

Candida spp

- > O gênero *Candida* pertence a classe *Saccharomycetes* da divisão *Ascomycota*.
- > Consiste de leveduras que vivem em diploidia, a maioria em vida comensal em animais, incluindo o homem.
- > Podem apresentar crescimento polimorfo, regulado por sinais do ambiente
- > É a mais frequente causa de infecção fúngica em animais.
- > *C. albicans* é um aeróbio obrigatório, cresce em meios usuais sob ampla variação de pH e temperatura.

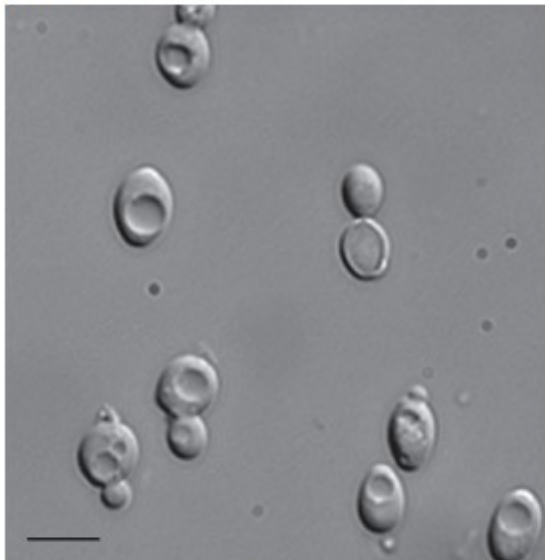
Morfogênese e estados polimórficos



Pseudohyphae



Yeast



Hyphae

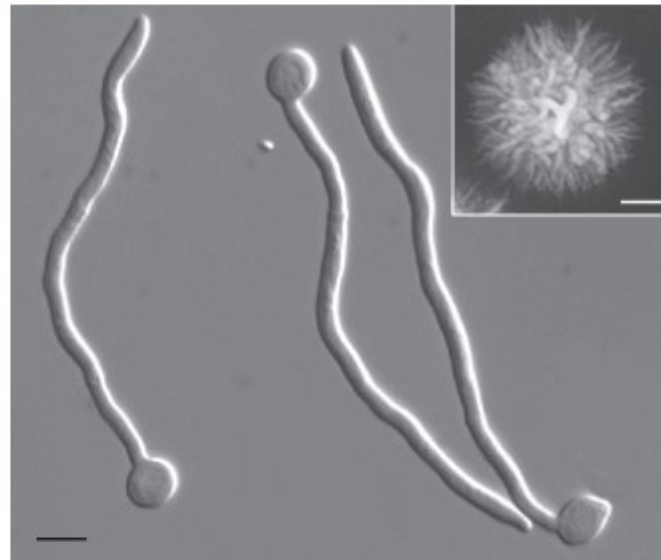


Figure 1 | **Morphology of yeast, hyphal and pseudohyphal forms.** The inset in the hyphae panel shows the appearance of a hyphal colony that has been growing for 5 days on Spider medium. Scale bars in the main panels represent 5 μm , and in the inset on the hyphae panel represents 1 mm. Figure is reproduced, with permission, from REF. 144 © (2008) Wiley-Blackwell.

■ Reservatório

- *C. albicans* associa-se a áreas mucocutâneas da maioria de mamíferos e aves.
- Fontes ambientais são importantes, principalmente para outras espécies de *Candida*.
- Acomete hospedeiro imunocomprometido, ou sob alteração fisiológica recente como uso de antibióticos, hormônios esteróides, gravidez.

■ Transmissão

- Fonte endógena
- Pela úbere materna.
- Infecção hospitalar

Abrangência:

- > Presente em 30 a 55% de indivíduos normais
- > 70% das Mulheres apresentam pelo menos um episódio de candidiase vaginal; em 20% o evento é recorrente
- > Candidiase na orofaringe afeta 70% dos pacientes com HIV.
- > Quarta maior causa de infecção hospitalar nos EUA.

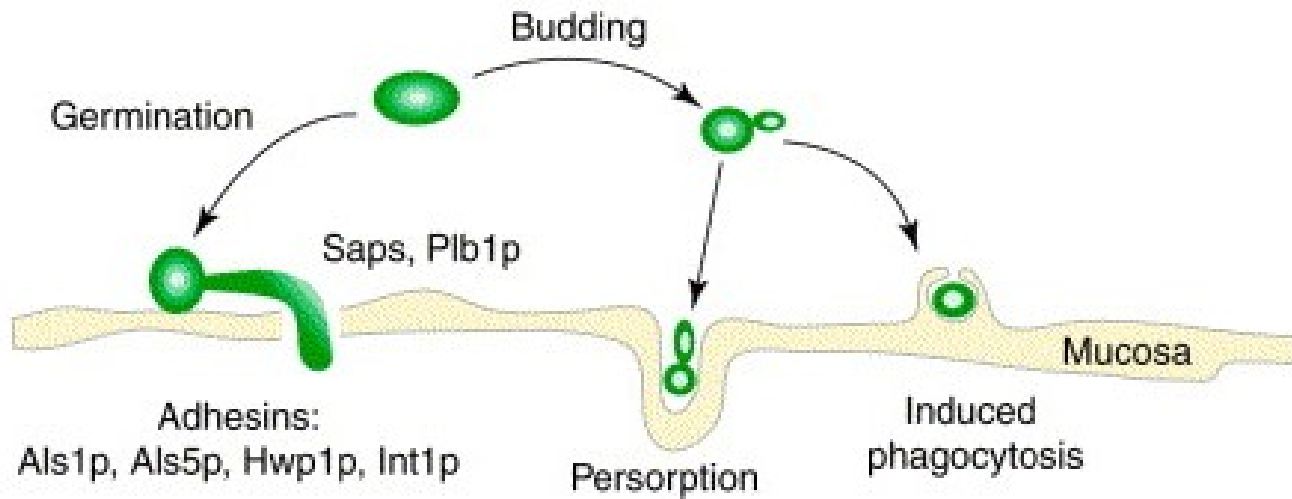
Infestações muco-cutâneas e sistêmicas

95% casos {
Candida albicans
Candida tropicalis
Candida glabrata
Candida parapsilosis

Desbalanço na microbiota normal;
comprometimento do sistema imune



Eventos iniciais na patogênese



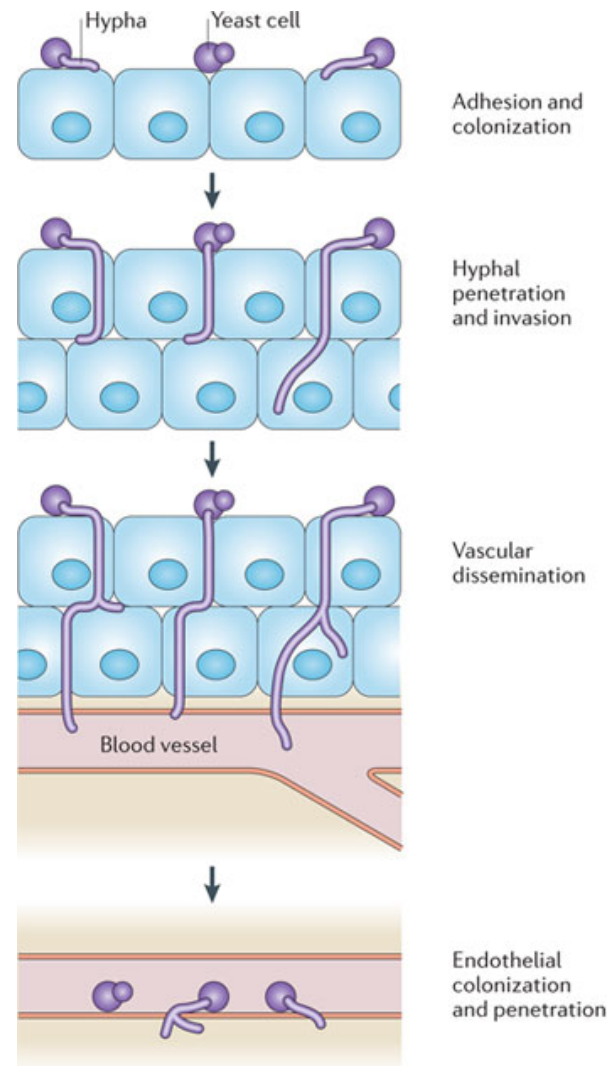
TRENDS in Microbiology

Trends Microbiol. 2001 Jul;9(7):327-35.

-> Fatores de virulência:

Adesinas -> promovem adesão ao tecido do hospedeiro, ligam-se a matriz proteica extracelular através de associações com fibronectina, fibrinogênio, lâmina, colágeno...

Morfogênese -> refere-se a mudança morfológica da célula simples em vida comensal para as formas filamentosas.



Ação das adesinas

Secreção de enzimas hidrolíticas: proteinases (Sap), fosfolipases (PL) e lipases (Lip).

Estímulo a endocitose permite a disseminação para tecidos internos.

Controle genético da indução filamentosa em *Candida*

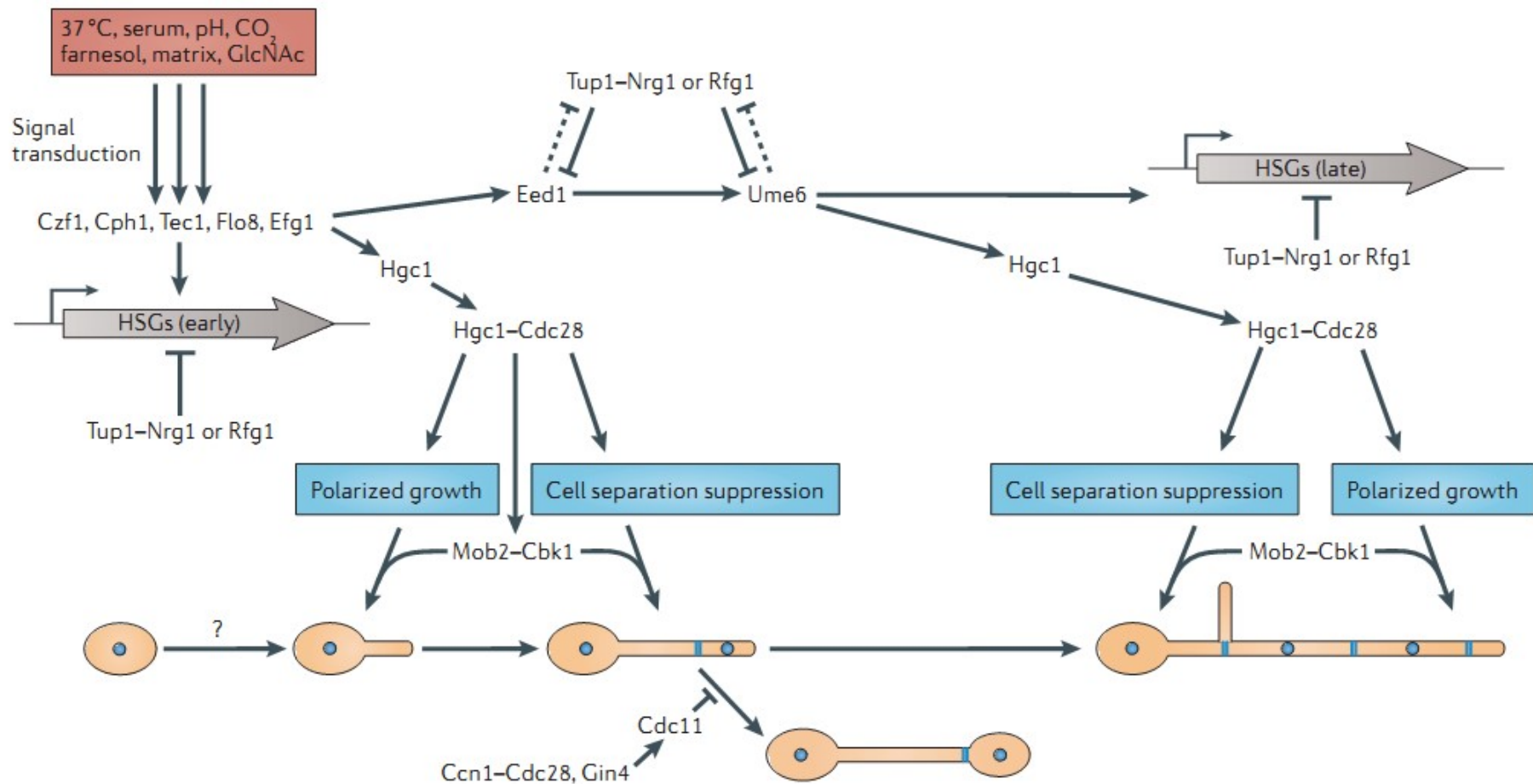


Figure 6 | **The hyphal induction programme.** Hyphal growth requires mechanisms for initiation and long-term maintenance. The transduction of environmental cues leading to early expression of hypha-specific genes (HSGs) is set out in detail in FIG. 2. Long-term maintenance of HSG expression requires the activation of *UME6* expression through *EED1*. Evagination of a polarized germ tube occurs in the absence of hyphal G1 cyclin protein 1 (*Hgc1*) and when cell division control 28 (*Cdc28*) activity is inhibited. Thus, the immediate events leading to germ tube evagination remained to be elucidated. *Efg1*, enhanced filamentous growth protein 1; *Gin4*, growth-inhibitory protein 4; *GlcNAc*, *N*-acetyl-D-glucosamine; *Rfg1*, Rox1p-like regulator of filamentous growth.

■ Patologia

- Na maioria das vezes acomete as superfícies mucosas sobre as quais o agente é encontrado.
- Mantém-se restrita a áreas de epitélio escamoso.
- Trato genital, pele e unhas também podem ser envolvidas.
- Distribuição sistêmica e candidemia

Manifestações clínicas:

1- Onicomicose – acometimento de unhas: distrofia da lâmina ungueal e hipertrofia das dobras ungueais laterais e proximal - secundariamente pode ocorrer infecção por bactérias e outras leveduras do gênero *Candida*

Na onicomicose causada por *Candida* o início da infecção se dá nas adjacências da unha

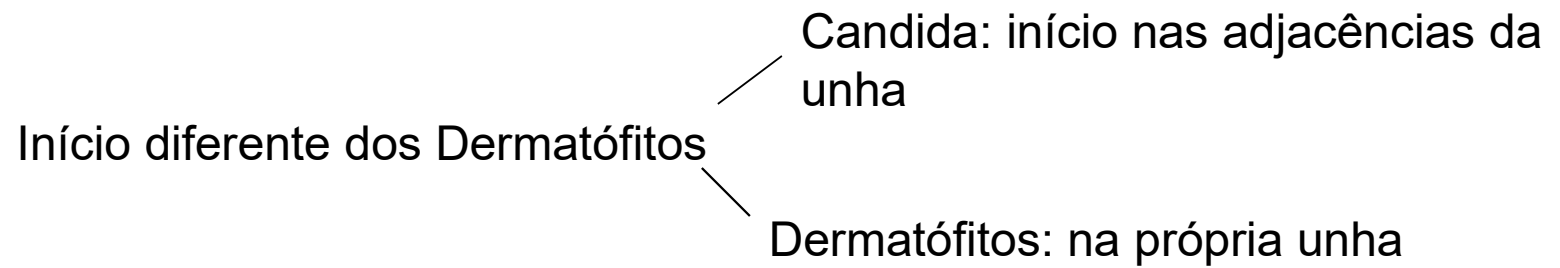


Na tinea unguium causada por Dermatófitos a infecção se inicia nas extremidades da unha



Manifestações clínicas:

1- Onicomicose – acometimento de unhas



Manifestações clínicas:

2- Cutânea

Tipo mais comum de candidase, acomete preferencialmente áreas de dobras da pele formando placas eritematosas e lesões satélites. Pode manifestar-se de forma generalizada na área genital e anal, em granulomas localizados, ou de forma disseminada a partir de infestação sistêmica.

Epidemiologia:

Exposição muito prolongada de pele seca a alta umidade é o principal fator predisponente.

Área das fraldas – contato da pele com urina e fezes

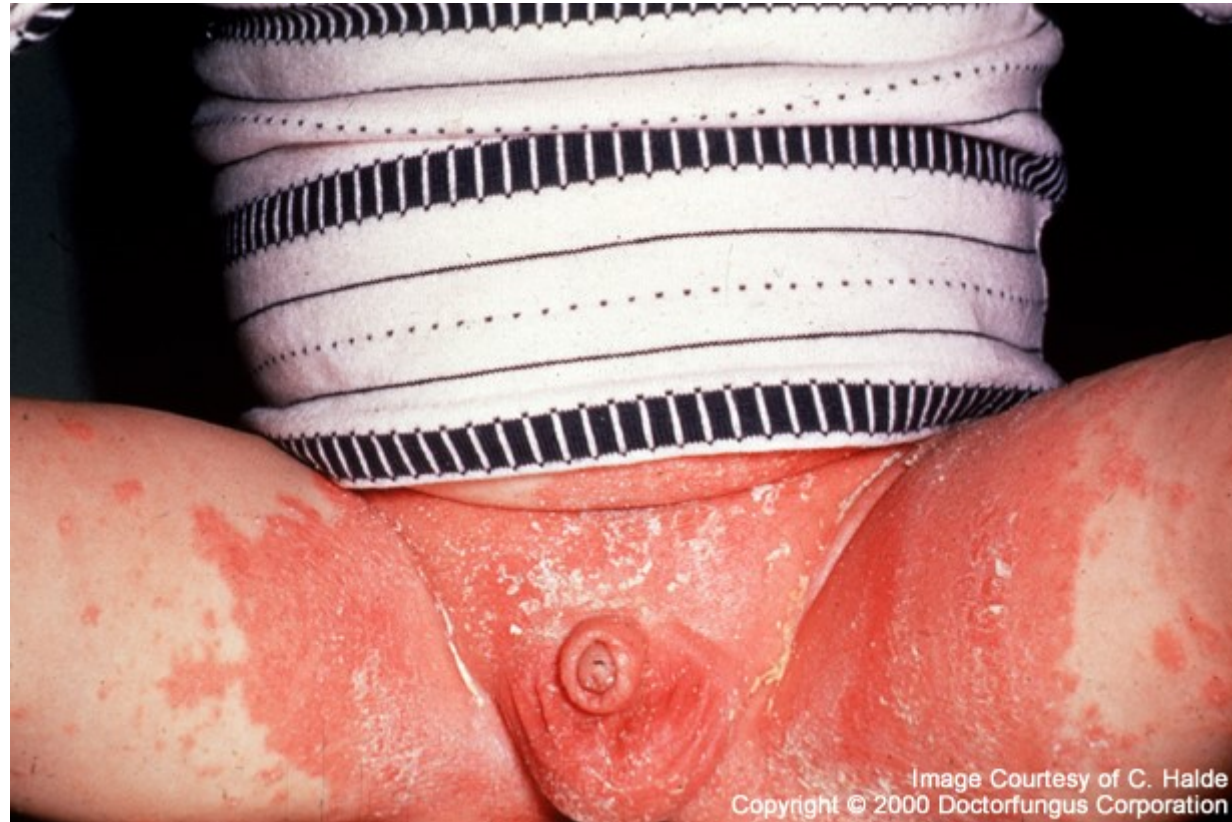
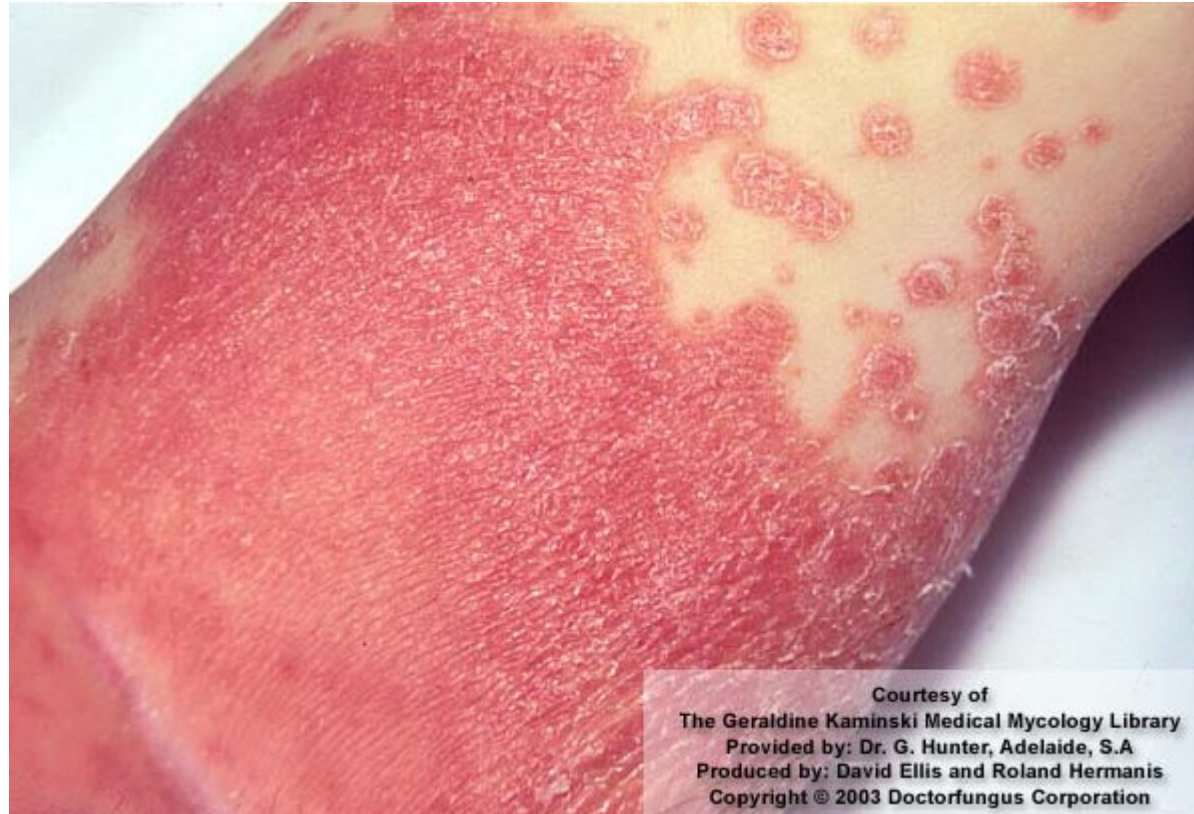


Image Courtesy of C. Halde
Copyright © 2000 Doctorfungus Corporation



Courtesy of
The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library
Provided by: Dr. G. Hunter, Adelaide, S.A
Produced by: David Ellis and Roland Hermanis
Copyright © 2003 Doctorfungus Corporation

Mucosas

Orofaringe -> frequente entre recém-nascidos e adultos diabéticos debilitados, como também associada a aparelhos ortodônticos, próteses ou uso de chupetas que facilitam o acúmulo e proliferação de *Candida spp*
Pode apresentar clinicamente com placas esbranquiçadas na mucosa oral e bordas laterais da língua



Mucosas

Vulvovaginal -> manifestação clínica frequente (70% das mulheres apresentam pelo menos um episódio, em 20% é recorrente). Comum durante a gravidez, em pessoas diabéticas e após uso de antibióticos. Presença de corrimento esbranquiçado e prurido.

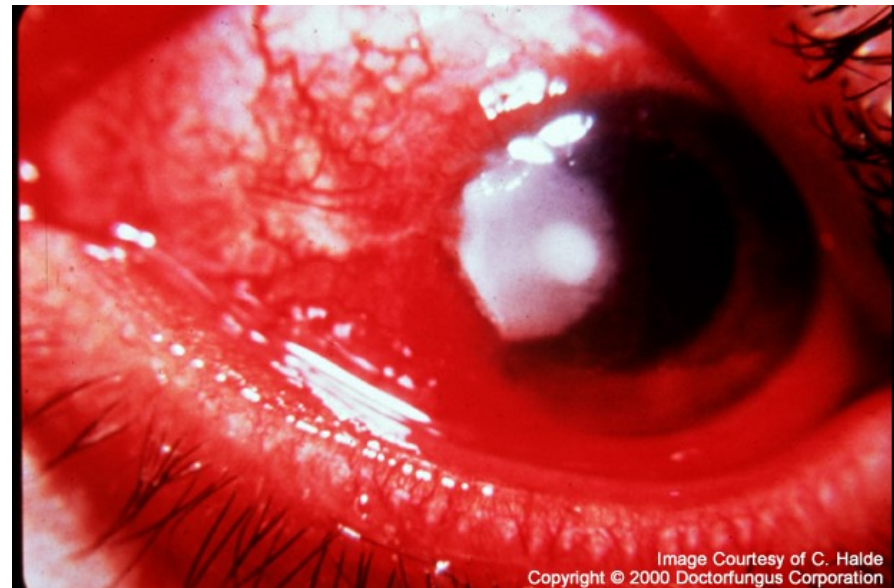
Manifestações clínicas:

4- Invasiva ou Sistêmica

Grave e de difícil diagnóstico, mortalidade entre 50-75%.
Recém nascidos, transplantados, portadores de neoplasias malignas, queimados.

Infecção hospitalar fonte recorrente.

Acomete órgãos internos, como ossos, rins, fígado, é disseminada pelo sangue



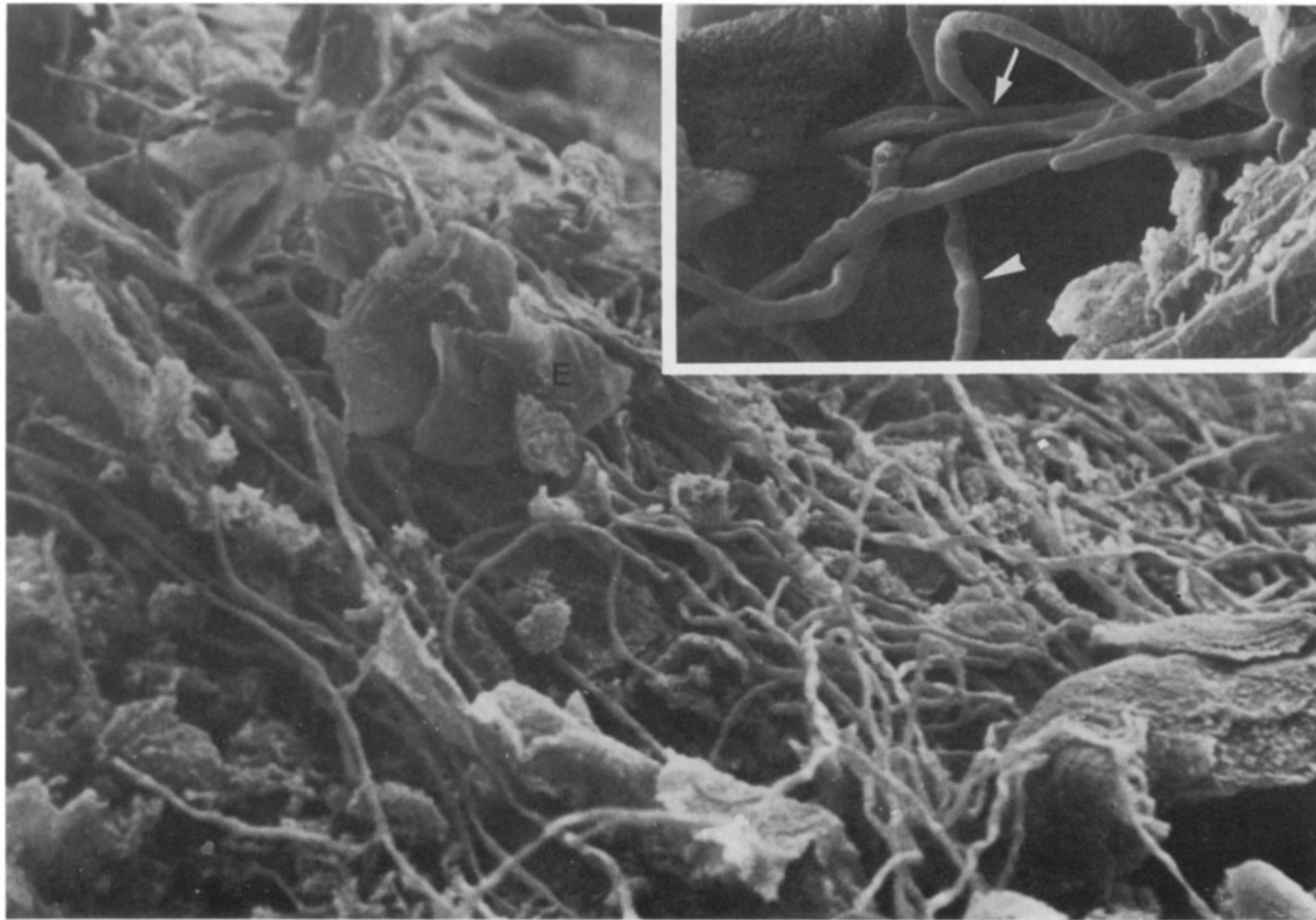


Figure 1. Scanning electron micrograph of rat vaginal tissue five days after infection with *Candida albicans*. The vaginal epithelial cells (E) are covered with a network of long, branching hyphae ($\times 450$). Inset: Detail of the hyphae. The arrow indicates a branching point, and the arrowhead indicates a septum ($\times 1,755$). The procedures for infection of the animal and preparation of the tissue for electron microscopy are described in [1, 27].

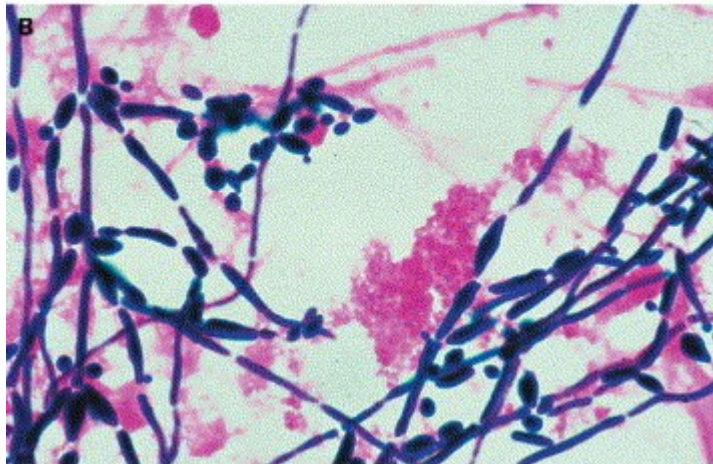
Table 4. Candida infections in human beings: species-related clinical features

Species	Common clinical features
<i>C albicans</i>	Mucocutaneous infections: oropharyngeal, oesophagitis, vaginitis Deep-seated infections: pyelonephritis, peritonitis Haematogenous infections: candidaemia, meningitis, hepatosplenic
<i>C parapsilosis</i>	Candidaemia, deep infections associated with implanted devices, infections related to contaminated solutions Responsible for most candidaemia among neonates
<i>C tropicalis</i>	Candidaemia and systemic candidiasis in immunosuppressed patients Candidaemia may be associated with severe myalgia and myositis
<i>C glabrata</i>	Systemic candidiasis, candidaemia, urinary tract infections
<i>C krusei</i>	Candidaemia, endophthalmitis, diarrhoea in newborns

Exame Direto e cultivo :



C. albicans formando colônias vermelhas e *C. glabrata* azuis



C. albicans coloração por gram

- Diagnóstico laboratorial:
 - Necessário pela existência de espécies totalmente resistentes a antifúngicos (azóis)
- Exame direto
 - Exsudato = blastoconídios ou pseudo-hifas
- Cultura
 - Ágar Sabouraud com ou sem inibidores
- Produção de tubo germinativo
 - Diferenciação de *C.albicans* de outras espécies.

■ Cultura

- semear o material em ágar Sabouraud contendo cloranfenicol e gentamicina – 25°C
 - colônias são tipicamente branca para creme e brilhantes.

■ Identificação

- Microcultivo (agar fubá + Tween 80)

 - Identificação de clamidoconídios (*C. albicans*)

- Testes fisiológicos

 - Tubo germinativo (durante 3 horas - *C. albicans*)

 - Hidrólise da uréia

 - Crescimento à 37°C

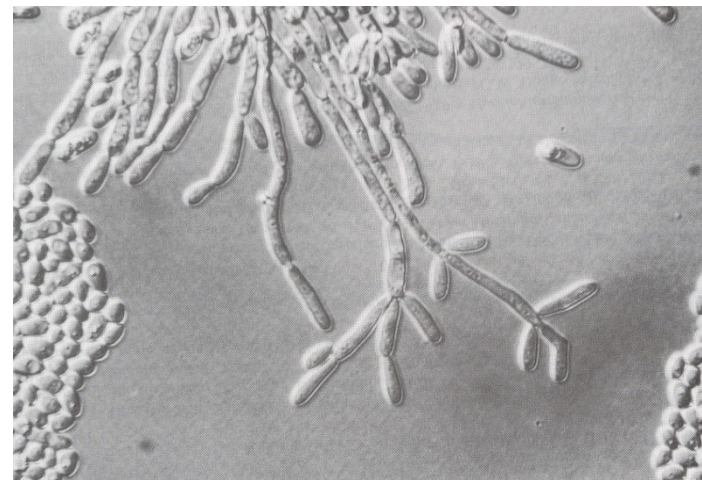
 - Crescimento em meio contendo cicloheximida

Identificação laboratorial

cultivo em ágar fuba,
identificação de
clamidoconídios

Aqui clamidoconídios
ausentes.

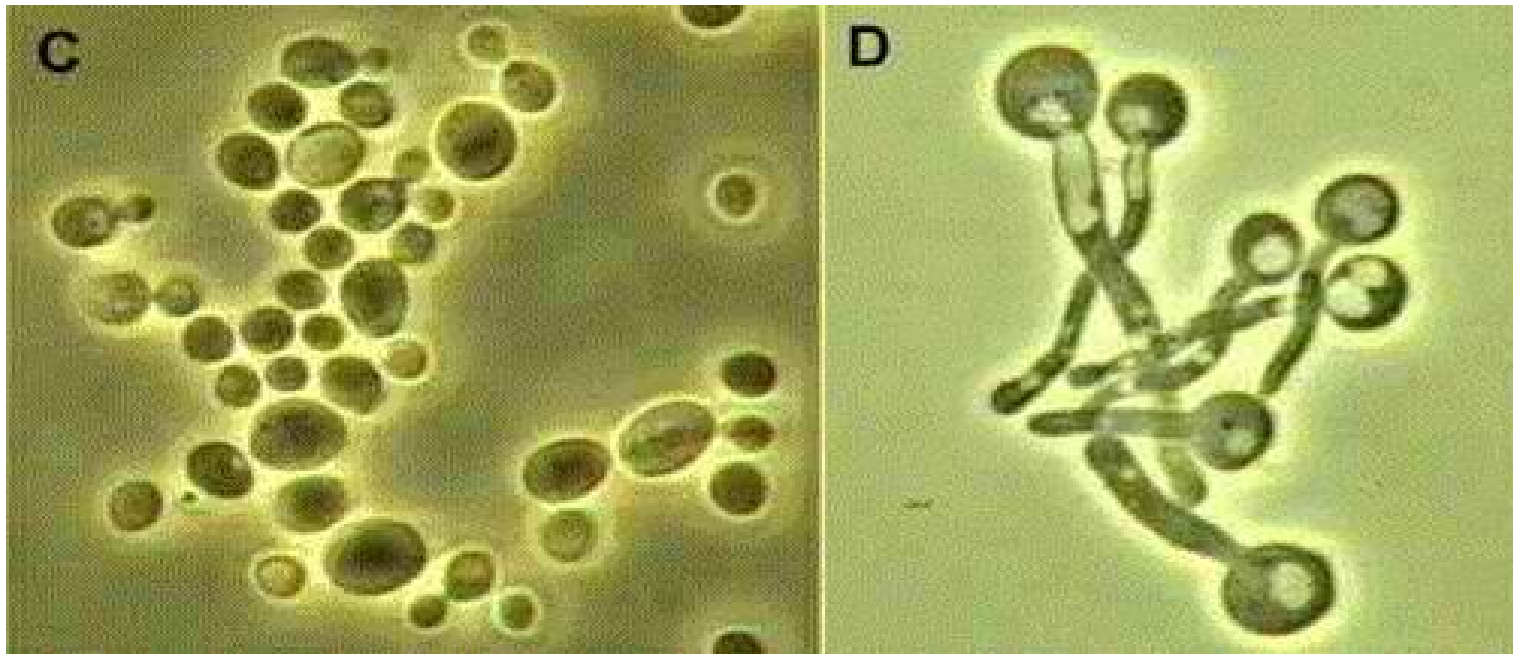
Microcultivo



Tubo germinativo

- Identificação presuntiva e rápida de *Candida albicans*
- Descrito em 1960
- Capacidade de formar filamentos na presença de soro (1-3 h)
 - Humano, fetal bovino ou cavalo
- 94-97% de positividade para *C. albicans*

teste do tubo germinativo

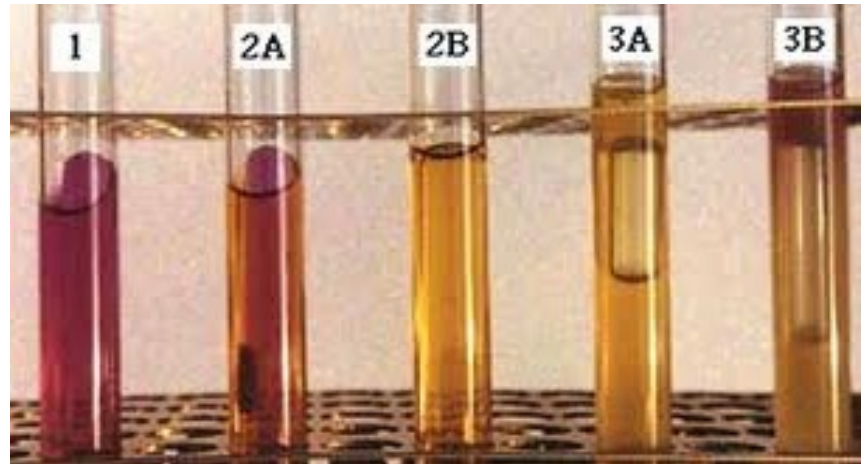


-

+

- Zimograma (capacidade de fermentação): produção de gás independente da mudança do pH.

-Glucose, lactose, maltose, sacarose, galactose e trealose.



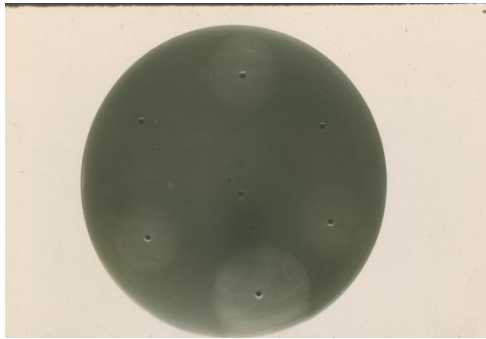
Ex. Teste fermentação por mudança de pH (cor) e, ou produção de gás.

- Auxanograma (testes de assimilação)

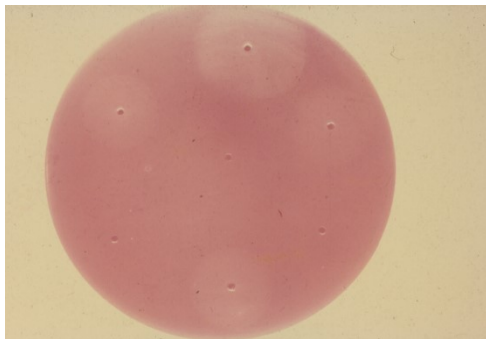
- **Fonte de Nitrogênio:** Nitratos, NH_4 , Peptona

- **Fonte de Carbono:** Glicose, galactose, maltose, sacarose, trealose, D-xilose, glicerol, ácido succinico, lactose, rafinose, celibiose, Inositol, D-arabinose, L-arabinose, Ribitol, D-manitol, etc...

Auxanograma

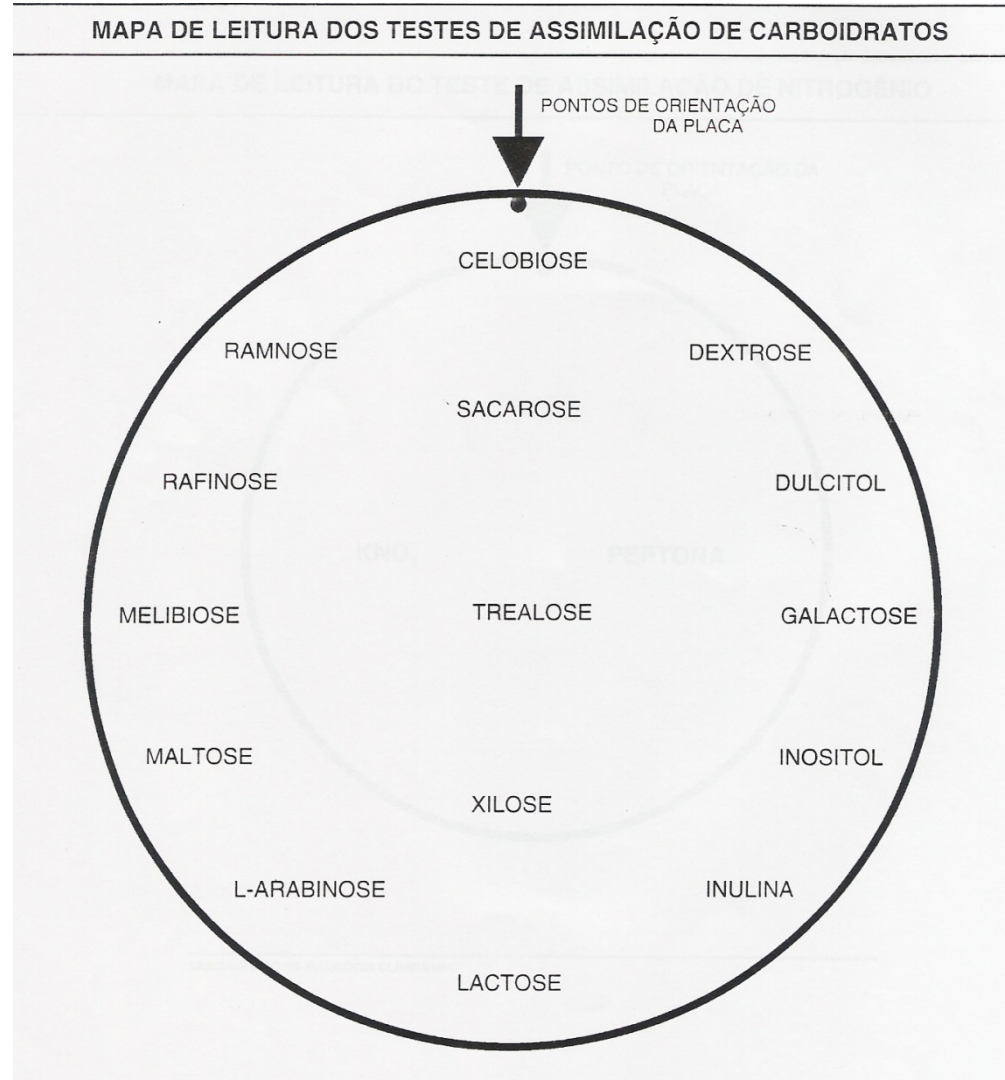


- Assimilação de fontes de carbono



- Assimilação de fontes de nitrogênio

Auxanograma



Quadro 9.1 Identificação das principais leveduras de interesse clínico

LEVEDURAS	Assimilação															Fermentação						Cap	Tg	U	KNO ₃
	Inu	Ram	Ara	Gli	Sac	Lac	Gal	Raf	Ino	Xil	Cel	Tre	Dul	Mal	Mel	Gli	Sac	Lac	Gal	Tre	Mal				
<i>Candida albicans</i>	NT	NT	NT	+	V	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	G	-	-	V	G	G	-	+	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	-	NT	NT	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	V	G	G	-	V	G	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	NT	NT	NT	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	V	-	V	-
<i>C. parapsilosis</i>	-	NT	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	V	-	-	V	V	-	-	-	-	-
<i>C. pseudotropicalis</i>	+	NT	NT	+	+	+	V	+	-	V	V	V	-	V	-	G	G	G	G	-	-	-	-	-	-
<i>C. stellatoidea</i>	NT	NT	NT	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	G	-	-	-	-	G	-	+	-	-
<i>C. tropicalis</i>	NT	-	-	+	+	-	+	-	-	+	V	+	-	+	-	V	V	-	G	G	G	-	-	-	-
<i>C. zeylanoides</i>	NT	NT	NT	+	-	-	V	-	-	-	V	+	-	-	-	V	-	-	-	V	-	-	-	-	-
<i>C. lambica</i>	NT	NT	NT	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	V	-	-	-
<i>C. lipolytica</i>	NT	NT	NT	+	-	-	-	-	-	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V	-	+	-
<i>C. lusitanae</i>	NT	+	NT	+	+	-	V	-	-	+	+	+	-	+	-	G	V	-	V	V	-	-	-	-	-
<i>C. rugosa</i>	NT	NT	NT	+	-	-	+	-	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. famata</i>	NT	NT	NT	+	V	V	+	+	-	+	V	V	+	+	V	V	V	-	-	G	V	-	-	-	-
<i>C. glabrata</i>	NT	NT	NT	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	G	-	-	-	G	-	-	-	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NT	NT	NT	+	+	-	+	V	+	+	V	V	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	V
<i>C. albidus</i>	NT	NT	NT	+	+	V	V	V	V	+	+	V	V	+	V	-	-	-	-	-	-	V	-	+	+
<i>C. gastricus</i>	NT	NT	NT	+	V	V	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>C. laurentii</i>	NT	NT	NT	+	+	+	+	V	+	+	+	+	+	+	V	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>C. terreus</i>	NT	NT	NT	+	-	V	V	-	+	+	+	V	V	V	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
<i>C. luteolus</i>	NT	NT	NT	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
<i>C. uniguttulatus</i>	NT	NT	NT	+	+	-	V	V	+	+	V	V	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Rhodotorula rubra</i>	NT	NT	NT	+	+	-	V	+	-	+	V	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	V	-	+	-
<i>R. glutinis</i>	NT	NT	NT	+	+	-	V	V	-	+	V	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	V	-	+	+
<i>Trichosporon inkii</i>	-	-	V	+	+	+	V	-	+	+	+	+	NT	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>T. ovoides</i>	-	+	V	+	+	+	+	V	+	+	+	V	NT	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NT	NT	NT	+	+	-	+	V	-	-	-	V	-	V	-	G	G	-	G	V	G	-	-	-	-
<i>Geotrichum candidum</i>	NT	NT	NT	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>G. capitatum</i>	NT	NT	NT	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Hansenula anomala</i>	NT	-	NT	+	+	-	V	V	-	V	+	+	-	+	-	G	G	-	V	V	V	-	-	-	+

NT = não testado; G = produção de gás; + = positivo; - = negativo; V = variável; Inu = inulina; Ram=L-ramnose; Ara = L-arabinose; Gli = glicose; Sac = sacarose; Lac = lactose; Gal = D-galactose; Raf = rafinose; Ino = inositol; Xil = D-xilose; Cel = celobiose; Tre = trealose; Dul = dulcitol; Mal = maltose; Mel = melibiose; Cap = cápsula; Tg = tubo germinativo; U = urease; KNO₃ = nitrato de potássio.

Testes Fisiológicos\Fermentação

■ *Candida albicans*

■ Tubo geminativo	+
■ Hidrólise da uréia	-
■ Cicloheximida	+
■ 37oC	+

■ Fermentação

■ Glicose	+
■ Lactose	-
■ Maltose	+
■ Sacarose	-
■ Galactose	v
■ Trealose	v

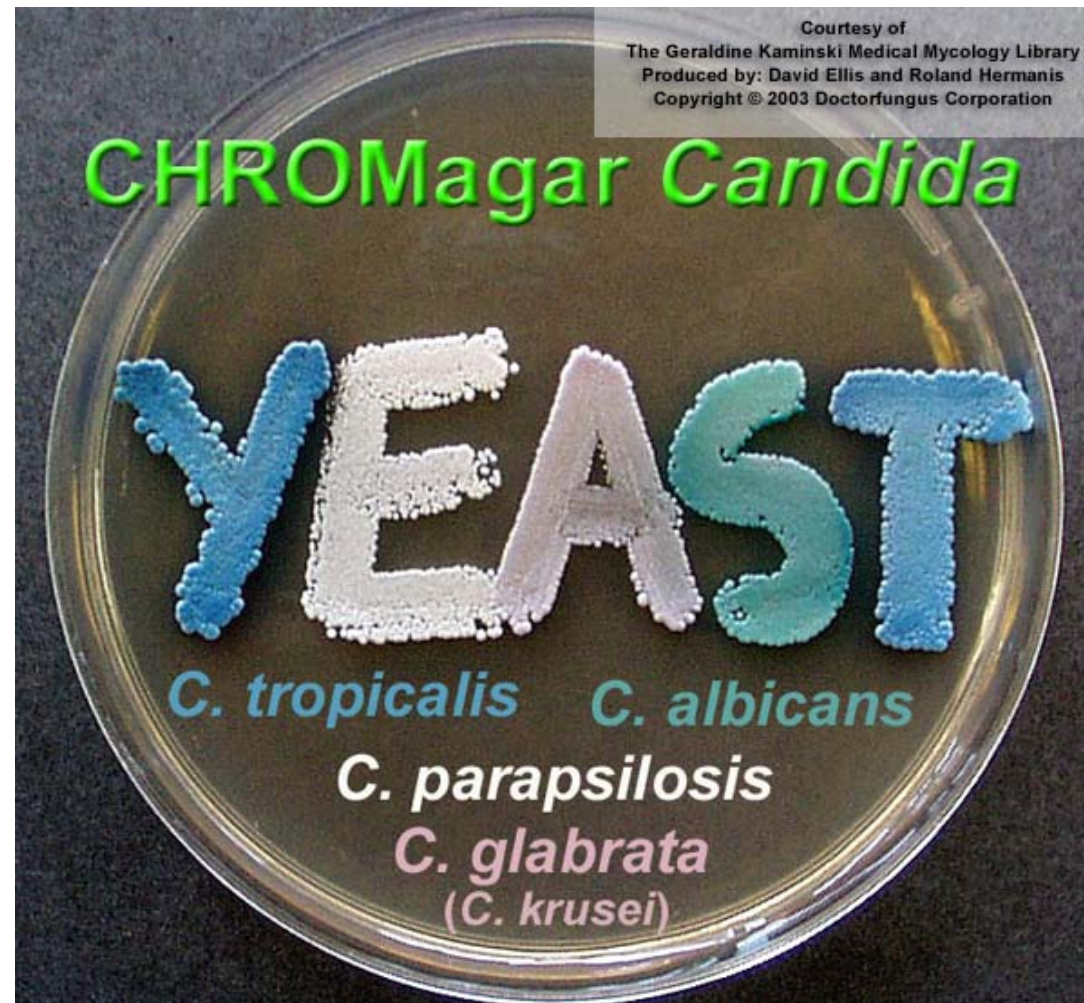
■ *Candida krusei*

■ Tubo geminativo	-
■ Hidrólise da uréia	v
■ Cicloheximida	+
■ 37oC	+

■ Fermentação

■ Glicose	+
■ Lactose	-
■ Maltose	-
■ Sacarose	-
■ Galactose	-
■ Trealose	-

Meio Chromagar - espécies do gênero *Candida* distinguidas pela cor da colônia



Candidemia, ou candidiase disseminada por infecção hospitalar

Biofilme em
catéter com
C. albicans e
Staphylococci

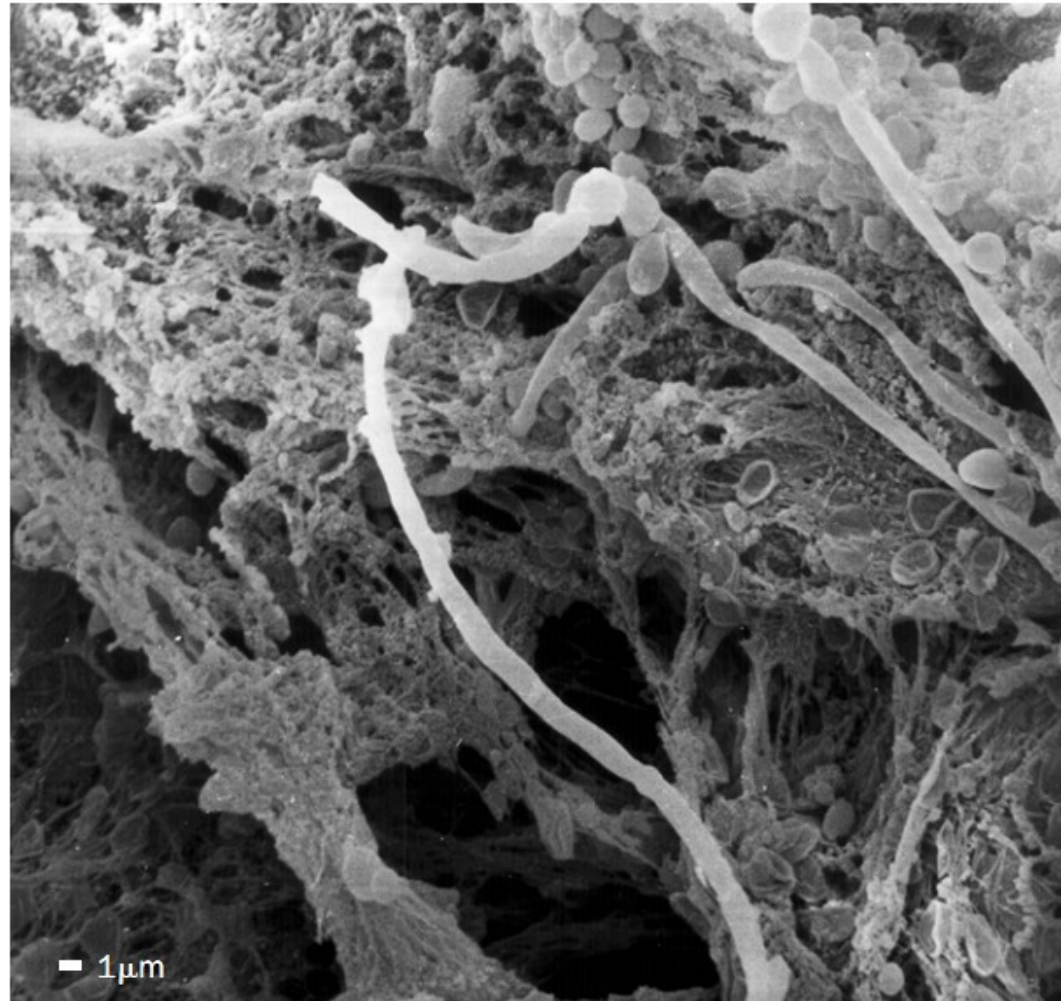


Figure 1. Catheter-related candidaemia in a critically ill patient. Internal lumen of the infected central venous catheter obtained by scanning electronic microscopy shows C albicans (hyphae) and coagulase-negative staphylococci embedded in the biofilm.

Infecção hospitalar com *Candida*

-> Quarta causa de infecção nos EUA

-> Brasil: Hospitais universitarios em Cuiabá/MT

Pacientes	Infecção Hospitalar	Candidemia	Fatais
18258	2088	91 (5/1000)	49

Table 5. Incidence of candidaemia in different patient populations (continued)

Author	Year of publication	Period of observation	Type of population, country	Rate/1000 admissions*	Rate/10 000 patient-days
Rennert et al ⁶³	2000	1994	Mixed ICUs, Israel	6.06	..
Macphail et al ⁶⁷	2002	1992–1996	Mixed ICUs, Canada	..	12.4
Petri et al ⁷⁶	1997	1989–1990	Mixed ICUs, Germany	20.0‡	..
Rangel-Frausto et al ³²	1999	1993–1995	Paediatric ICUs, USA	12.3	6.4
Rennert et al ⁶³	2000	1994	Neonatology, Israel	8.29	..
Kossoff et al ⁷⁹	1999	1990–1995	Neonatology, USA	28.5	..
Hung et al ⁷³	1996	1994–1995	Neonatology, Taiwan	46.0	..

*classified by ascending order for each category; rates are given per 1000 admissions or per 1000 discharges. †Incidences were 20, 10, and 34 per 1000 admissions for patients with leukaemia, lymphoma, or myeloma and solid tumour, respectively. ‡Per 1000 patients staying more than 10 days in ICU.

Cryptococcus sp

Duas espécies de grande interesse médico:

- *Cryptococcus neoformans*
- *Cryptococcus gatti*

Características

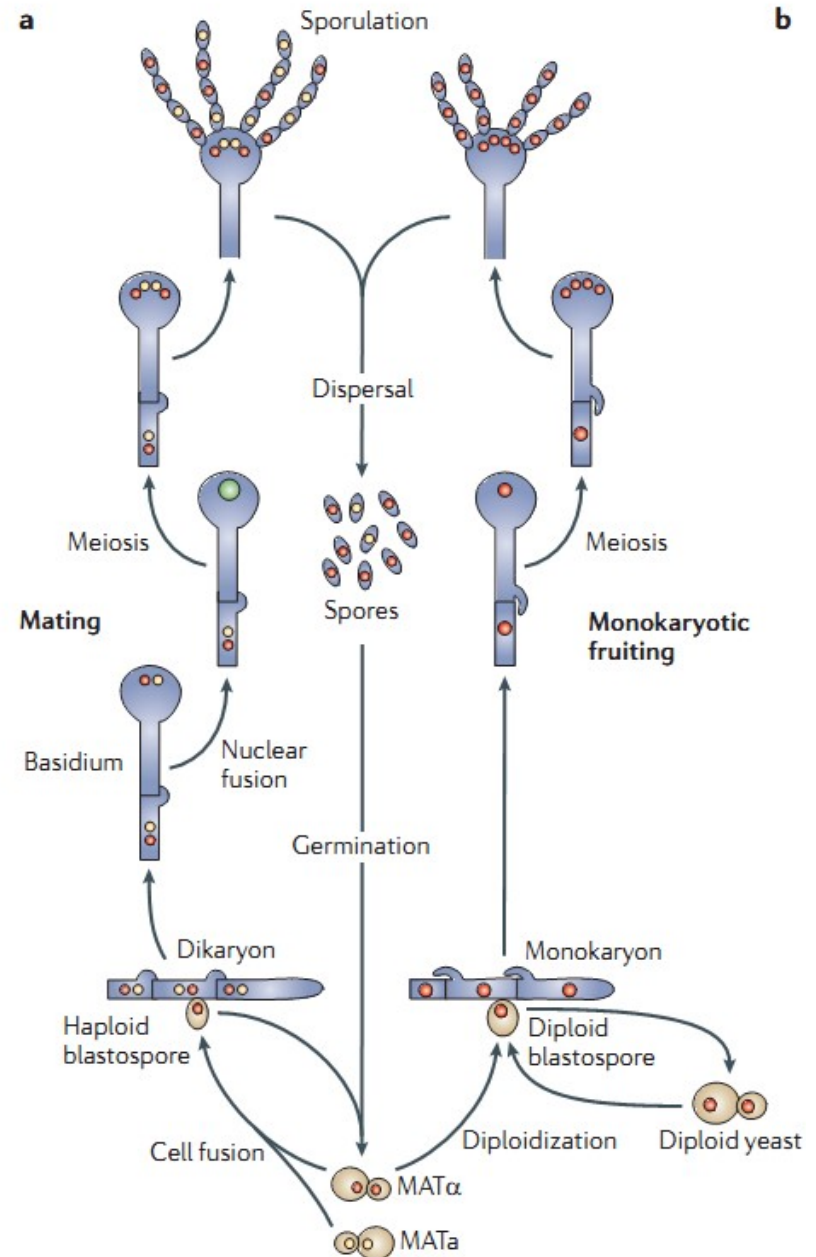
→ Basidiomiceto

→ Presente no solo, fezes de pombos, e madeira restos de vegetais em decomposição

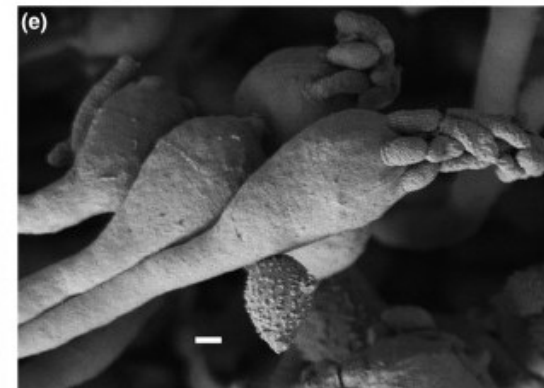
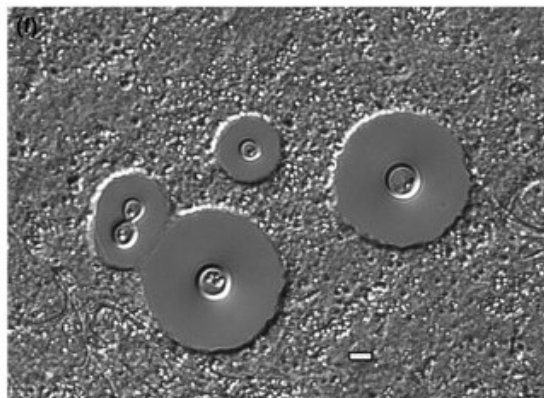
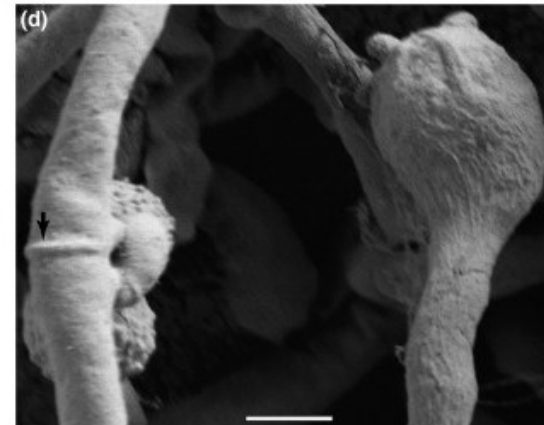
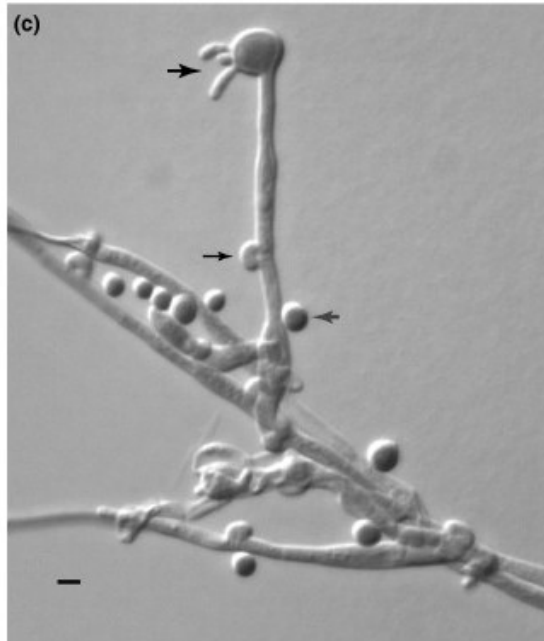
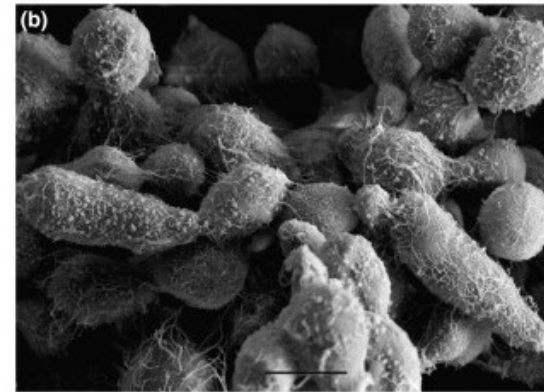
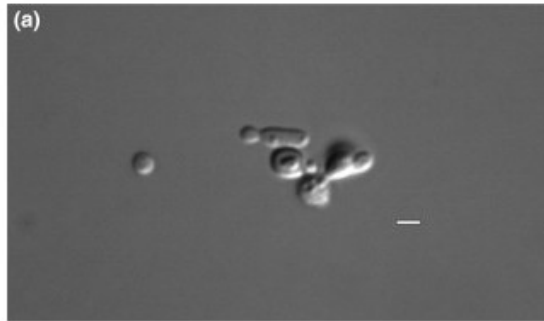
→ Ciclo de vida produz leveduras

haplóides tipo $Mat\alpha$ que são patogênicas

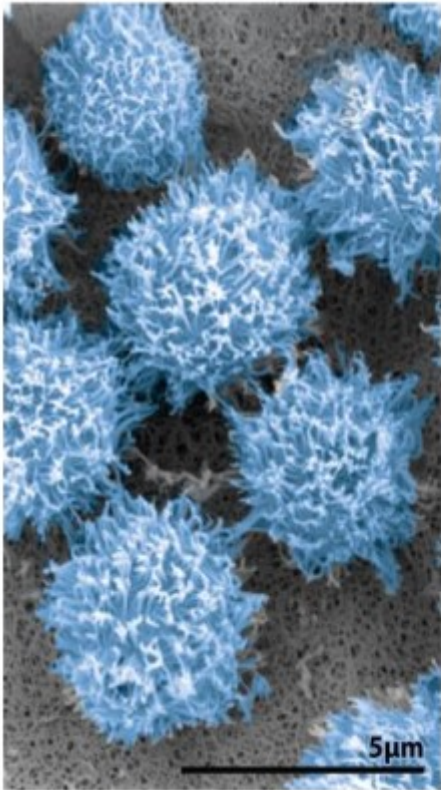
→ Parede celular está envolta por cápsula mucopolissacarídica



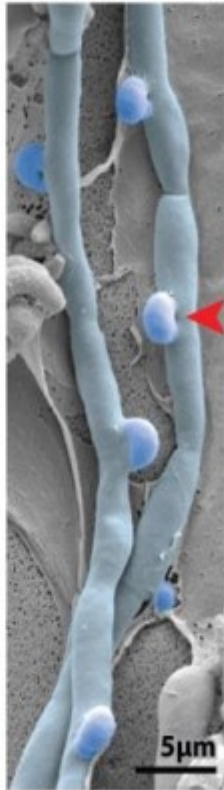
Características
microscópicas de
C. gatti



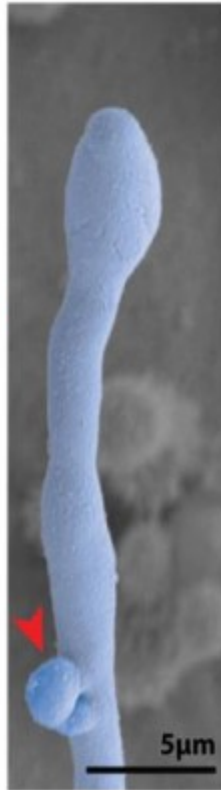
Yeast cells



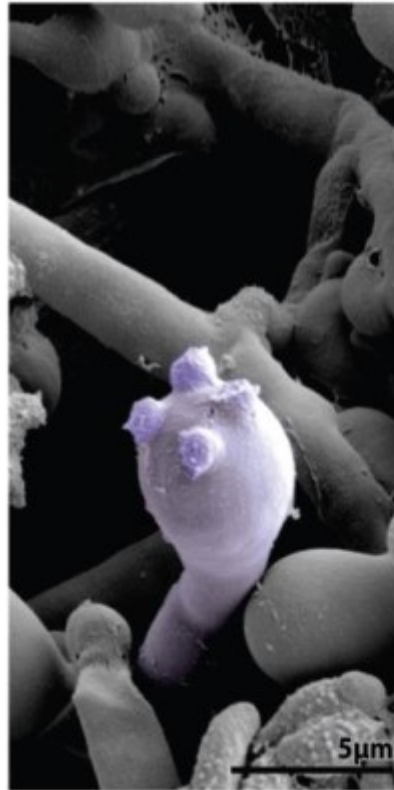
Hyphae



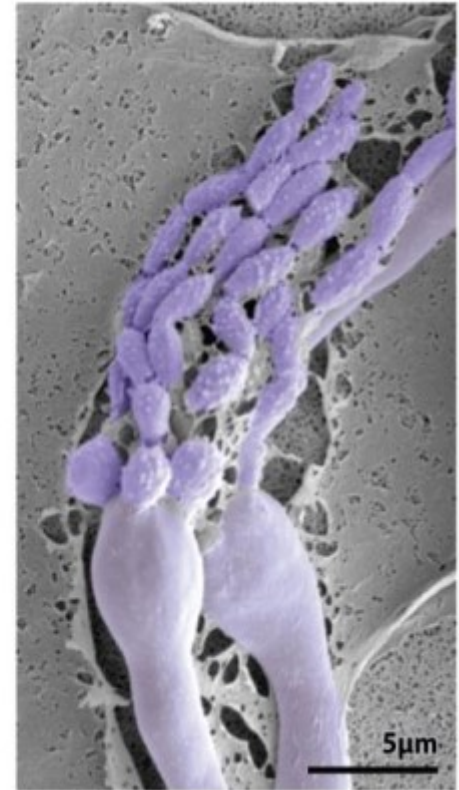
Basidium



Basidium with buds



Basidiospores



Algumas características de *Cryptococcus neoformans* estão particularmente relacionados a sua patogenicidade:

- presença de cápsula
- Pigmentação com melanina

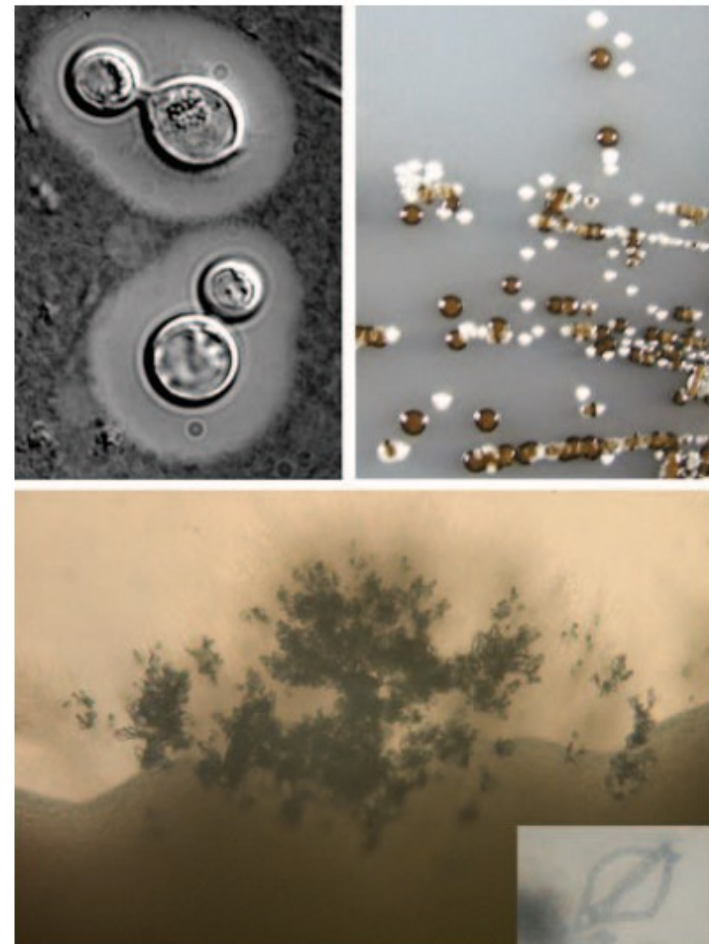


Figure 1 | **Distinguishing features of *Cryptococcus neoformans*.** **a** | The fungal polysaccharide capsule is produced in response to environmental cues, in this case after five days in the rabbit central nervous system. India ink (black) is excluded from the fungus by the capsule. **b** | The fungus produces melanin in the presence of diphenolic molecules (such as L-DOPA) to turn brown or black, in contrast to the common human pathogenic yeast *Candida albicans*, which forms white colonies on this medium. **c** | The fungus is a basidiomycete, able to produce filaments when two opposite mating partners (KN99 α MAT α and Bt63 MAT α) are co-cultured, producing four chains of haploid basidiospores from a basidium (inset).

→ Epidemiologia e Ecologia

- *C. neoformans* é cosmopolita disseminação principalmente em solo contendo excrementos de pombo
- *C. gatti* mais presente em áreas tropicais e subtropicais, encontrando-se associado a cascas de árvores como Eucalipto (Austrália), Mangueiras, Figueiras (Brasil)
- Distinção se dá também por sorologia

Virulência:

- Presença da Cápsula é a característica mais marcante
 - Protege o fungo contra dessecação
 - Auxilia a formação de biofilme e consequente instalação
 - Em vida parasitária é anti-fagocitária
 - É pouco imunogênica

Virulência:

→A cápsula também pode aumentar de tamanho.

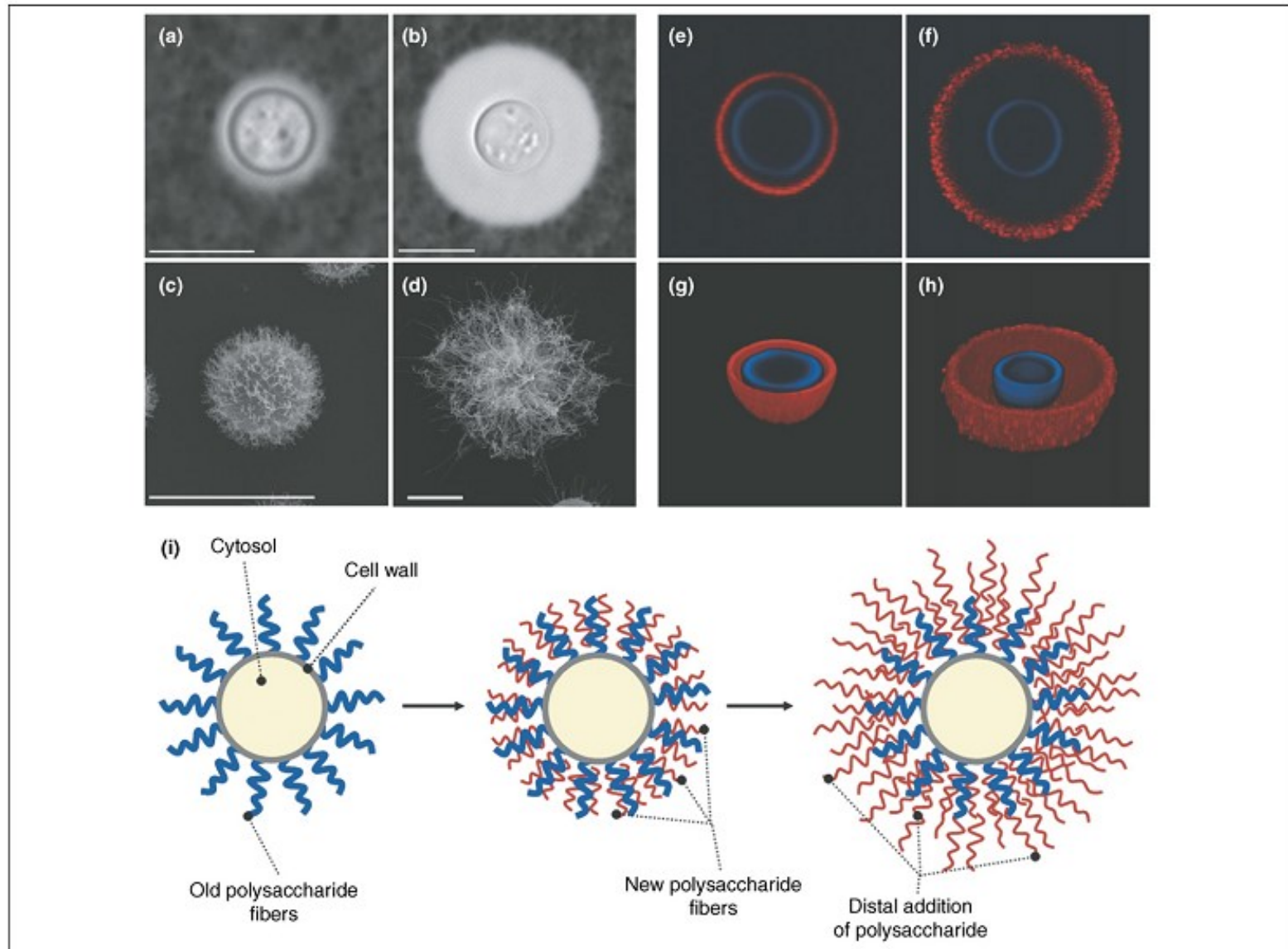


Figure 3. Micrographs of *Cryptococcus neoformans* cells with different capsule size. India-ink staining of (a) cells with a small capsule and (b) cells with an enlarged capsule. The capsule is visible as a white halo around the cell. Scanning electron microscopy of (c) small-capsule cells and (d) enlarged-capsule cells. Scale bars = 5 μm . Confocal microscopy of (e) small-capsule cells and (f) enlarged-capsule cells after coating the capsule with an IgM mAb to GXM (12A1) and detection with a goat anti-mouse IgM antibody conjugated to rhodamine (red fluorescence). The cell wall is visible by staining with calcofluor (blue fluorescence). 3D image reconstruction of (g) small-capsule cells shown in part (e); and (h) enlarged-capsule cells shown in part (f) after processing pictures taken along the z-axis with ImageJ software (NIH) and VoxX software (program owned by Indiana University). (i) Schematic showing the self-assembly and distal elongation of the capsule. New polysaccharide (red) is added to existing polysaccharide (blue).

Virulência:

→ Síntese de Melanina

→ Defesa antioxidante

→ Síntese ocorre principalmente no SNC através da oxidação

de catecolaminas como a dopamina

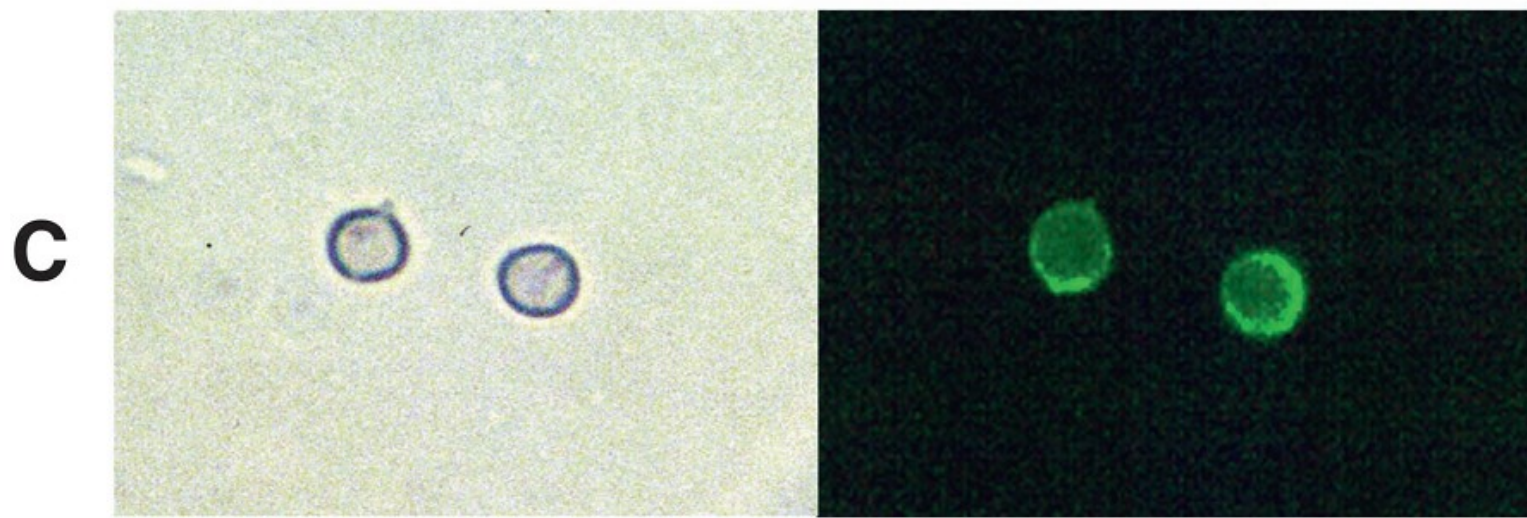
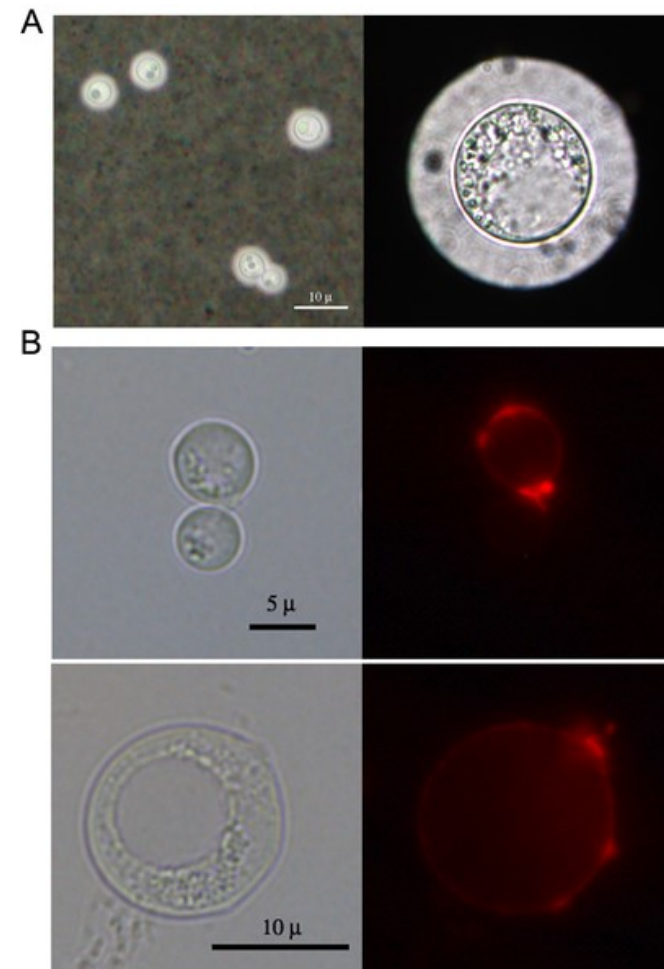


FIG. 2. Light and fluorescent microscopy of L-dopa melanin ghosts from Mel⁺ *C. neoformans* 24067 cells (A), synthetic melanin (B), and 7-day-old in vitro-melanized Mel⁺ *C. neoformans* 24067 cells (C) incubated with 20 µg of MAb 11B11 per ml. Magnification, ×1,000.

Virulência:

→ Formação células gigantes

Mais típicas no início da infecção, caracterizam-se pelo aumento de ploidia (octaplóides) devendo aumentar a capacidade resistência e manutenção no hospedeiro.



Virulência:

→ Presença de α -1,3 glucanas na parede celular

TABLE 2. Major cell wall components of selected fungal organisms^a

Organism	Component or characteristic (reference)				
	β -Glucan	α -Glucan	Mannoproteins	Chitin	Able to melanize
<i>Cryptococcus neoformans</i>	15% ^b (mostly β -1,6; some β -1,3) (55)	35% ^b (mostly α -1,3; some α -1,4) (55)	Present (99)	Present (16)	Yes (102)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	50% ^c β -1,3; 10% ^c β -1,6 (67)	None (67)	40% ^c (67)	1–3% ^c (67)	No
<i>Candida albicans</i>	40% ^c β -1,3; 20% ^c β -1,6 (60)	None (60)	35–40% ^c (60)	1–2% ^c (60)	No
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	55% ^c β -1,3; 6% ^c β -1,6 (46)	28% ^c α -1,3 (46)	Likely present	0.5% ^c (46)	?
<i>Aspergillus fumigatus</i> (mycelial form)	70% ^b β -1,3; 4% ^b β -1,6; 10% ^b β -1,3/1,4 (7)	Present (7)	3.5% ^c (7)	Present (7)	Yes (7)
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Yeast form, 5% ^b β -1,3 (87); mycelial form, mostly β -1,3 (9)	Yeast form, 95% ^b α -1,3 (87); mycelial form, little α -1,3 (9)	Likely present	Present (yeast, mycelial form) (9)	Yes (42)
<i>Blastomyces dermatitidis</i> (yeast form)	5% ^b (58)	95% ^b (58)	Likely present	Present (10)	Likely ^d
<i>Histoplasma capsulatum</i> (yeast form)	Present	Present	Likely present	Likely Present	Yes (77)

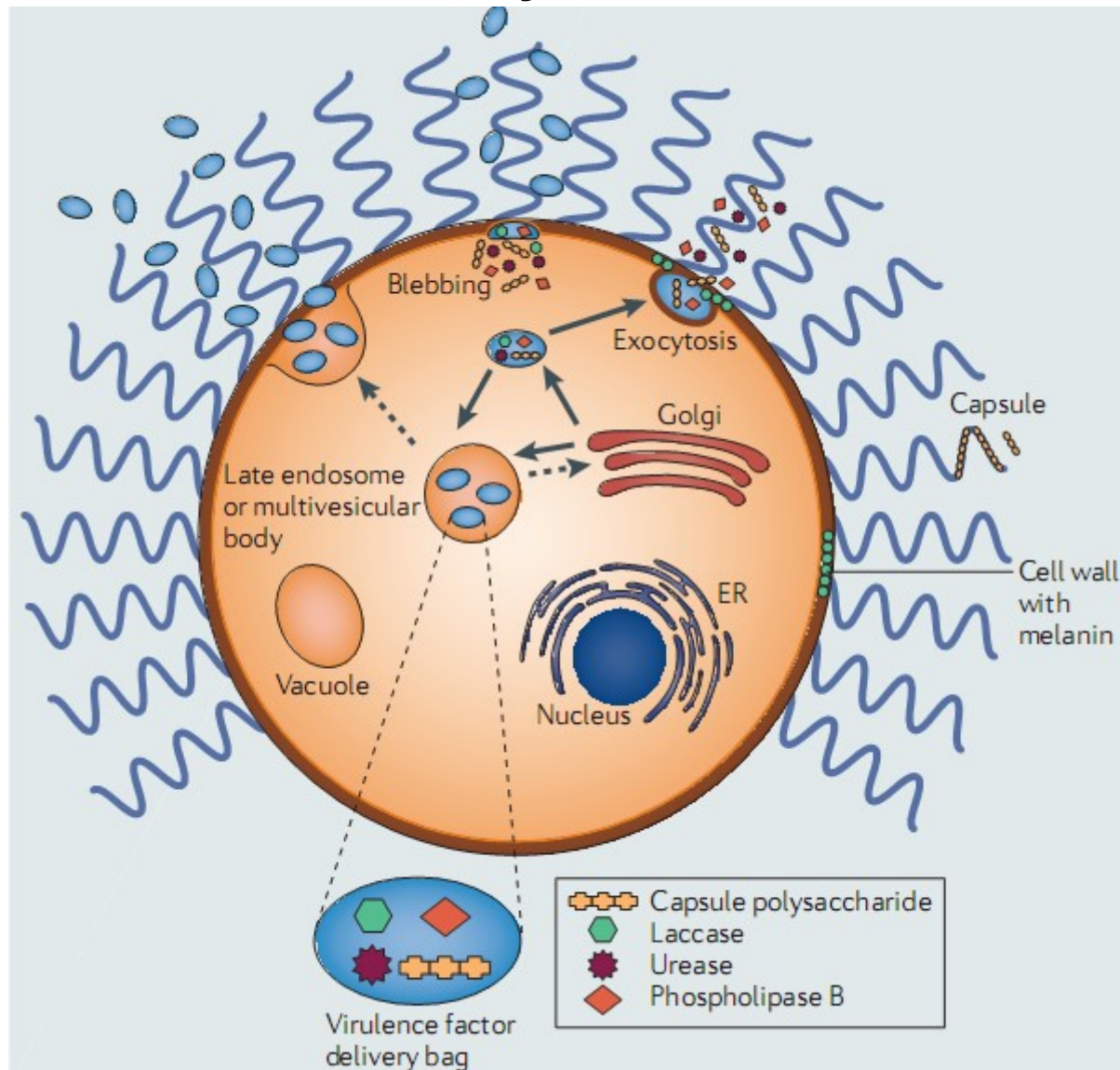
^a The ratio of cell wall components is highly dependent on whether the organism is in hyphal or yeast form (15, 87, 90), so these are listed separately. Equivalent analyses have not been performed for all organisms listed.

^b Percentage of cell wall glucan.

^c Percentage of total cell wall mass.

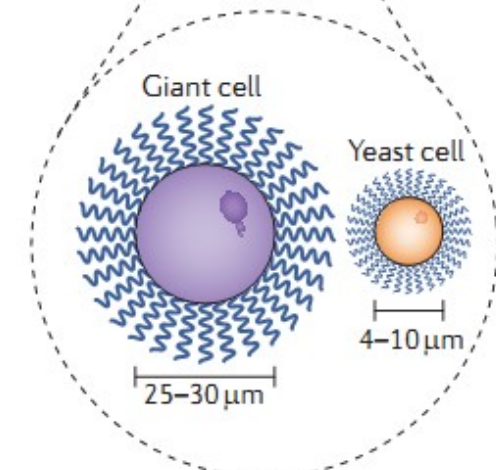
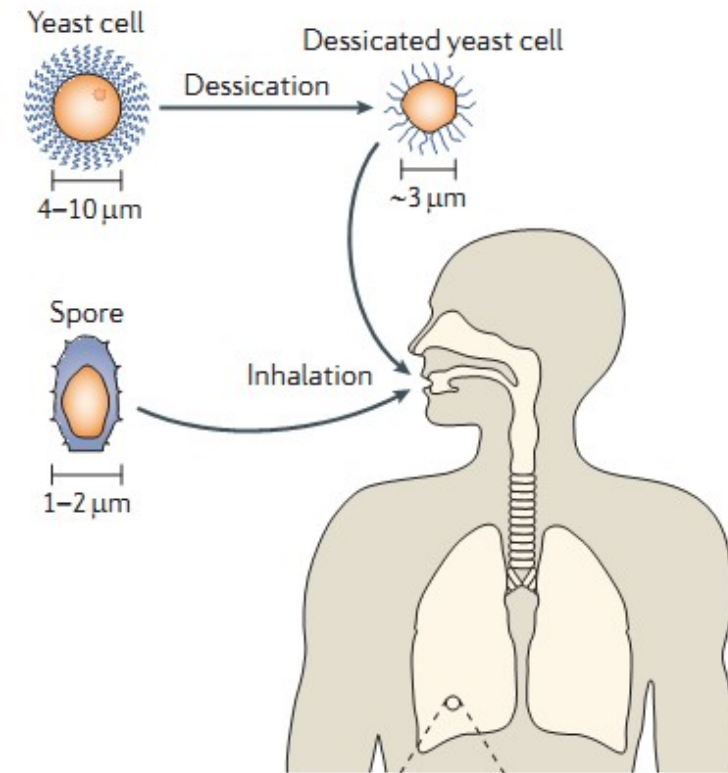
^d J. D. Nosanchuk, personal communication.

→ Há ainda a liberação de enzimas hidrolíticas que ajudam no estabelecimento da infecção.



→ A inalação de esporos/leveduras das espécies patogênicas pode levar ao desenvolvimento da **Criptococose**

→ Em geral os casos de criptococose se distribuem entre 90% de imunodeprimidos e 10% de imunocompetentes



Criptococose

- Acomete animais e o homem em todo o mundo.
- Em toda as espécies, há tendências a ocorrer envolvimento do SNC.

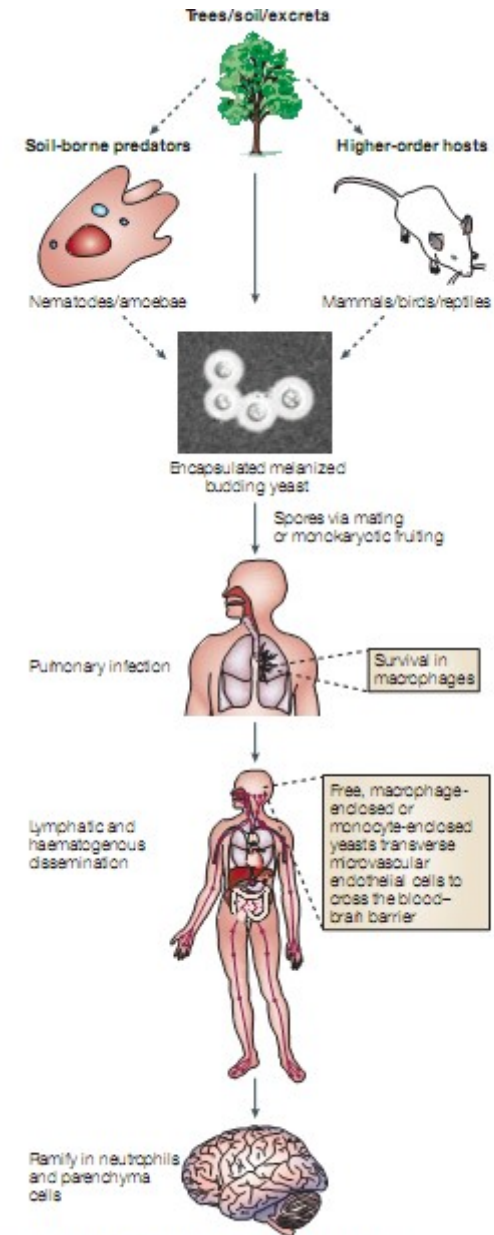


Figure 3 | Virulence pathway of *Cryptococcus neoformans*. The fungus survives in the environment within

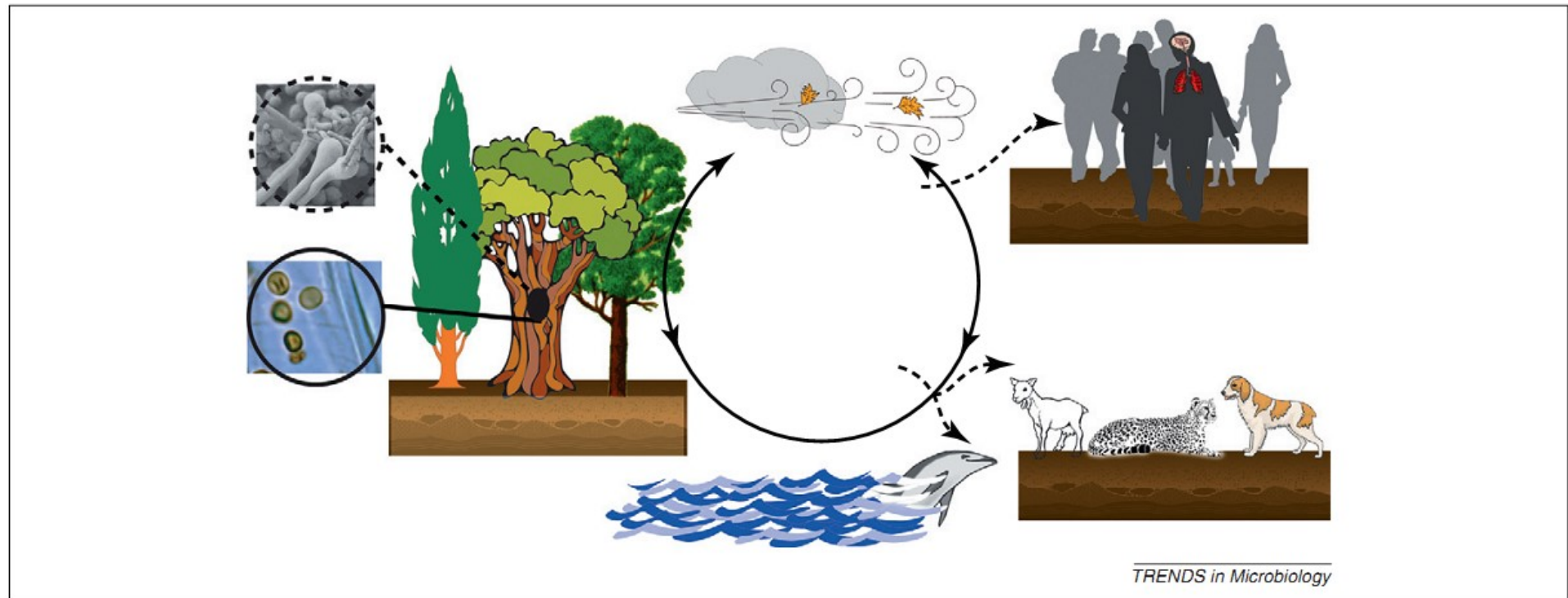


Figure 3. Suggested natural cycle of *Cryptococcus gattii* and events leading to cryptococcosis. The available information indicates the pathogen can cycle through plants, soil, air and water without any intermediate live hosts (solid line with arrows). Yeast cells of either mating type (MAT_{α} or $MAT_{\mathbf{a}}$) have been repeatedly isolated from trees, especially hollows (solid circle); it is not yet known if cells of *C. gattii* cells complete their sexual cycle in nature, as has been shown in the laboratory (dotted circle). Humans and animals (domestic and wildlife) coming in contact with fungal propagules (yeast cells or sexual spores) mostly remain asymptomatic (dotted lines with arrows), but a small number of infected humans and animals develop serious infections of the lungs and brain. These drawings are not to exact scale. Graphic artist: Andrew Bentley.

Imunocomprometidos

Pacientes com AIDS



Portadores de imunodeficiências congênitas



Pacientes em uso de terapia anti-TNF (ex: portadores de artrite reumatóide)



Receptores de transplantes de órgãos sólidos ou medula óssea



Imunocompetentes

Trabalhadores da construção civil



Arqueólogos e Geólogos



Criadores de aves



Trabalhadores da área ou praticantes de ecoturismo



Patogenia

- Desenvolvimento de lesões pulmonares com disseminação para o SNC.
- Com menor frequência há lesões cutâneas que muitas vezes precedem as manifestações no SNC

→Indivíduos imunocomprometidos são mais prevalentemente afetados.

→Mortalidade alta (= 10% EUA, 50% Brasil)

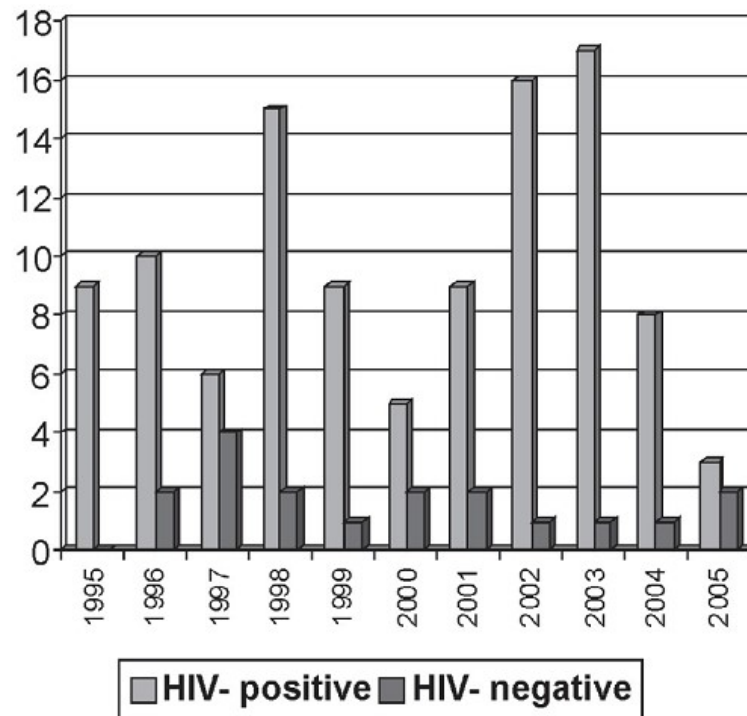


Fig. 1 - Distribution of 123 cases of cryptococcosis, with and without HIV co-infection, by year of diagnosis. UFMS teaching hospital, Campo Grande, MS, Brazil, January 1995 to December 2005.

Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo
50(2):75-78, March-April, 2008

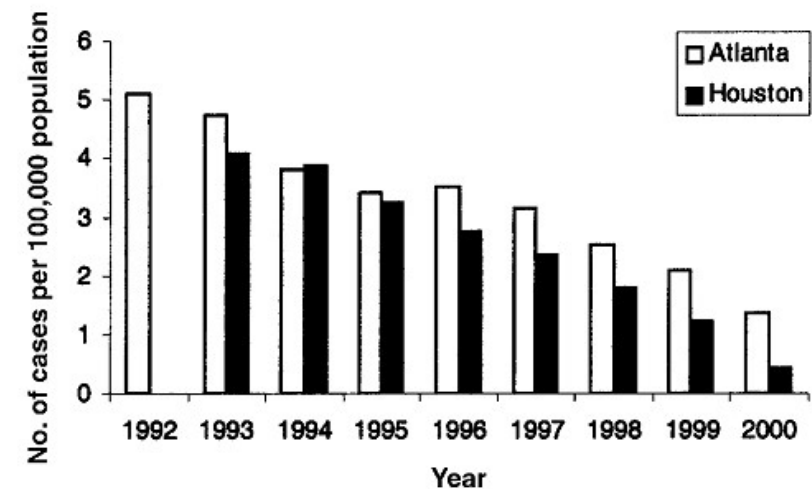


Figure 1. Incidence of cryptococcosis in the Atlanta and Houston metropolitan areas, 1992–2000.

HIV/AIDS 36:789-794

Manifestações clínicas

→ Lesões cutâneas: em geral em grande número forma papulonodular

Indivíduo imunocompetente



Fig. 1 - Left forearm with an extensive ulceration with erythematous borders and irregular infiltrates.

Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo
44 (4):225-228, July-August, 2002.

Paciente com AIDS

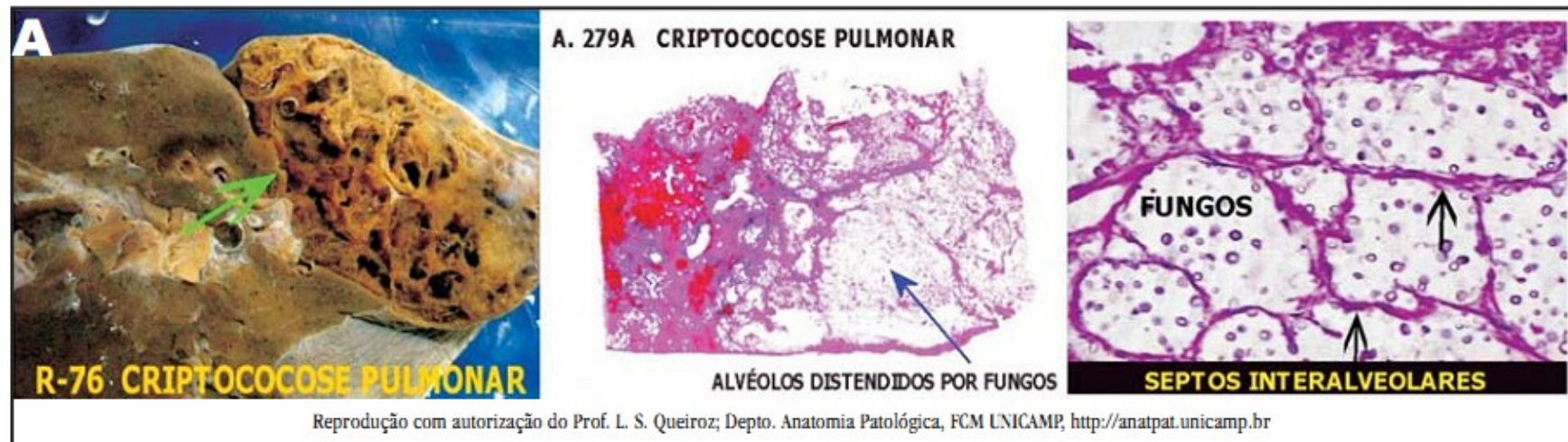


Fig. 1 - Exuberant injury in the face, similar to giant molluscum contagiosum.

Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo
48(6):353-358, November-December, 2006

→ Pneumonia – atinge 40% dos pacientes, manifestando-se por tosse produtiva e possível lesão tumoral.

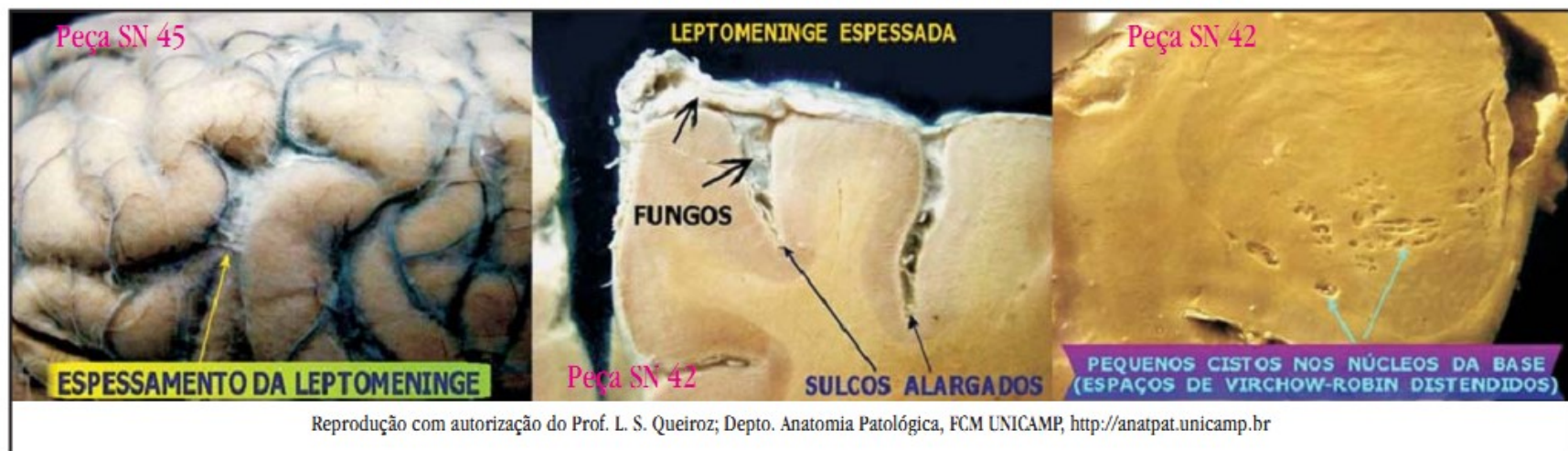
Imagens do comprometimento pulmonar (Figura 3)



*Figura 3A - Peça R-76. Criptococose pulmonar. A lesão consiste na extensa área de aspecto esponjoso envolvendo o lobo superior (à direita, na peça). Notar o caráter circunscrito: não há lesões semelhantes do resto do parênquima. O aspecto esponjoso se deve ao preenchimento e dilatação dos alvéolos por abundantes fungos da espécie *Cryptococcus neoformans*, que levam à destruição dos septos interalveolares. Aspecto microscópico de segmento de pulmão afetado pelo *Cryptococcus neoformans*, como demonstrado na peça R-76. Os alvéolos estão totalmente preenchidos por fungos com membrana de duplo contorno. Os fungos estão separados entre si por espessa cápsula mucopolissacarídica, não individualizável nesta coloração (HE). Este é o aspecto mais característico da espécie. A cápsula tem espessura semelhante ao diâmetro do corpo celular do fungo.*

→ **Meningoencefalite:** Infecção do cérebro e meninges é a apresentação clínica mais comum e também a maior causadora de mortalidade. Apresentação de cefaléia, alteração comportamento, convulsão.

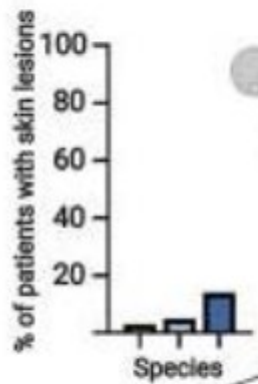
Imagens de criptococose em sistema nervoso central (Figura 5)



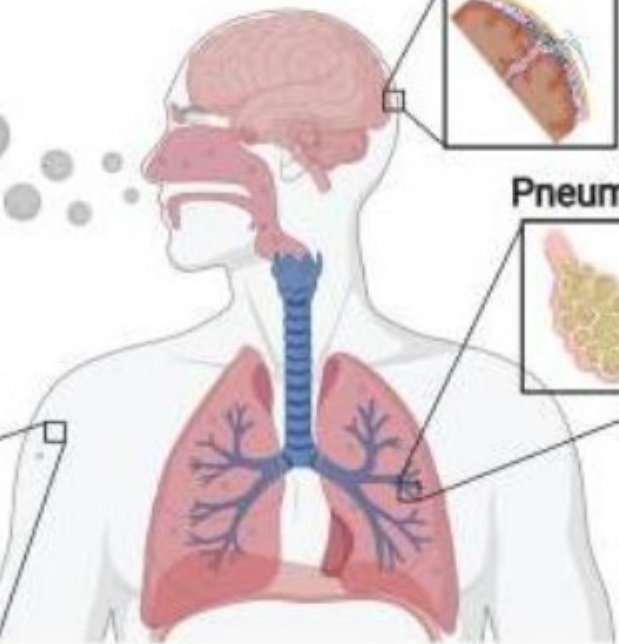
Reprodução com autorização do Prof. L. S. Queiroz; Depto. Anatomia Patológica, FCM UNICAMP, <http://anatpat.unicamp.br>

*Figura 5 - Peça SN-45. Criptococose cerebral. A peça mostra espessamento da leptomeninge do hemisfério cerebral, tanto na convexidade como na face medial, notando-se material de aspecto gelatinoso preenchendo os sulcos. Peça SN-42. Criptococose cerebral. Estes cortes frontais pertencem ao hemisfério direito do cérebro da peça SN-45 (aquela é constituída pelo hemisfério esquerdo inteiro). Notam-se sulcos do córtex cerebral distendidos por material gelatinoso que, no exame microscópico, demonstra ser constituído por numerosos fungos da espécie *Cryptococcus neoformans*. O grande número de parasitas alarga os sulcos e também distende os espaços de Virchow-Robin, ou seja, os prolongamentos do espaço subaracnóideo que acompanham os vasos logo que penetram no tecido nervoso. Estes espaços, que normalmente são diminutos ou microscópicos, tornam-se visíveis macroscopicamente na forma de pequenos cistos no interior do parênquima.*

- C. gattii* sp. complex
- C. neoformans*
- C. deneoformans*



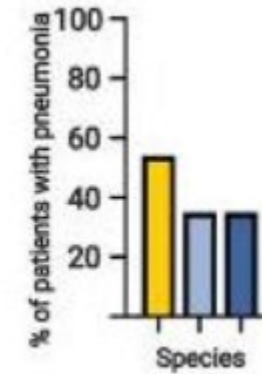
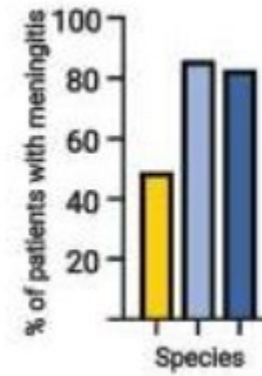
Skin lesions

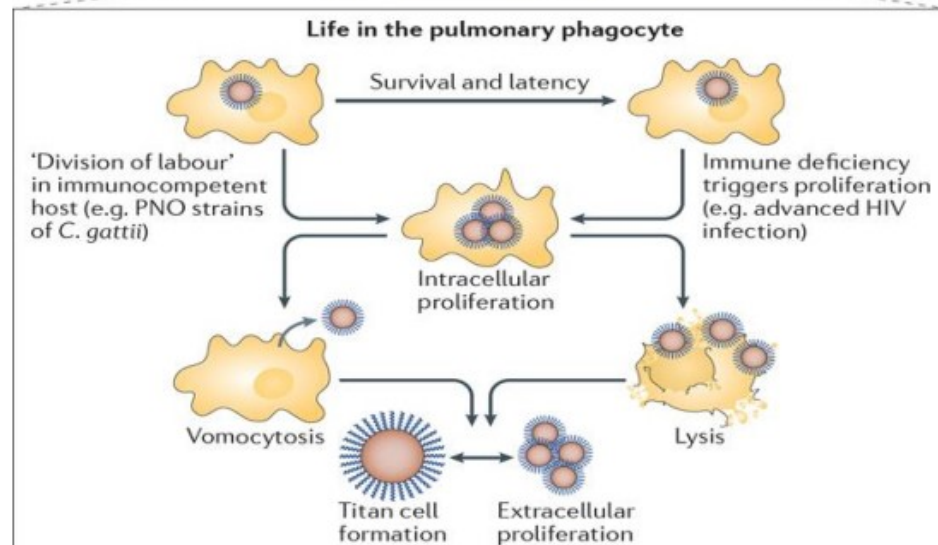
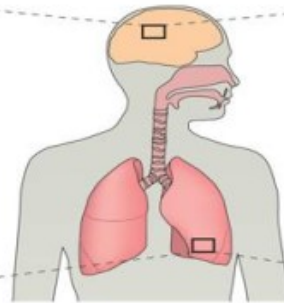
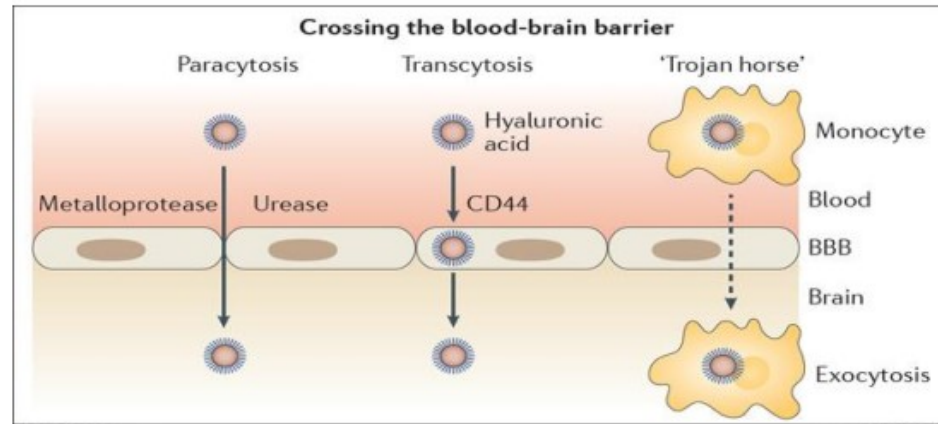


Meningitis



Pneumonia





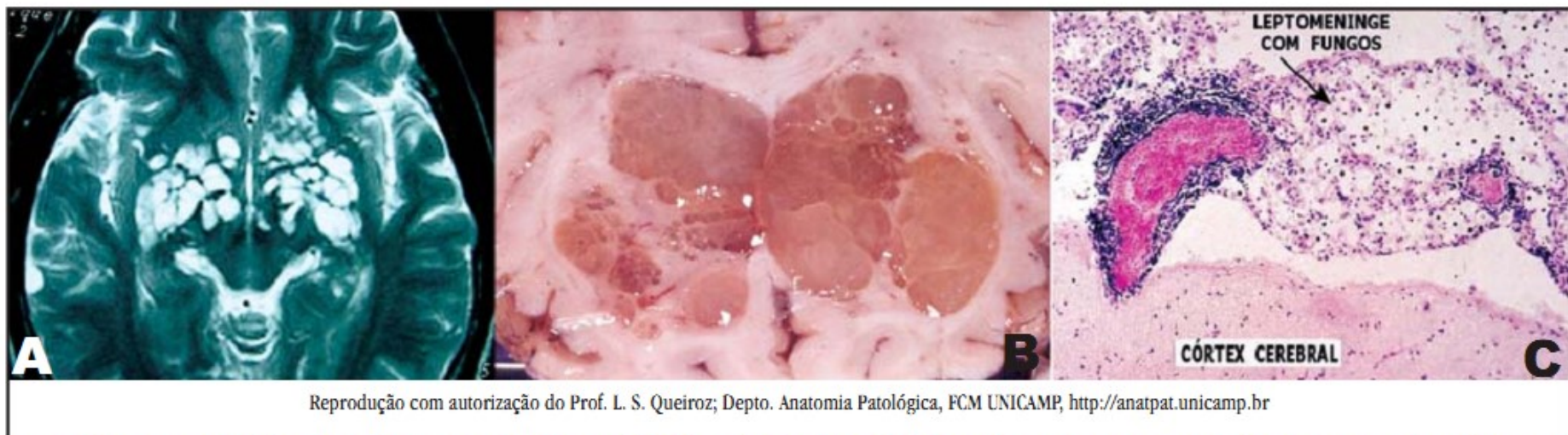


Figura 6 - A: Corte axial T2: Lesões com intenso hipersinal, indicando alto grau de hidratação. **B:** Aspecto macroscópico correspondente à imagem acima da ressonância magnética. **C:** Aspectos histológicos na criptococose cerebral. Os fungos crescem abundantemente na leptomeninge. Neste caso há reação inflamatória linfocitária perivascular discreta, mas mesmo esta pode faltar. A partir do espaço subaracnóideo os fungos penetram nos espaços de Virchow-Robin (espaços perivasculares dentro do tecido nervoso) formando pequenos cistos cheios de fungos. Os vasos podem ser comprimidos, resultando isquemia e edema cerebral. Os parasitas ficam separados entre si pelas suas cápsulas. O crescimento é por brotamento simples.

Criptococose em felinos: Acometimento do SNC e lesões que se iniciam nos seios nasais



Lesões iniciais nos seios nasais



- Diagnóstico laboratorial

- Exame direto / histopatológico:

- sedimentos de exudatos, lavados traqueobrônquicos e liquor + tinta da china.

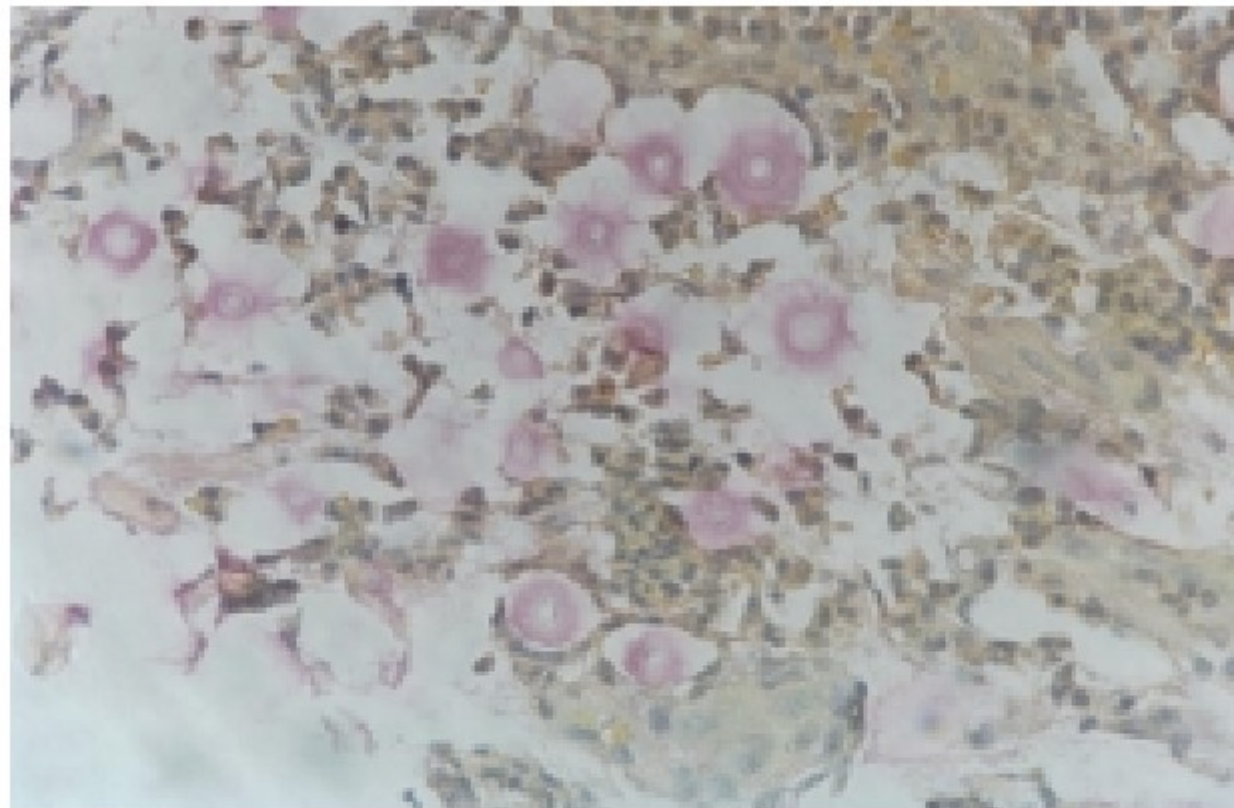
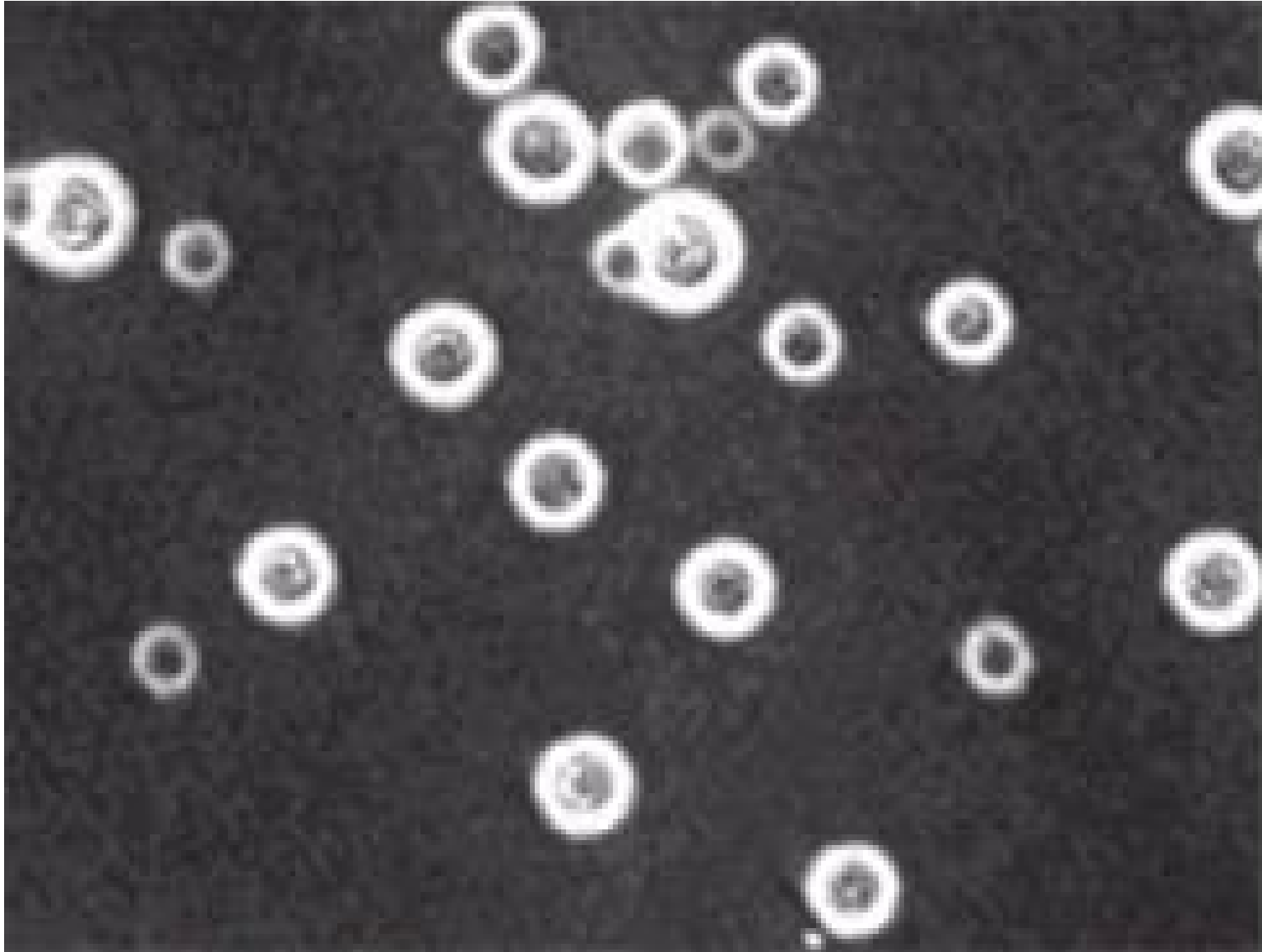


Fig. 3 - Histopathological slides positive for *C. neoformans* (mucicarmine method, 500x).

Exame Direto líquido -Tinta nanquim : o nanquim não penetra na célula delimitando-a e sua cápsula.



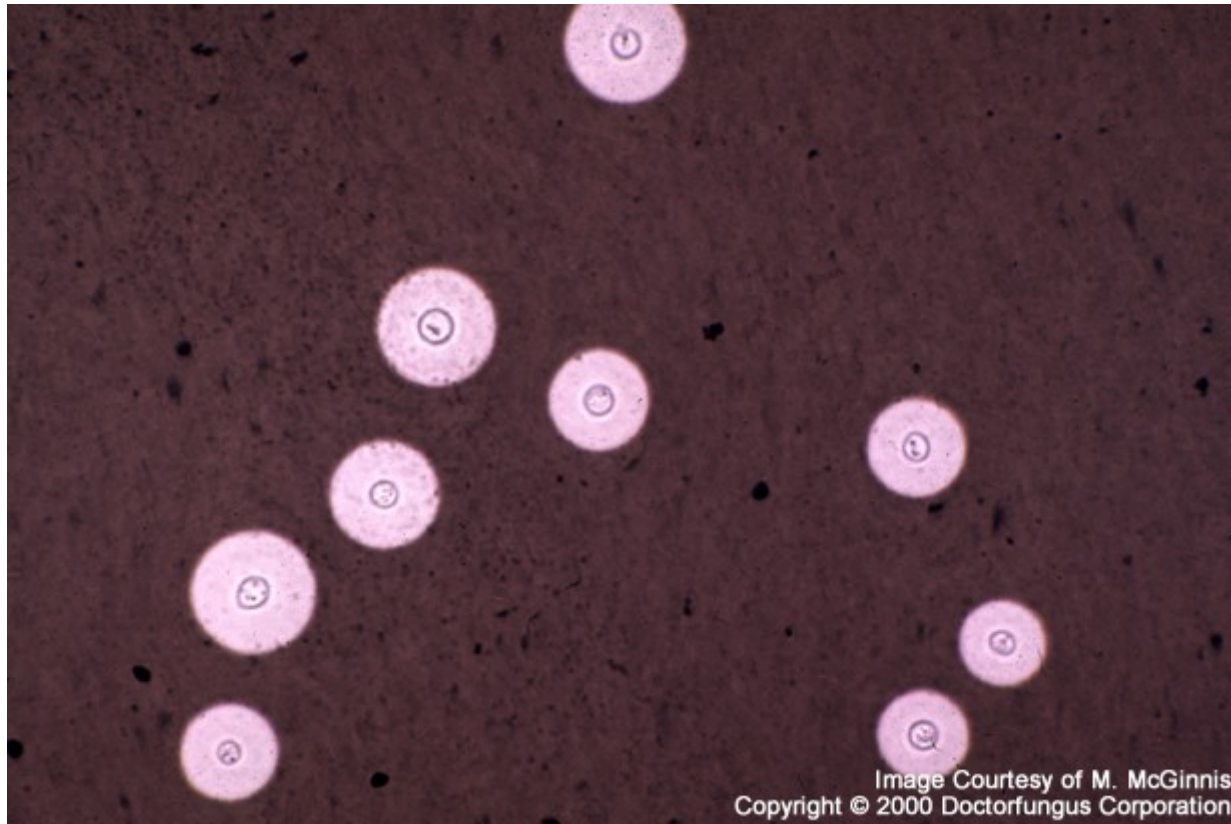
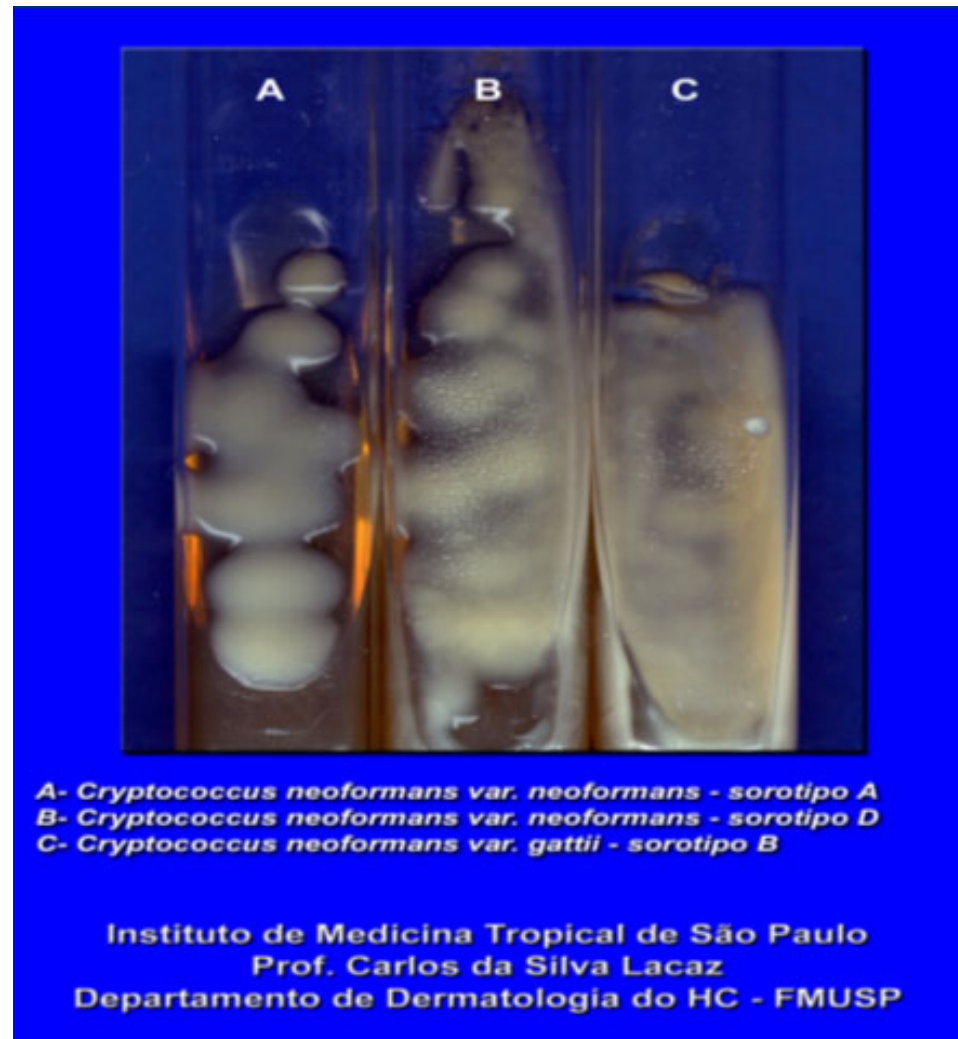


Image Courtesy of M. McGinnis
Copyright © 2000 Doctorfungus Corporation

→ Cultura:

- Agar Sabouraud (sem cicloeximida) 30-35°C. Colônias cor creme, leve tom marrom, com aspecto mucóide.



Courtesy of
The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library
Produced by: David Ellis and Roland Hermanis
Copyright © 2003 Doctorfungus Corporation



→ Sorologia

- Pesquisa de antígeno capsular. Detecção de antígeno capsular polissacarídeo de *Cryptococcus* pela aglutinação do soro Liquor --> positividade maior que 90%

→ CGB: Meio de crescimento diferencial contendo canavanina, glicina e azul de bromotimol

A utilização de glicina como fonte de carbono e nitrogênio, bem como as resistências a canavalina e azul de bromotimol permitem a separação de *Cryptococcus gattii* (azul) de *Cryptococcus neoformans* (amarelo)



Figura 1 - A: Aspecto microscópico de segmento de pulmão afetado pelo *Cryptococcus neoformans*. Os alvéolos estão totalmente preenchidos por fungos com membrana de duplo contorno e que se reproduzem por brotamento simples. Os fungos estão separados entre si por espessa cápsula mucopolissacarídica, não individualizável nesta coloração (HE). Este é o aspecto mais característico da espécie. A cápsula tem espessura semelhante ao diâmetro do corpo celular do fungo. B - Imagem microscópica de *Cryptococcus* corada pela tinta nanquim. C - Meio de cultivo CGB diferenciando *Cryptococcus neoformans* (amarelo claro) de *Cryptococcus gattii* (em azul).