

Histoplasmose

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.

Histoplasmose

- Micose sistêmica, predominantemente, pulmonar.
- Agentes etiológicos:
 - *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (americana)
 - *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (africana)

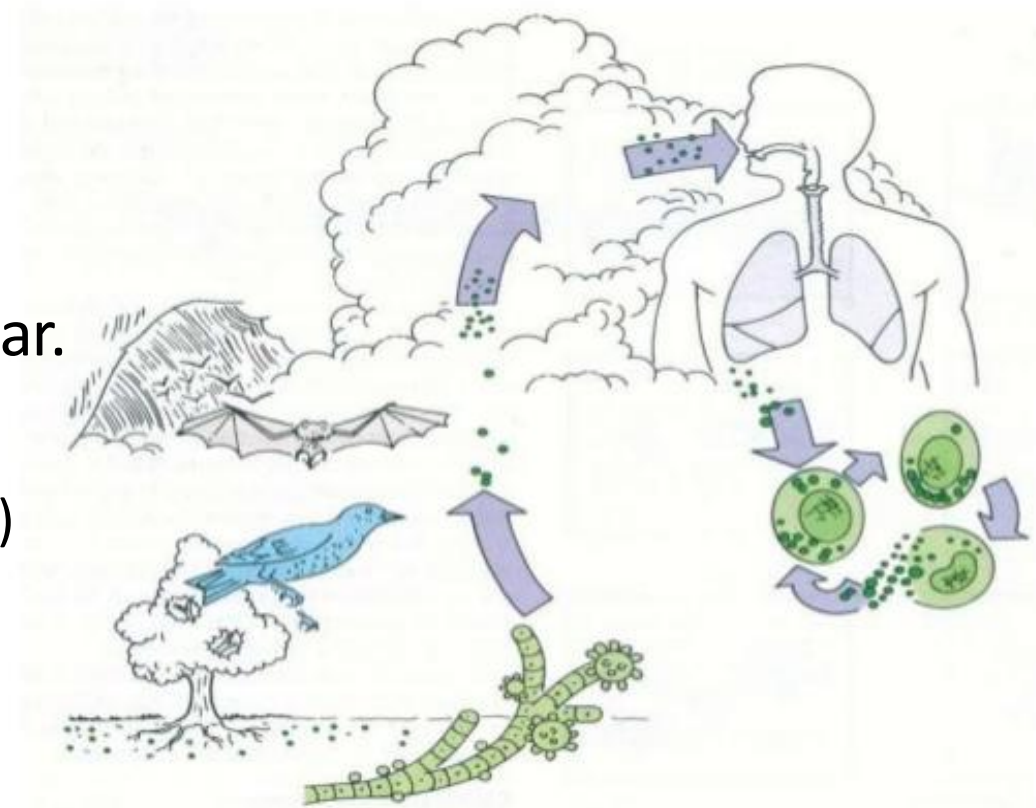
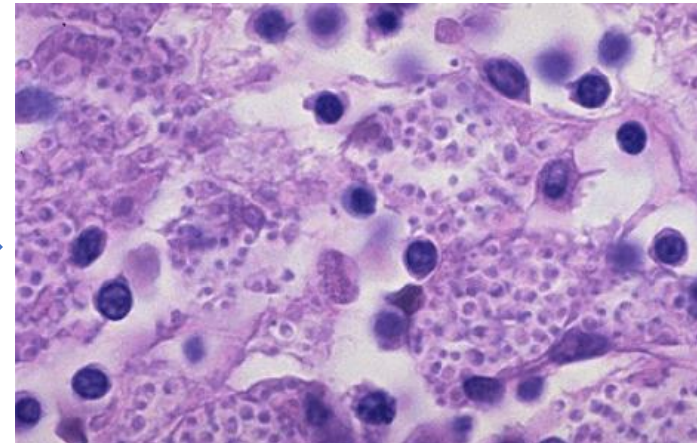
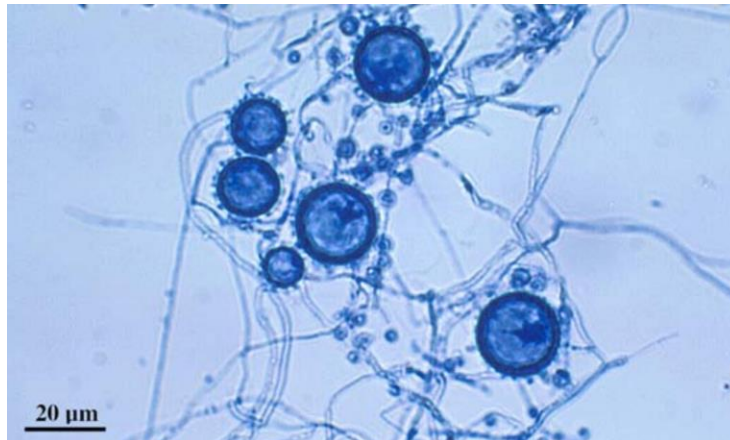


FIGURE 44-2 Schematic illustration of the natural history of the saprobic and parasitic cycles of *Histoplasma capsulatum*.

25-28 °C
saprofítico e
forma infectante



37 °C
patogênico

Epidemiologia

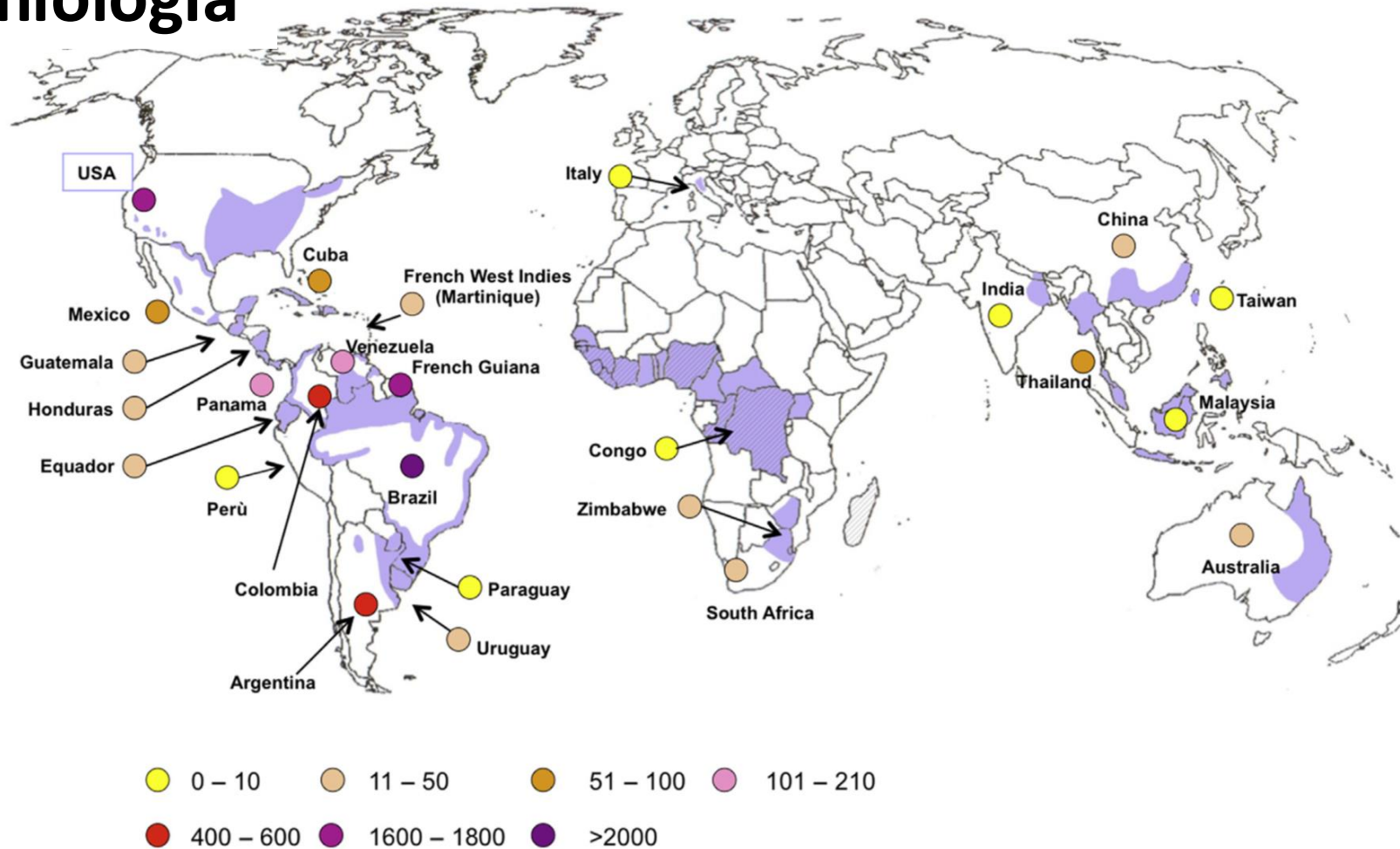


Fig. 1. Geographic distribution of *H. capsulatum* var. *capsulatum* (purple) and *H. capsulatum* var. *duboisii* (shadow area). The circles indicate the number of published cases of autochthonous AIDS-associated histoplasmosis (via Scopus query). The majority of African cases has been observed outside Africa. (From Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River Valley. Curr Trop Med Rep 2015;2(2):70–80; with permission.)

Predomina em regiões com:

Temperatura: 22-30°C, Umidade Relativa: 67-87%

H. capsulatum var. *capsulatum* – global

H. capsulatum var. *duboisii* - África

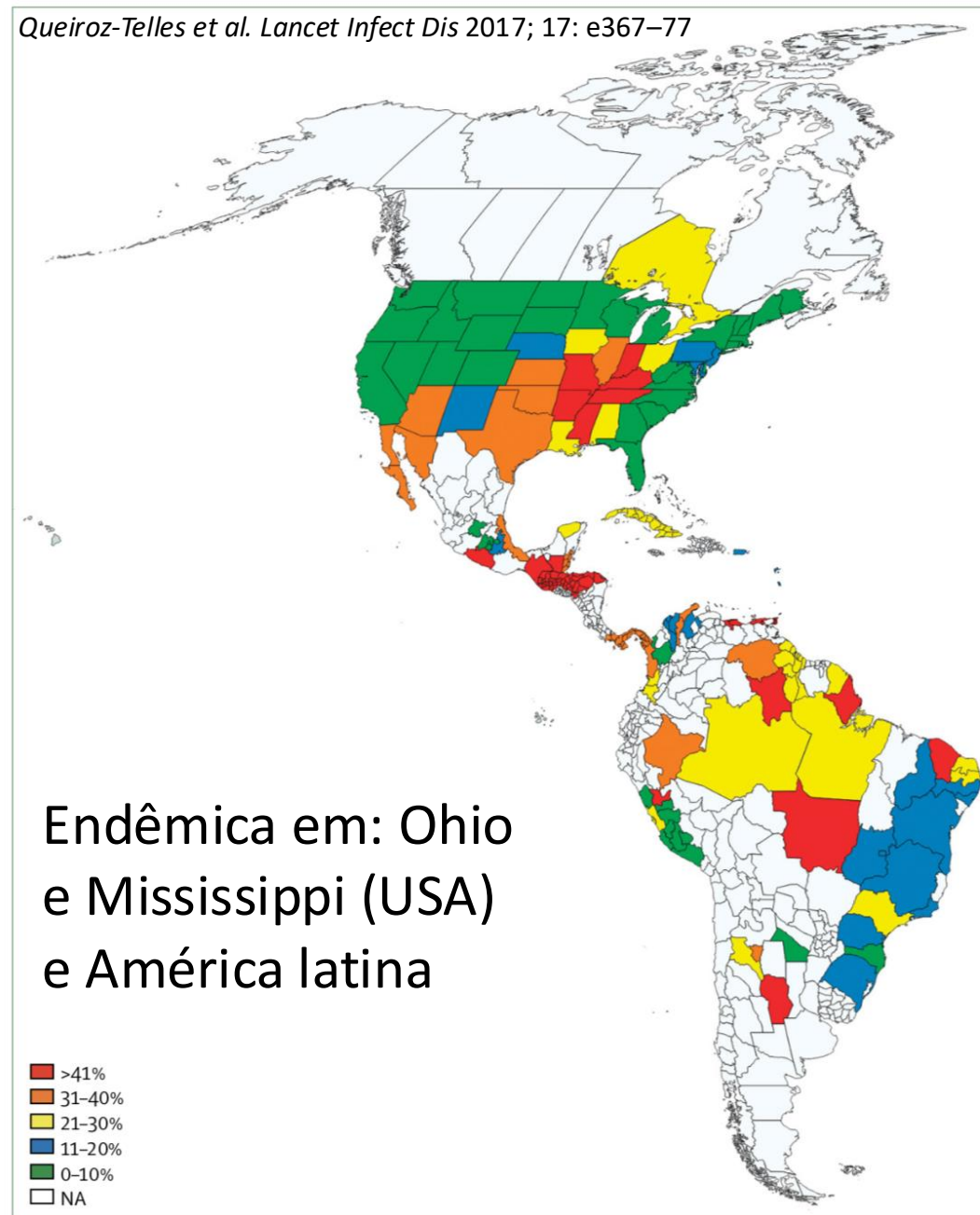


Figure 2: Frequency of positive intradermal reactions against histoplasmin in the Americas and the Caribbean
Data obtained from a review of 95 studies in 19 countries from 1949 to 2009.

- Não possui predileção por gênero (masculino/feminino)
- Fatores de risco – pacientes imunocomprometidos
 - HIV/AIDS
 - Transplantados
 - Uso de corticosteróides e inibidores de TNF-alfa
- <1 ano e >50 anos – estão sujeitos às formas mais graves da histoplasmose
- Não é contagiosa
 - Outros animais mamíferos podem adquirir histoplasmose
- Vale lembrar que a PCM e a histoplasmose são endêmicas no BR, no entanto, houve a urbanização da histoplasmose enquanto que a PCM permanece ainda no ambiente rural

Transmissão

Reservatórios verdadeiros de *H. capsulatum*

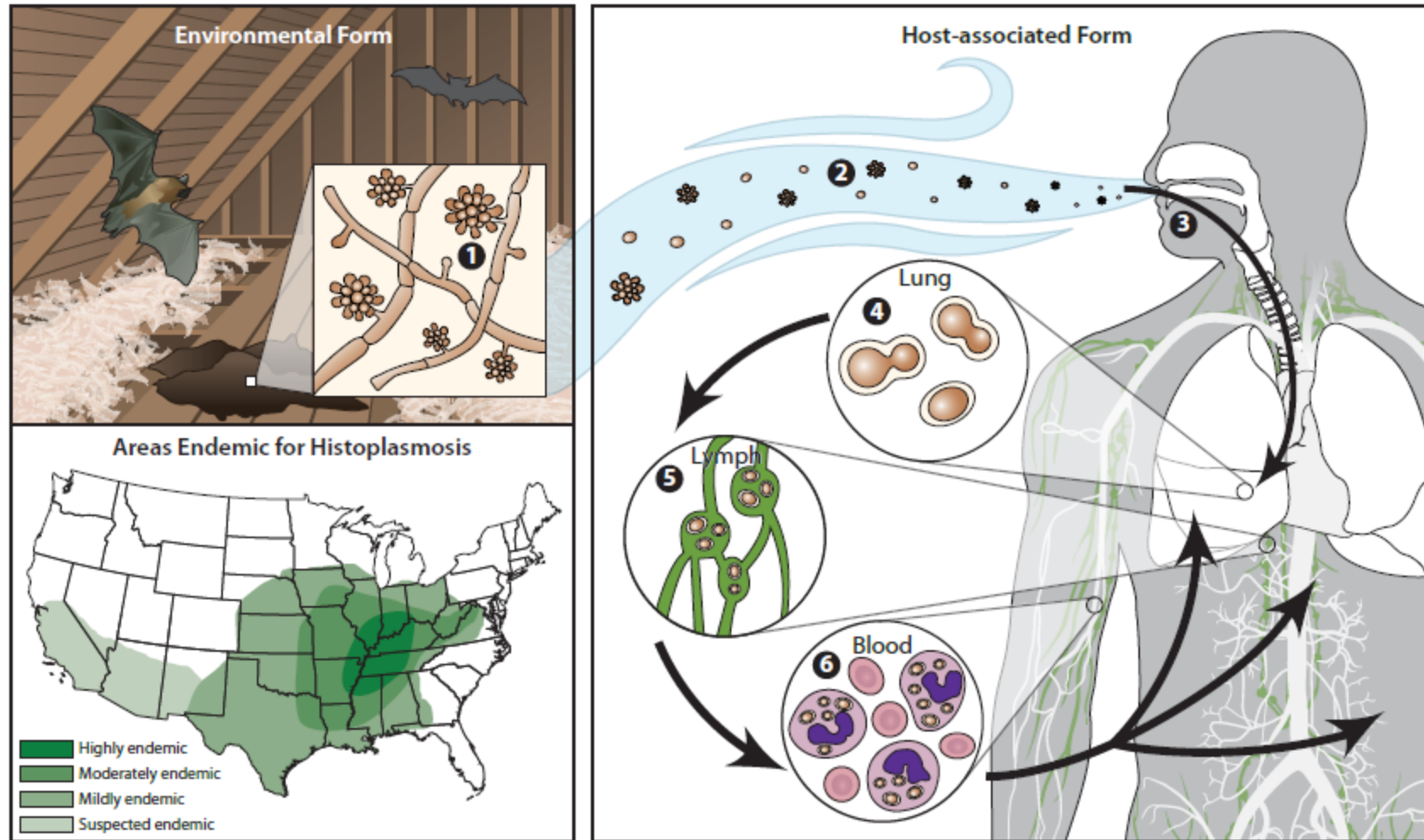
microambientes como: cavernas, construções abandonadas, galinheiros, solos ricos em nitrogênio, fezes secas de aves e morcegos.

Ureia – inibe a microbiota do local favorecendo o crescimento do fungo.

Devido a elevada temperatura das aves, elas não se infectam, mas os morcegos são susceptíveis, podendo eliminar fungos viáveis pelas fezes.



Biology of Histoplasmosis



In the environment, *Histoplasma capsulatum* exists as a mold (1) with aerial hyphae. The hyphae produce macroconidia and microconidia (2) spores that are aerosolized and dispersed. Microconidia are inhaled into the lungs by a susceptible host (3). The warmer temperature inside the host signals a transformation to an oval, budding yeast (4). The yeast are phagocytized by immune cells and transported to regional lymph nodes (5). From there they travel in the blood to other parts of the body (6).



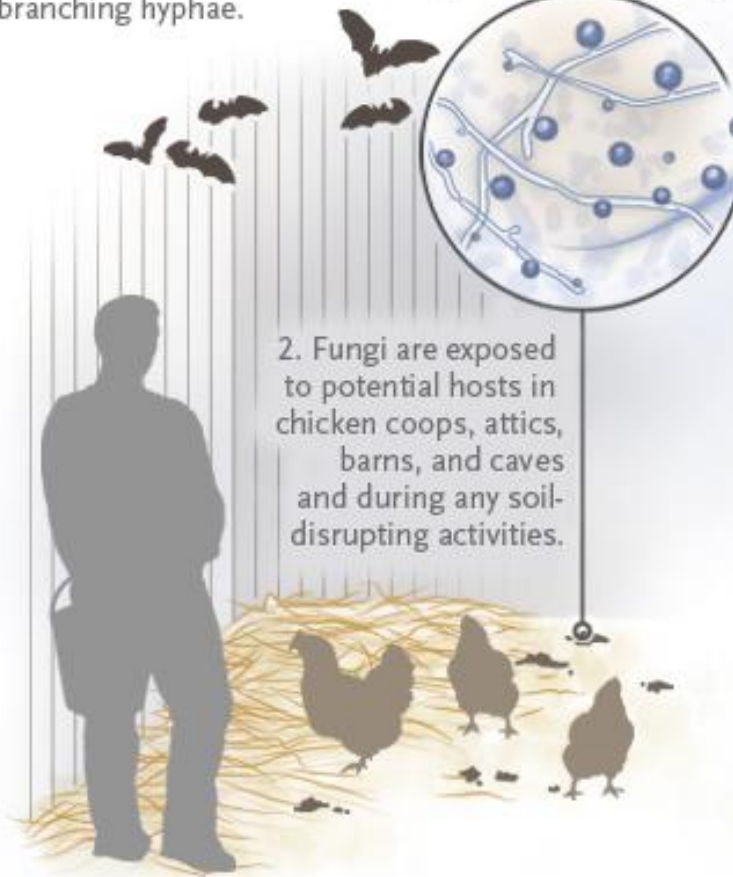
Patogênese

Environmental Form

1. *H. capsulatum* is a fungus that dwells in soil and thrives in areas contaminated with bird or bat excrement. In soil at 25°C, it grows as a mold from which multicellular filaments form branching hyphae.

H. capsulatum
(mold and aerial hyphae)

2. Fungi are exposed to potential hosts in chicken coops, attics, barns, and caves and during any soil-disrupting activities.



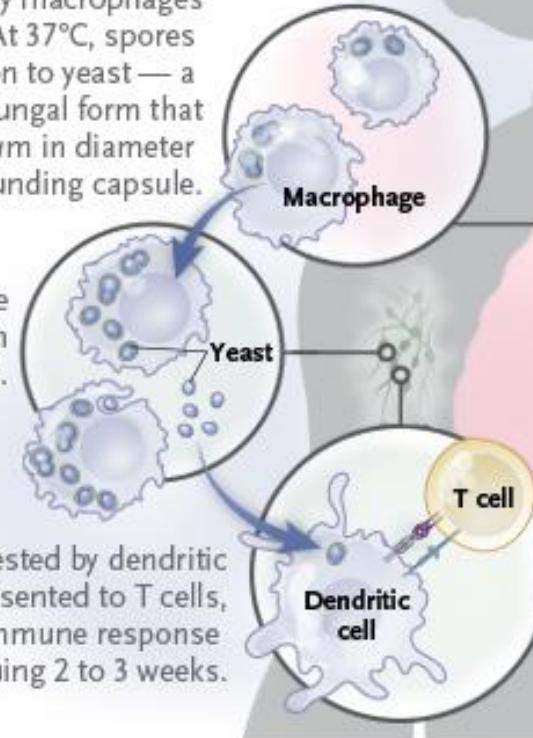
Host-Associated Form

3. Histoplasma molds produce macroconidial and microconidial spores that are aerosolized and inhaled by the host into the lower airways.

4. Spores are phagocytized by macrophages in the lungs. At 37°C, spores undergo conversion to yeast — a single-cell fungal form that measures 1 to 2 μm in diameter and lacks a surrounding capsule.

5. Yeast spreads to the mediastinum through the lymphatic system.

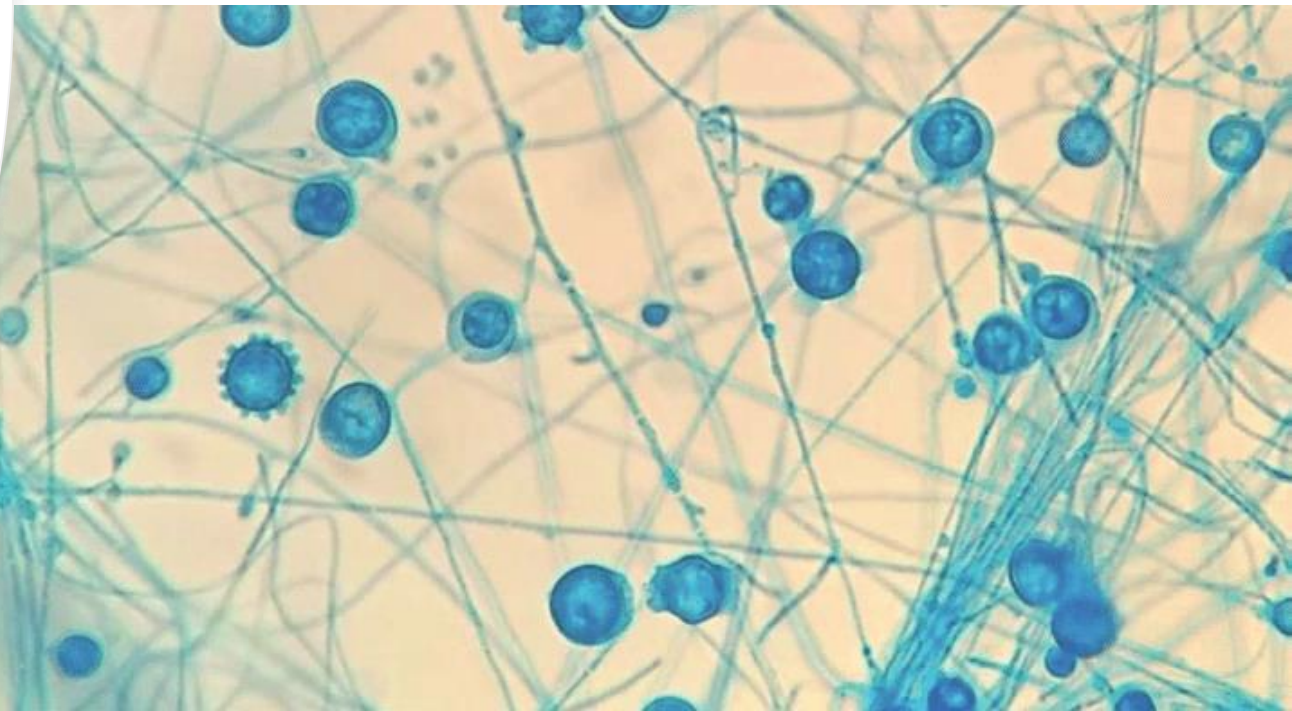
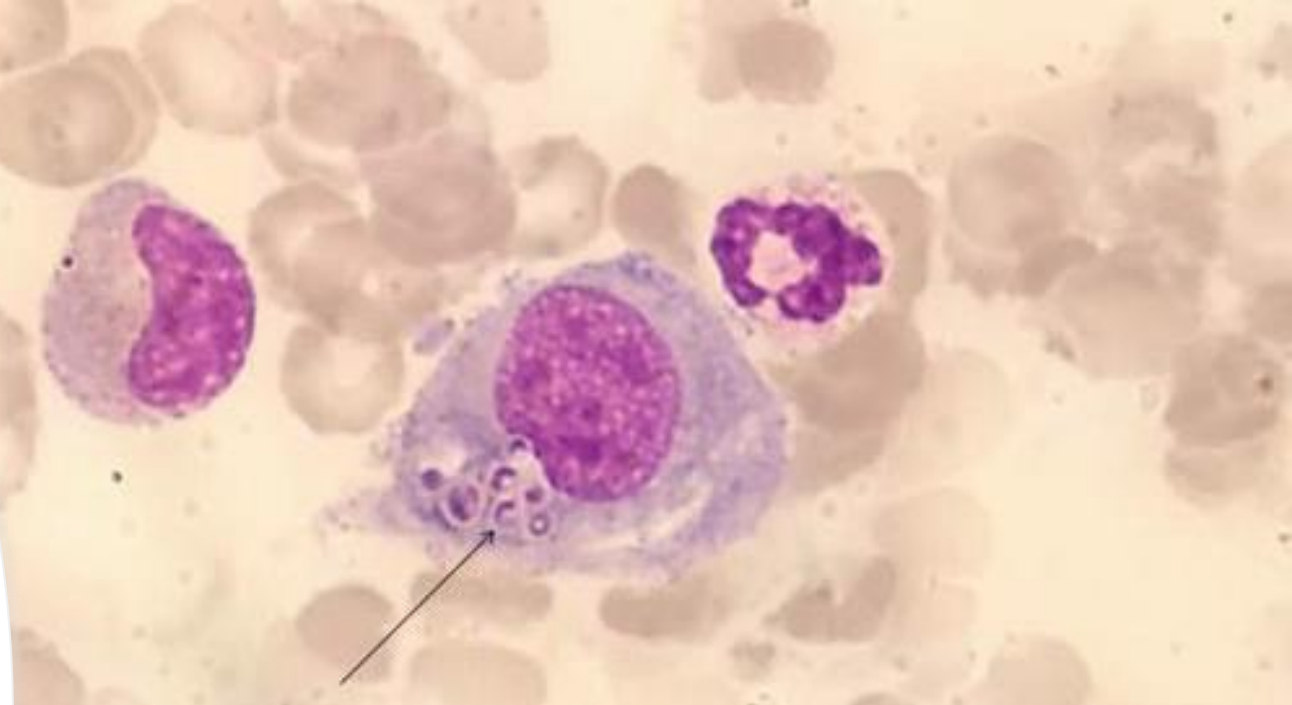
6. Yeast is ingested by dendritic cells and presented to T cells, prompting an immune response during the ensuing 2 to 3 weeks.



Fatores de virulência fúngica

– *Histoplasma* spp.

- Morfologia
- Composição de parede celular e membrana plasmática
- Expressão de moléculas antigênicas (Exoantígenos M e H) na parede celular
- Expressão de fatores de virulência - Escape do Sistema Imunológico:
 - Protéina YPS3 – colonização
 - Proteínas antioxidantes
 - Catalase e superóxido dismutase
 - Urease



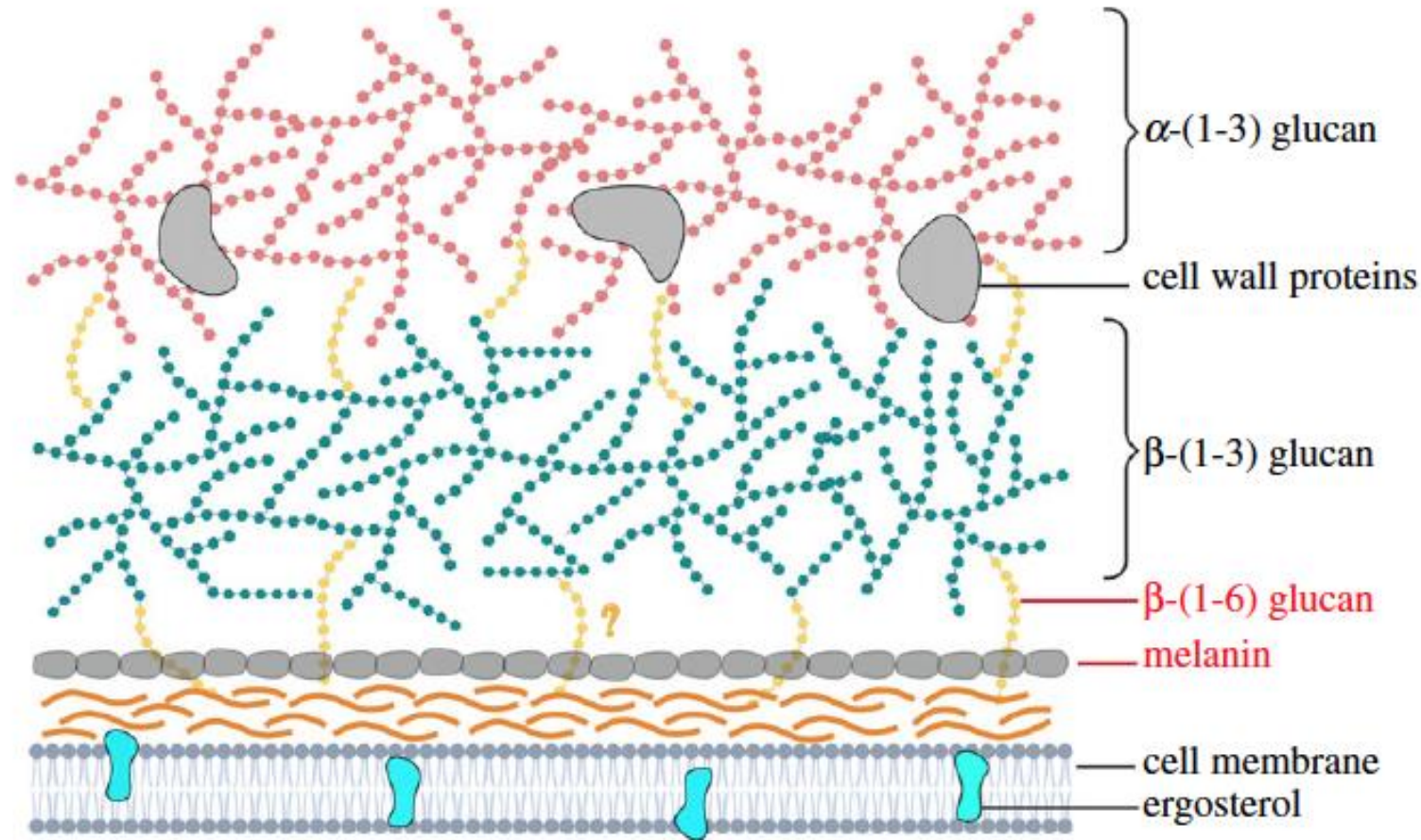
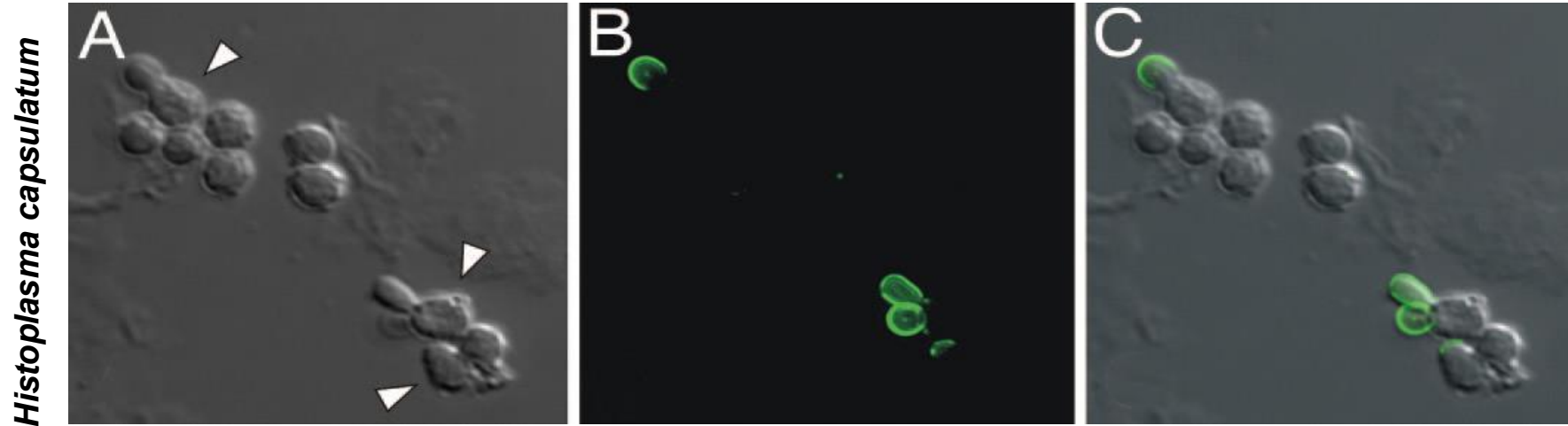


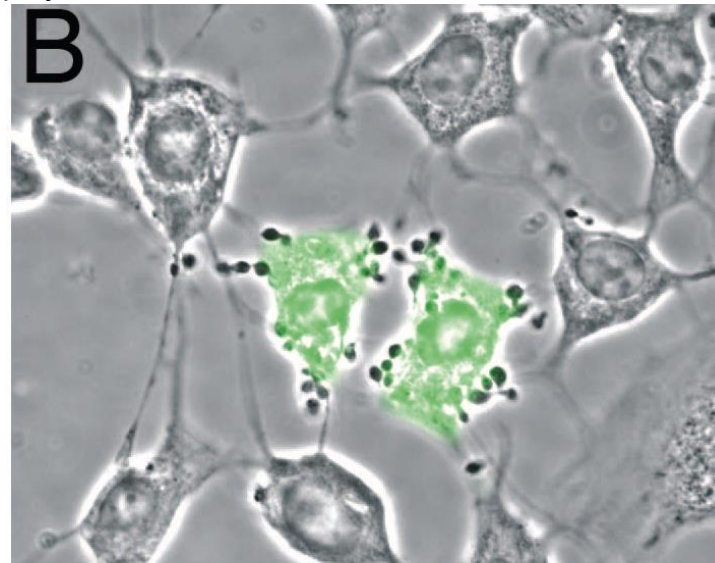
Figure 1. Schematic representation of the cell wall of select dimorphic fungi. All common components are shown here, though not all may be present in each species. Chitin and β -(1,3) glucan form the structural core of the cell wall, which may be cross-linked by β -(1,6) glucan. The type of melanin and its distribution can vary by species and its position shown here is speculated, as is the location of β -(1,6) glucan. Alpha-(1,3) glucan is common on the cell wall exterior of dimorphic fungi. Created with BioRender.com.

α -(1,3)-Glucana é produzido durante a transição conídio – levedura (ex. *H. capsulatum*)

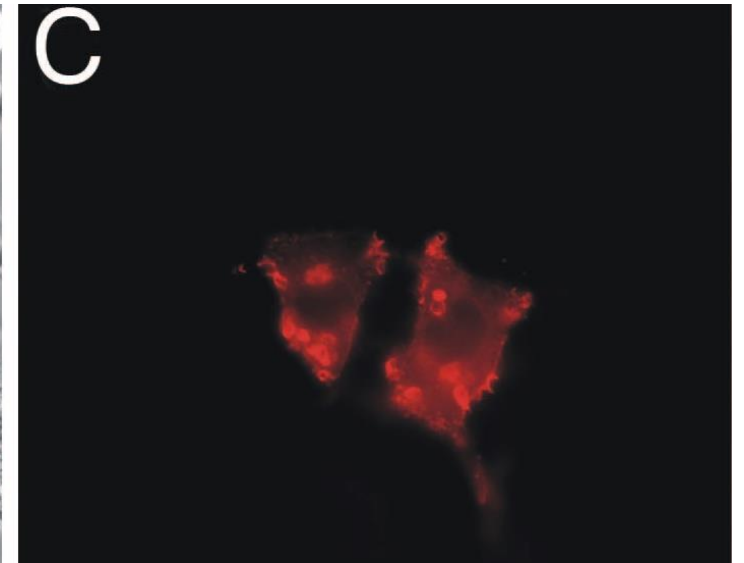


Rappleye et al. PNAS, 104:1366–1370, 2007.

Escape do mecanismo de defesa -
Resistência à Fagocitose



Dectina-1 - GFP



Anti-dectina-1

Manifestações clínicas

1. Assintomáticos

Intradermorreação positiva para histoplasmina.
Em áreas endêmicas, 85% tiveram contato.

2. Histoplasmose pulmonar aguda

Sintomas aparecem entre 3-17 dias após a exposição

Sintomas: Febre, tosse seca, fadiga, dor peito, cabeça e corpo (~tuberculose)

Podem desaparecer algumas semanas depois ou se tornar crônica (Histoplasmose Crônica).

Disseminação é comum.

Radiologia: área de pneumonite em meio a infiltrado intersticial difuso

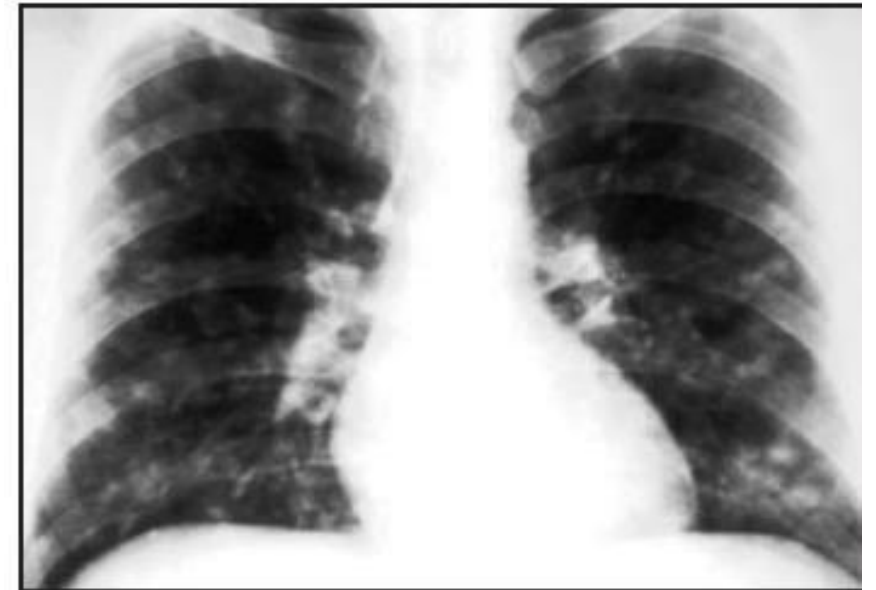


FIGURA 3

Histoplasmose pulmonar aguda; múltiplos nódulos pulmonares em paciente masculino que inalou grande quantidade de conídeos em galinheiro abandonado.

3. Histoplasmose Pulmonar Crônica

Ocorre em adultos >40 anos

DPOC (Doença pulmonar obstrutiva crônica) pré-existente é fator de risco

É caracterizado por formação de cavidades nos lobos favorecendo a instalação do fungo causando fibrose pulmonar progressiva

A manifestação clínica comum é a insuficiência respiratória progressiva

Não tratada – fatal em 40% dos casos

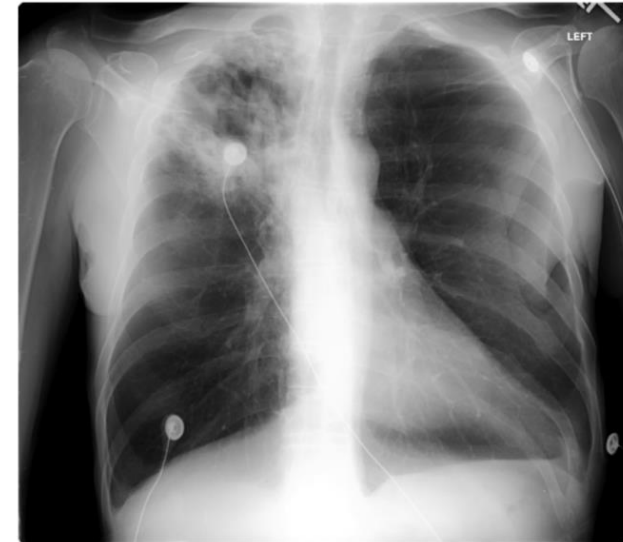


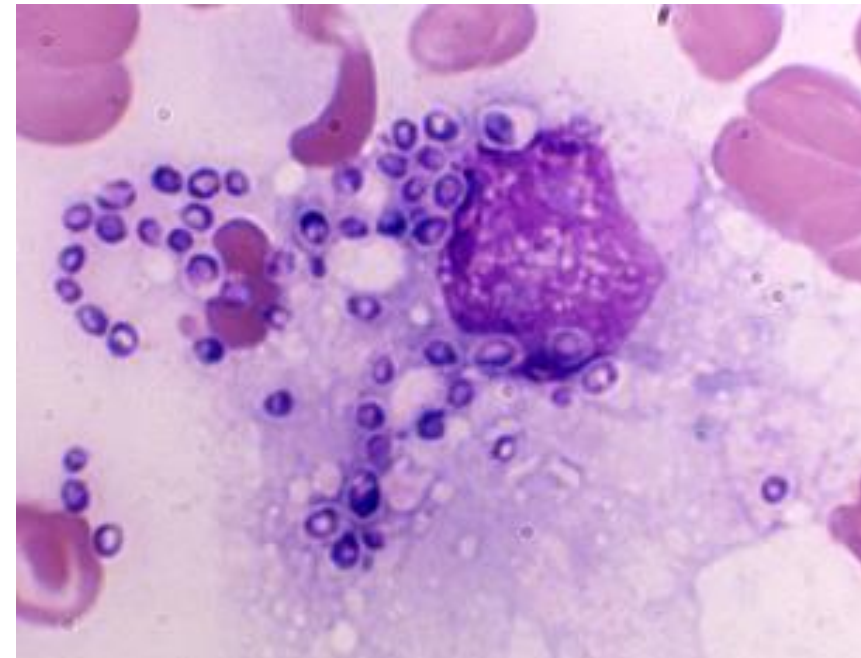
Fig. 2. A 68-year-old man with emphysema presented with persistent productive cough, low-grade fever, and weight loss, diagnosed with chronic pulmonary histoplasmosis. Sputum culture grew *Histoplasma capsulatum*, serology was positive for CF, 1:128 and 1:64 for mycelia, and M band was positive on ID.

Diagnóstico Laboratorial

- **Coleta do material:** escarro, lavado bronco-alveolar, sangue, mucosa, e outros
- **Exame direto** (baixo rendimento)
 - KOH 10 %
 - Coloração

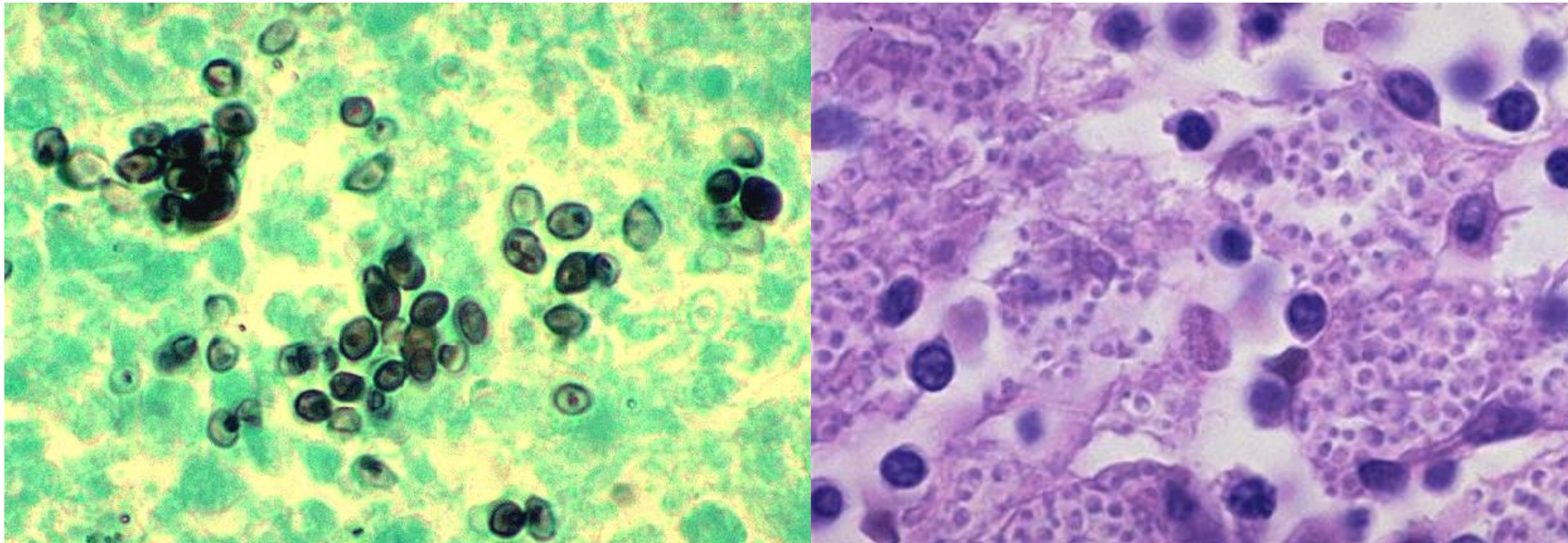
Nas lesões, o fungo apresenta-se na forma de leveduras unibrotantes, 1 a 5 μ m de diâmetro.

Em geral, no interior dos macrófagos ou monócitos sanguíneos.



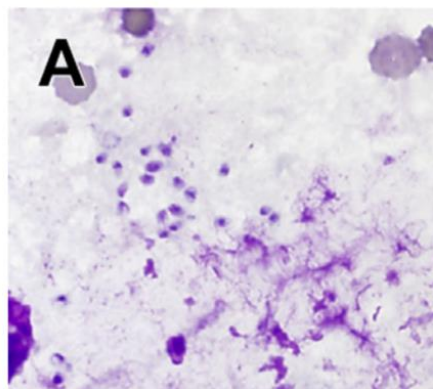
- **Histopatologia**

Biópsia – podem ser corados com PAS, HE, Gromori-Grocott e outros.
Observação de Leveduras unibrotantes - 1 a 5 μm

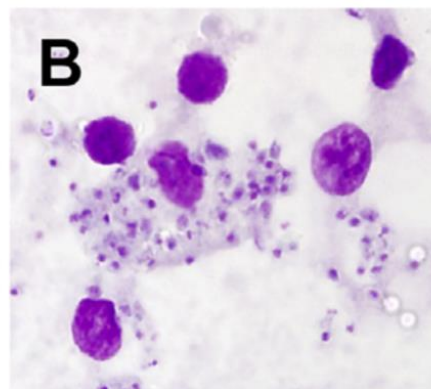


Diferentes colorações – citologia e histopatologia

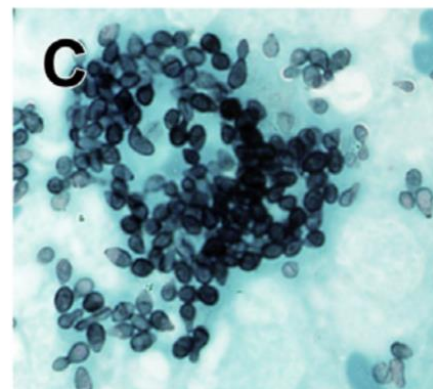
Romanowsky



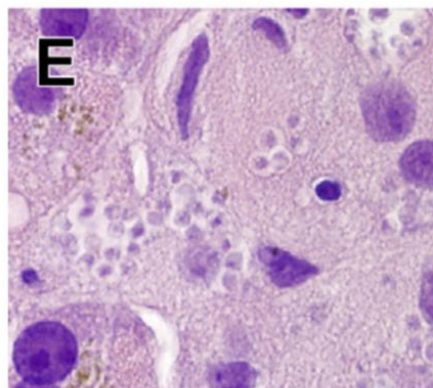
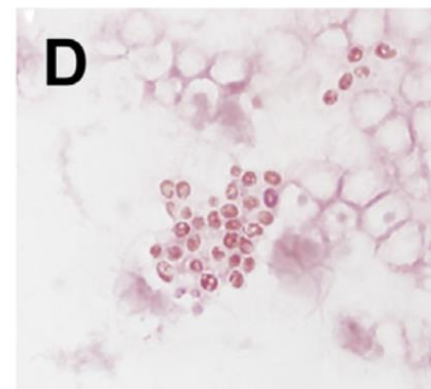
Giemsa



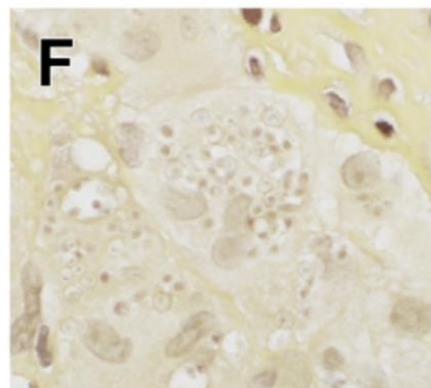
GMS



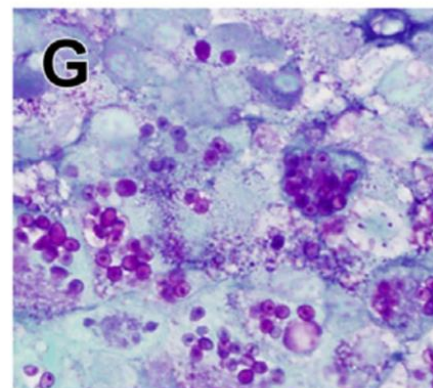
Gram



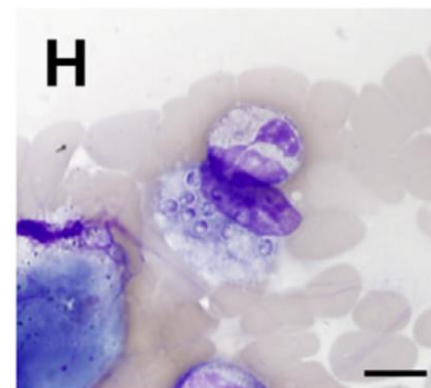
Hematoxilina-eosina



Mucicarmin

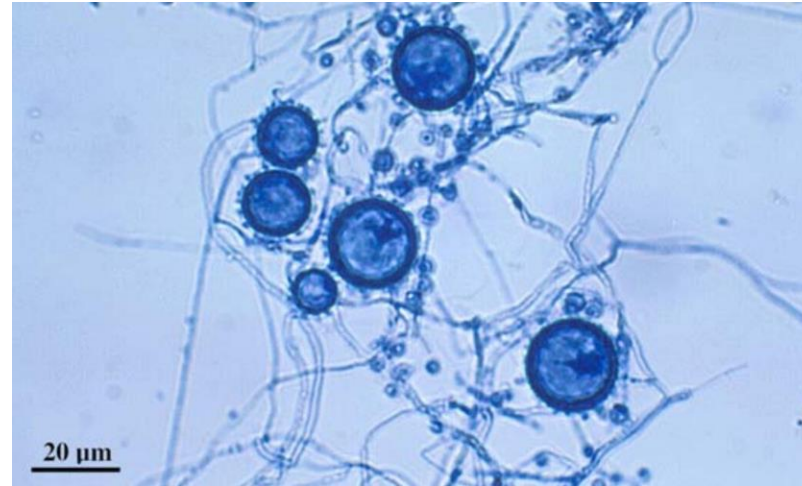


PAS

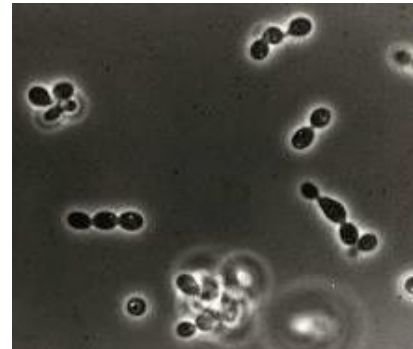
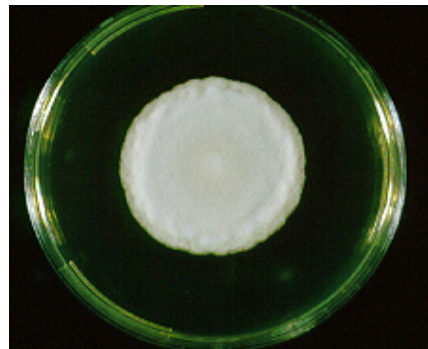


Wright-Giemsa

- **Cultura** – sensibilidade 50 - 85% (confirmar o dimorfismo)
 - **Fase filamentosa** (ágar mycosel ou SDA, 25oC): Hifas septadas, microconídios globosos de 3-5 μm e macroconídios com ondulações na parede de 8-20 μm de diâmetro



- **Fase leveduriforme** (ágar sangue ou BHI acrescidas com caseína, 37oC): Colônias de cor branca ou amarelada. Leveduras pequenas de 1-5 μm de diâmetro, unibrotante.



- **Detecção de antígenos**

- Urina, soro, líquido, e outros

- Pesquisa de galactomanana

- ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática)

- Reação cruzada pode ocorrer em pacientes com blastomicose, penicilliosis marneffe, PCM, 10% de pacientes com coccidioidomycosis

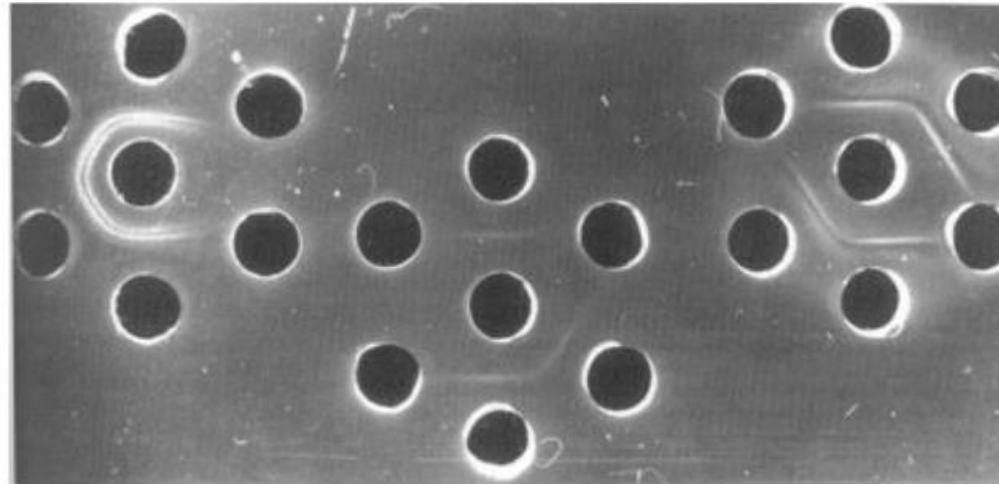
- Acompanhar a evolução da doença (galactomanana)

- **Detecção de Anticorpos (Banda H e M)**
ALTA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE (>90%)

Testes:

-Imunodifusão em gel

Uso de antígenos H e M para a pesquisa de anticorpos



A banda **H** indica atividade da doença, e a banda **M** indica contato recente com o fungo.

Algumas limitações dos testes sorológicos devem ser conhecidas:

1. A soroconversão é tardia, de 2 a 6 semanas para surgirem os anticorpos;
2. A resposta imunológica é fraca nos doentes imunocomprometidos;
3. O anticorpo anti-histoplasma pode estar presente no sangue de doentes com outras micoses sistêmicas

Tratamento da histoplasmose

Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America

L. Joseph Wheat,¹ Alison G. Freifeld,³ Martin B. Kleiman,² John W. Baddley,^{4,5} David S. McKinsey,⁶ James E. Lloyd,⁷ and Carol A. Kauffman⁸

- **Itraconazol**

Antifúngico de escolha

100-400 mg – V.O. por 3 a 12 meses

- **Anfotericina B** – em casos graves

Tratamento depende da gravidade da doença e estado imunológico do paciente

Estudo dirigido

- O que é dimorfismo fúngico?
- Qual a forma infectante e a patogênica de *Histoplasma* spp.?
- Faça um quadro comparativo sobre a epidemiologia da Histoplasmose 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 *Histoplasma* spp.
- Qual o principal órgão acometido na histoplasmose?
- Faça um fluxograma para o diagnóstico laboratorial (micológico) da histoplasmose diante do lavado broncoalveolar ou material de biópsia.
- O que vocês esperam encontrar no material de biópsia pulmonar corado com Hemotoxilina-eosina de pacientes com suspeita de histoplasmose? Descreva as formas fúngicas encontradas.
- Qual o antifúngico padrão-ouro (primeira escolha) usado no tratamento de micoses causadas por fungos dimórficos (como a Histoplasmose). Qual o mecanismo de ação, resistência e limitações no seu uso?

Referências

Wheat et al. Histoplasmosis. Infect Dis Clin N Am 30 (2016) 207–227 .

Azar et al. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. Clin Chest Med 38 (2017) 403–415.

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





ICR'



• Q • A

IA ANTIFÚNGICA

E-mail: ishidakelly@usp.br