometidos/doença de base
- Evolução rápida (4-12 semanas)

linfadenomegalia



hepatoesplenomegalia

cutânea





FIGURE 4 - Acute form of PCM in children. A. Abscesses in frontal and clavicular regions resulting from osteo-articular involvement. B. Female child presenting with abscessed lymphatic involvement. C. Inguinal lymphadenomegaly. D. Lymphatic-abdominal involvement with ascites and hepatosplenomegaly. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310³⁹.



FIGURE 5 - Patients with the acute/subacute (juvenile) form of PCM. A. Ganglionic mass in supraclavicular, cervical, and submandibular region. B. Lymphadenomegaly of PCM, which must be differentiated from hematological diseases, such as lymphoma. C. Verrucous ulcerative lesions on the face and pavilion caused by hematogenous dissemination. D. Papulonodular ulcerative lesions caused by hematogenous dissemination. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310³⁹.

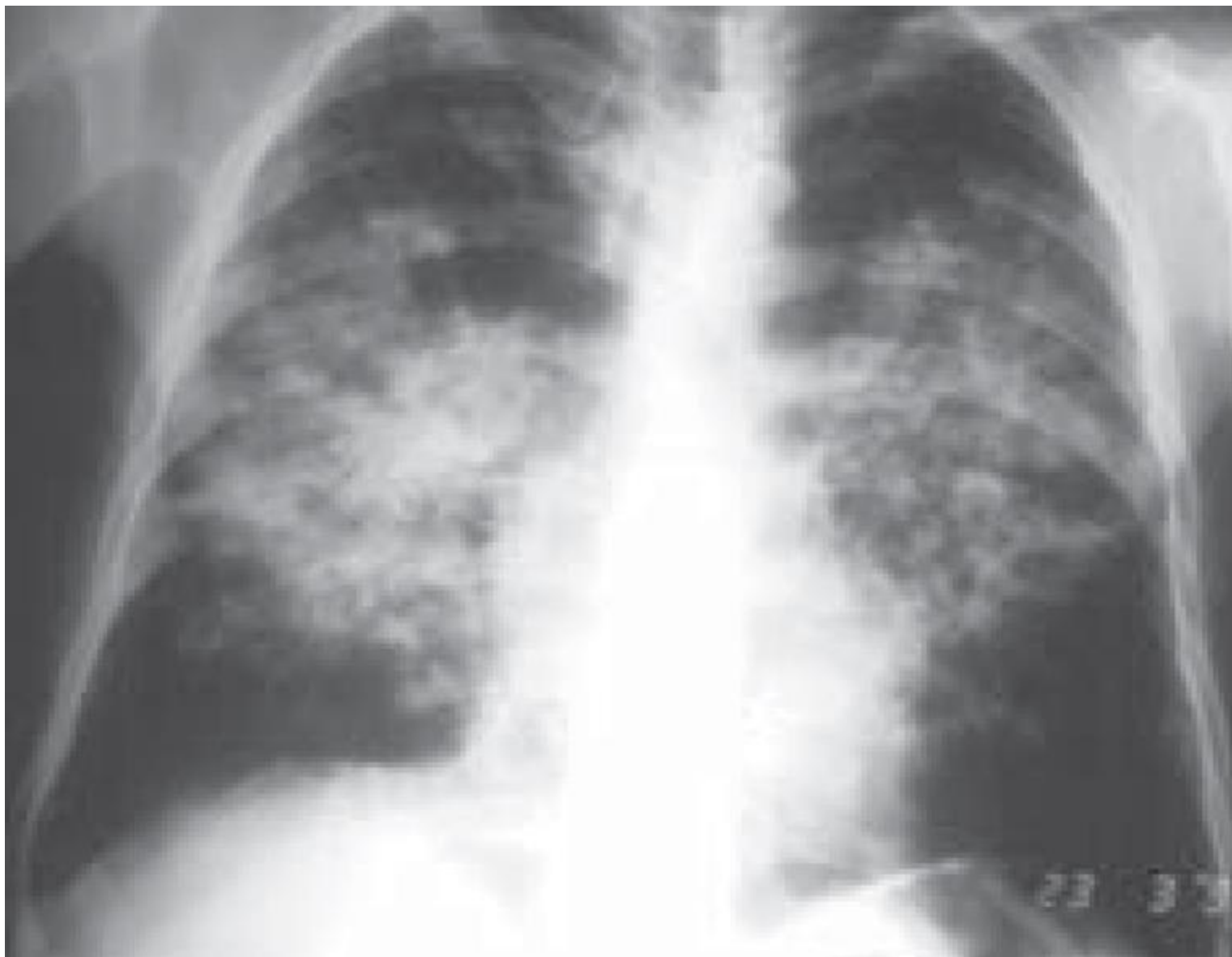
PCM – doença

Crônico (Forma adulta)

- 90% dos casos
- Predomina em adultos do sexo masculino (1:15), >25 anos
- A doença progride lentamente, pode levar anos até o diagnóstico.
Frequente recidivas!
- Infecção inicia nos pulmões
- Lesão nos pulmões e em mucosa orofaríngea e nasal
- Dissemina para outros órgãos
- Associação com tuberculose pulmonar em ~10% dos casos

Forma pulmonar: + comum, dispinéia, tosse com expectoração mucóide.

Raio-x: “Asa de Borboleta”



Lesões na mucosa oral: Estomatite moriforme



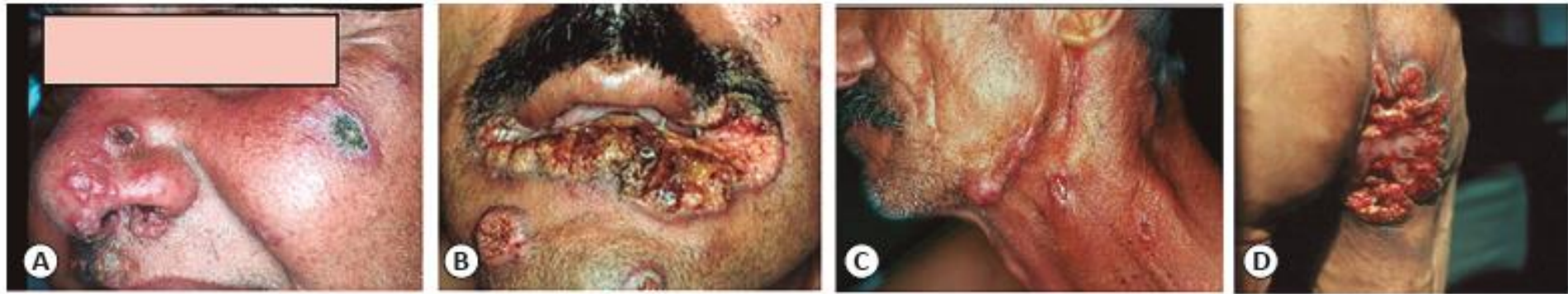


FIGURE 7 - Clinical aspects of chronic PCM. A. Papulonodular ulcerative lesions on the face. B. Perioral and mentonian involvement. C. Fistulated cervical and submandibular lymph nodes. D. Vegetative lesion with irregular borders in the perianal region. Through hematogenous dissemination, especially traumatic fungal implantation, the cutaneous lesions contiguously develop from compromised mucosa, fistulated lymph nodes, or bone involvement⁴⁷. The lesions are characterized by ulcero-crusted polymorphisms, molluscoids, papules, or acneiforms, and are located primarily in the cephalic pole and periorificial regions⁴⁸. Of note, patients with Addison's syndrome typically present with cutaneous and mucosal hyperpigmentation. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310³⁹.



Shikanai-Yasuda MA, et al. 2017 - Paracoccidioidomycosis Brazilian Guidelines. Rev Soc Bras Med Trop. doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017

Sequelas e prognóstico

- ~30% dos pacientes com PCM possuem sequelas – por destruição tecidual e fibrose de áreas lesionadas : cicatrizes cutâneas, deformidades nasal e auriculares, dentre outras
- Insuficiência respiratória com gravidade variável
- 5-10% dos pacientes tem melhora parcial ou apresentam recidivas
- ~5-27 % - taxa de mortalidade

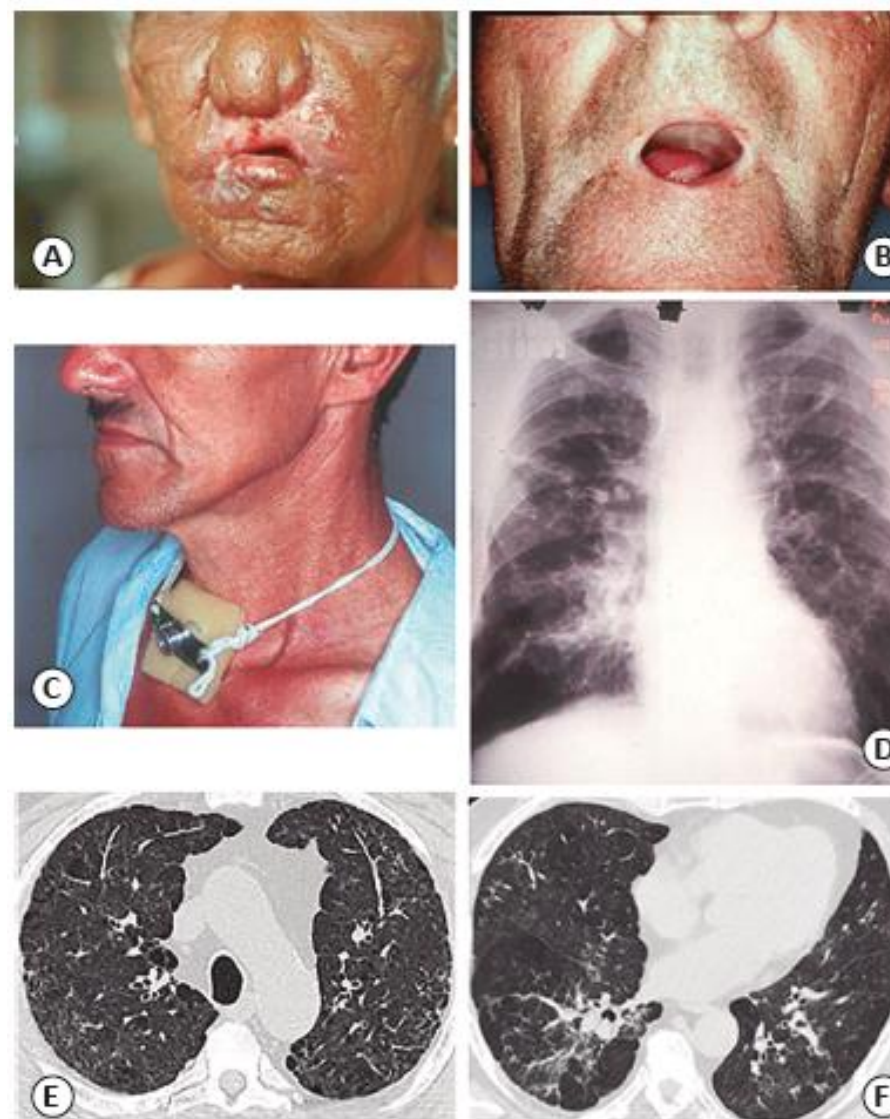


FIGURE 10 - Sequelae of PCM in the respiratory system. A and B. Microstomia resulting from perioral lesions. C. Tracheostomy as a result of tracheal stenosis. D. Chest X-ray showing residual bilateral reticular infiltrate. E and F. CT showing post-treatment septal thickening, peripheral reticulation, and peribronchovascular thickening. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda, MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310³⁹.

Resumo das formas clínicas

Forma juvenil

- **Faixa etária: até terceira década de vida.**
- **1 homem: 1 mulher.**
- **História de semanas a poucos meses.**
- **Acomete órgãos do sistema retículo-endotelial**

Febre e emagrecimento. (diferencial com doença linfo-proliferativa).

- **Lesões mucosas são pouco frequentes.**
- **Geralmente não há acometimento pulmonar.**

Forma do adulto

- **Faixa etária: quarta década de vida.**
- **8 – 15 homens: 1 mulher.**
- **História arrastada de meses a anos, principalmente com relação aos sintomas respiratórios.**

**Geralmente não há queixa de febre.
Emagrecimento não é queixa importante.**

- **Diferencial com tuberculose pulmonar.
10 % PB micose pulmonar com TB pulmonar.**
- **Pulmão e mucosa oral são os sítios de acometimento mais comuns.**

Diagnóstico Laboratorial da PCM

- **Exame direto:** KOH 10-40%
- Pesquisa de leveduras no material clínico - escarro, lavado brônquico, pus de linfonodos, raspados de lesão cutânea.

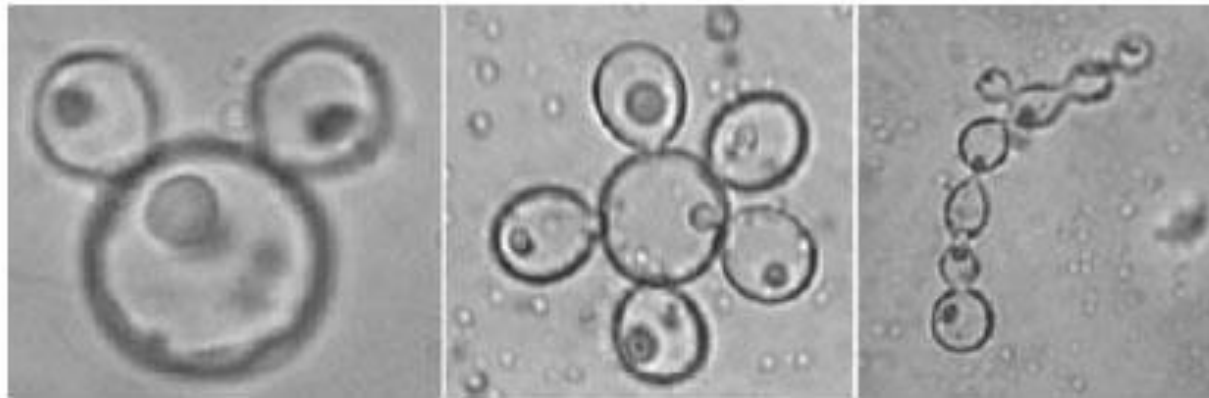


Figure 2. Yeast form seen at direct examination. Note the “Mickey Mouse type”, “pilot wheel” and catenulate forms of *Paracoccidioides brasiliensis*.

Leveduras grandes multibrotantes em formato de “roda de Leme” ,

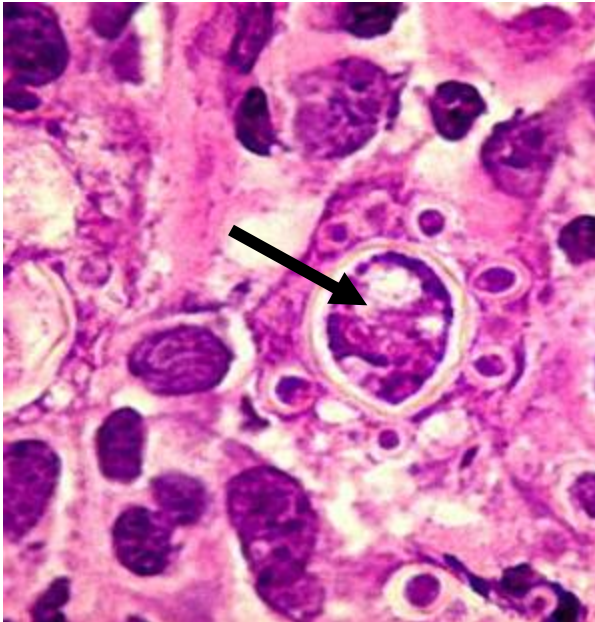
Parede celular espessa birrefringente

Levedura de 2 a 40 até 60 micrometros.

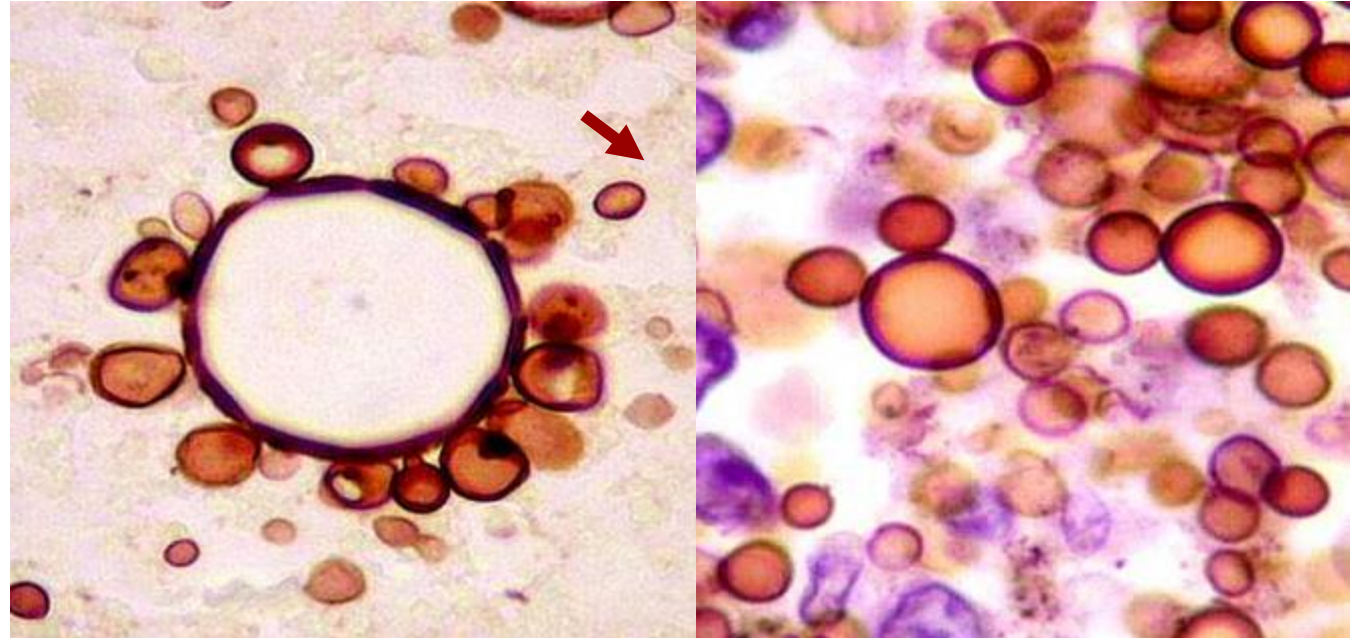
➤ Histopatologia de biópsias de tecidos

Pesquisa de leveduras e de granuloma

Hematoxilina-eosina



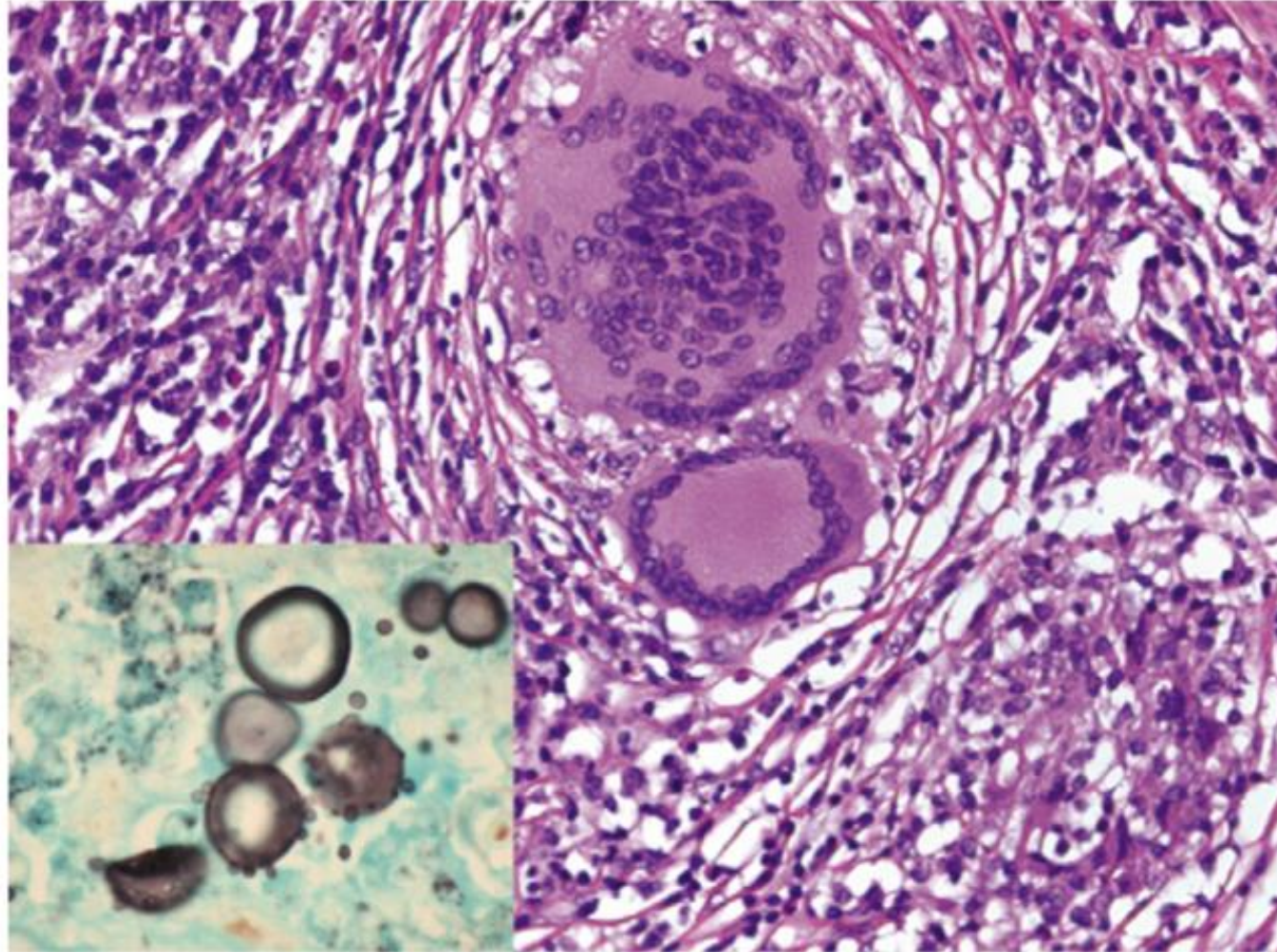
Grocott



Leveduras grandes multibrotantes em formato de “roda de Leme” , Parede celular espessa

Levedura de 2 a 40 até 60 micrometros.

Pesquisa de leveduras e de granuloma



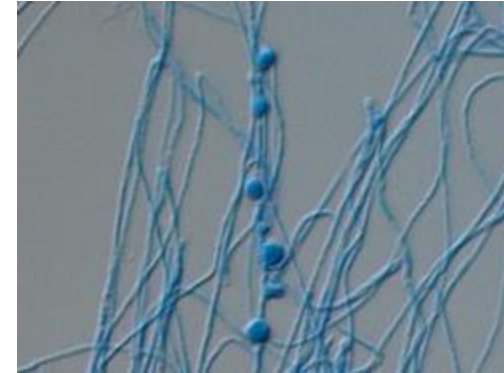
Lymph node biopsy

Granulomatous reaction with epithelioid and giant cells (Haematoxylin and eosin $\times 100$). *P. brasiliensis* in lymph node tissues; a mother cell surrounded by peripheral daughter cells (Inset, Grocott-stain $\times 100$).

➤ **Cultura** – confirmar o dimorfismo

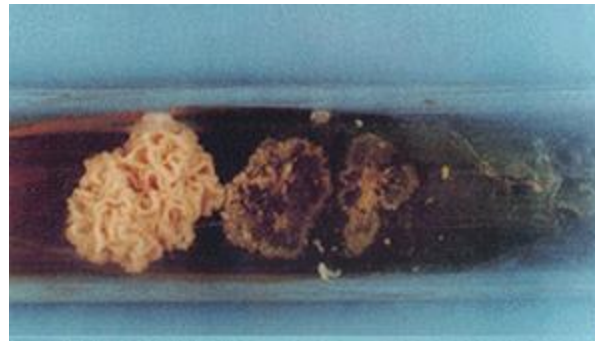
Fase filamentosa (em ágar Sabouraud dextrose + cicloheximida, 25° C): micélio septado.

Colônias brancas, lisas e com micélio aéreo curto

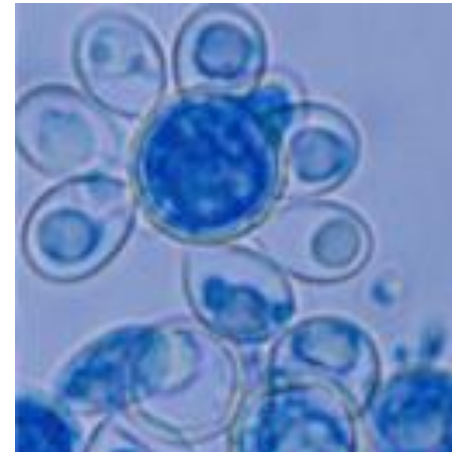


Fase leveduriforme (em ágar sangue, BHI, Fava neto, 37° C): leveduras multibrotantes.

Colônias com aspecto cerebriforme



Meio Fava Neto

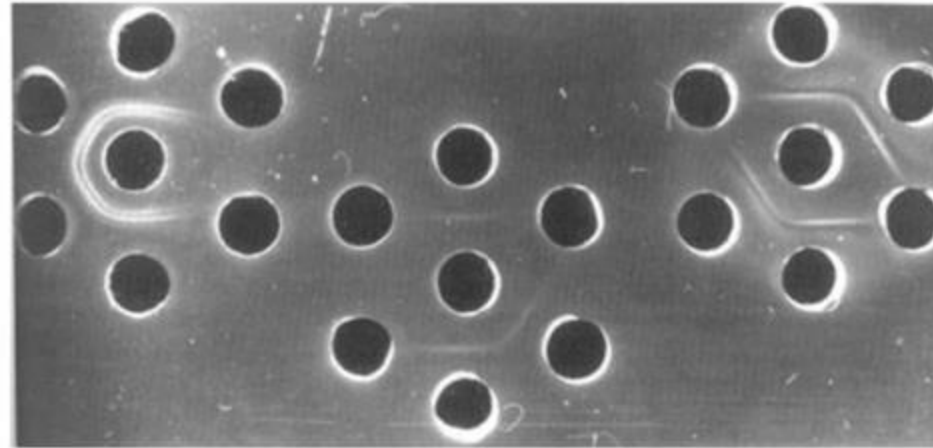


➤ Sorologia

Pesquisa de anticorpos no soro

Técnica de Imunodifusão: *Reação de precipitação em gel de agarose*

ImuELISA (ensaio de blotting
imunoabsorção enzimática)



A diminuição de anticorpos no soro é útil para monitorar a terapia e também pode ser usada no diagnóstico.

Deteção de antígenos e PCR são usados para o diagnóstico, embora tenham sido padronizados ainda não foram validados.

Tratamento da PCM

Depende da forma clínica/gravidade da doença e estado imunológico do paciente

CHART 2: Treatment of paracoccidioidomycosis		
Itraconazole	Adults - 200 mg/ day	Light form: 6 to 9 months
	Once daily	Moderate form: 12 to 18 months
Sulfamethoxazole + trimethoprim	Children - > 30 kg or	
	>5 years old = 5 to 10mg/ kg	
	Adults -1200 mg + 480 mg	Light form: 12 months
	q 12 h	Moderate form: 18-24 months
	Children - 50mg/Kg + 10mg/Kg	
	q 12 h	
Amphotericin B	0,5 to 1,0 mg/Kg/ day or in alternate day	Severe form: total dosage ≈30mg/ Kg

Adapted source: Shikanai-Yasuda MA, *et al* ⁵³

Shikanai-Yasuda et al. Consenso em Paracoccidioidomicose. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(3):297-310, 2006.

Shikanai-Yasuda MA, et al. 2017 - Paracoccidioidomycosis Brazilian Guidelines. Rev Soc Bras Med Trop.

doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017

Estudo dirigido para PCM

- O que é dimorfismo fúngico?
- Qual a forma infectante e a patogênica de *Paracoccidioides* spp.?
- Faça um quadro comparativo sobre a epidemiologia da PCM levando em consideração os seguintes itens: incidência, mortalidade, localização, dados do paciente como idade e sexo, microambiente do fungo e forma da transmissão.
- Cite pelo menos 3 fatores de virulência de leveduras de *Paracoccidioides* spp.
- Qual o principal órgão acometido na PCM?
- Faça um fluxograma para o diagnóstico laboratorial (micológico) da PCM diante do lavado broncoalveolar/punção do linfonodo.
- O que vocês esperam encontrar no material de biópsia pulmonar corado com Hemotoxilina-eosina de pacientes com suspeita de PCM? Descreva as formas fúngicas encontradas.
- Qual o antifúngico padrão-ouro (primeira escolha) usado no tratamento de micoses causadas por fungos dimórficos (como a PCM). Qual o mecanismo de ação, resistência e limitações no seu uso?

Referências



Rev Soc Bras Med Trop 50(5):715-740, September-October, 2017
doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017

Consensus

Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis

Maria Aparecida Shikanai-Yasuda^[1], Rinaldo Pôncio Mendes^[2], Arnaldo Lopes Colombo^[3], Flávio de Queiroz-Telles^[4], Adriana Satie Gonçalves Kono^[5], Anamaria M. M. Paniago^[6], André Nathan^[7], Antonio Carlos Francisconi do Valle^[8], Eduardo Bagagli^[9], Gil Benard^[10], Marcelo Simão Ferreira^[11], Marcus de Melo Teixeira^[12], Mario León Silva-Vergara^[13], Ricardo Mendes Pereira^[14], Ricardo de Souza Cavalcante^[2], Rosane Hahn^[15], Rui Rafael Durlacher^[16], Zarifa Khoury^[17], Zoilo Pires de Camargo^[18], Maria Luiza Moretti^[19], and Roberto Martinez^[20]

TRABULSI-ALTERTHUM

7ª Edição

MICROBIOLOGIA

Editor Científico
Flavio Alterthum

Editores Setoriais

Beatriz Ernestina Cabilio Guth • Carlos Pelleschi Taborda
Enrique Boccardo • Flavio Alterthum • Marinês Dalla Valle Martino
Tatiana de Castro Abreu Pinto • Waldir Pereira Elias Junior



 **Atheneu**



ICR'



• Q • A

IA ANTIFÚNGICA

E-mail: ishidakelly@usp.br