

Sexta-feira, 15 de dezembro de 2006.

Micoses causadas por fungos hialinos: Dermatofitose, Aspergilose, etc. Profa Mariceli.

Fungos dermatófitos

- Grupo de fungos com habilidade de parasitar tecidos **queratinizados**: pele e seus anexos (pêlos e unhas).
- Todos os membros do grupo dermatófitos são **queratinolíticos**: usam apenas a queratina como nutriente. Esses fungos possuem queratinases que degradam a queratina em subprodutos.
- Grupo de fungos altamente especializados, por isso, parasitam apenas nossos tecidos que possuem queratina, ou seja, pele (derme e epiderme), pêlos e unhas, não sobrevivendo no tecido subcutâneo.
- No pêlo, os fungos crescem dentro do folículo piloso e geralmente não se desenvolvem na porção extrafolicular, como o *Trichosporon* responsável pela Piedra Branca.

a) Agentes etiológicos:

- 3 gêneros
- Estado anamórfico
- *Epidermophyton* spp
- *Microsporum* spp
- *Trichophyton* spp

Classificados em 3 grupos de acordo com seu habitat natural:

a.1) Antropofílicos: o ser humano é seu único habitat. São fungos exclusivamente adaptados ao parasitismo, constituindo uma **exceção** dentro da micologia, uma vez que os fungos normalmente não são adquiridos entre os homens e sim a partir do meio. Assim, causam micoses altamente contagiosas, que passam de um indivíduo para outro.

Exs.

- *T. rubrum* (espécie mais freqüente – isolada em 70% dos casos)
- *T. mentagrophytes* var *interdigitalis*
- *T. tonsurans*
- *T. violaceum*
- *E. floccosum*

a.2) Zoofílicos: adaptaram-se à queratina animal, mas podem crescer na queratina humana.

Exs.

- *M. canis* - adaptado ao cão e gato.
- *T. mentagrophytes* var *mentagrophytes* - encontrado em roedores – pessoas em contato com esses animais tem mais chance de adquirir a micose.
- *T. verrucosum* - adaptado à queratina do gado bovino - trabalhadores que lidam com esse gado podem adquirir a micose.

Muitos animais são portadores assintomáticos (ex. cão).

a.3) Geofílicos: presentes no solo, adaptados ao ambiente terrestre. Utilizam queratina de animais mortos que encontram no solo, restos de unha, cascas de artrópodes, etc.

- *M. gypseum*.

Podemos adquirir uma micose por fungo geofílico ao andar descalço e ter contato com o solo (esporos desses fungos) ou animais podem se infectar ao se deitar no solo que tem esporos desses fungos e transmitir/veicular para o homem.

Humanos podem ter micose por fungos de qualquer um dos grupos de dermatófitos.

b) Manifestação clínica

Dermatofitoses são genericamente chamadas de "tinhas" (latim: tinea) (inglês: ringworm).

Este nome perpetuou-se porque se acreditava que as lesões eram causadas por larvas. Assim, ao usar o termo em latim, a segunda palavra indica onde no hospedeiro o fungo está instalado. Vejam os exemplos:

- **Tinea corporis:** dermatofitose ou tinha da pele glabra.
- **Tinea capitis:** dermatofitose ou tinha do couro cabeludo.
- **Tinea cruris:** dermatofitose ou tinha da virilha.
- **Tinea pedis:** dermatofitose ou tinha de espaços interdigitais e pés.
- **Tinea unguium:** dermatofitose ou tinha da unha.

A manifestação clínica vai ser específica de acordo com a região do corpo acometida e não está relacionada com o tipo de fungo que está parasitando (gênero, grupo, espécie, etc). O oposto também é válido: várias lesões diferentes podem ser causadas por um mesmo dermatófito, dependendo do local onde ele parasita. Assim, o que determina a manifestação clínica é a localização anatômica do hospedeiro.

Desse modo, diferentes espécies podem produzir lesões clinicamente idênticas.

Uma única espécie pode infectar sítios diferentes, mas:

Microsporum spp → infecta mais pêlo e pele.

Epidermophyton spp → infecta pele e unha propriamente dita.

Trichophyton spp → infecta mais pele, pêlo e unhas.

Na pele a lesão é circular, seca, descamativa, pruriginosa e eritematosa.

No pêlo vê-se áreas de tonsura, descamação e querion.

Na unha há espessamento, descoloração, aspecto friável e acúmulo de material em região subungueal.

c) Transmissão:

- **Contato humano** (direto).
 - Compartilhamento de objetos de uso pessoal: roupas, pentes, meias, lençol, toalhas, alicate de manicure, etc. O esporo não é condição de resistência e sim uma forma de reprodução, mas vive muito bem em condições ambientes, desde que os fômitos não sejam submetidos à limpeza, calor, etc.
 - **Contato com meio ambiente** (indireto): sauna, banheiros, academias, etc. As pessoas descamam naturalmente e as escamas contaminadas com esporos vão para o meio ambiente onde podem contaminar outras pessoas, especialmente em locais onde elas estão com poucas roupas.
- Piscina: o risco encontra-se nas bordas e não na água clorada. Sauna e piscinas auxiliam ainda mais a transmissão porque a umidade facilita a penetração dos esporos, especialmente a sauna em que o calor dilata os poros.
- **Contato humano-animal** (zoofilico): através do contato com cães, gatos, gado bovino, equino, animais de laboratório, etc.

A distribuição e frequência das dermatofitoses podem ser influenciadas por:

- **Fatores climáticos:** pessoas em locais de clima tropical possuem mais chances de serem infectadas porque expõem mais seus corpos.
- **Hábitos de higiene.**
- **Migrações:** nos EUA a *Tinea capitis* era causada pelo *Microsporum canis* e no México pelo *Trichophyton tonsurans*. A imigração mexicana para os EUA levou o *T. tonsurans* para aquele país e hoje esse fungo é o mais prevalente como causador de *Tineas capitis*.
- **Grupo étnico:** existem dermatofitoses que só existem em determinadas condições geográficas. Existe uma dermatofitose que só ocorre na região amazônica e em algumas ilhas do pacífico e até hoje elas não saíram dessas regiões, mesmo com o turismo. A micose atinge nativos e se acredita que essas pessoas possuam um componente genético que facilita sua infecção.
- **Condições econômicas:** as dermatofitoses por antropofilicos são mais frequentes em áreas urbanas e por zoofilicos na periferia.

Fatores associados:

- Traumatismo na pele ou contato direto.
- Umidade.
- Aglomerações.
- Imunodeficiência celular (infecção crônica).

Diagnóstico laboratorial:

- Raspado da pele. Se for do pêlo é necessário pinçar e arrancá-lo.
- **Exame direto** do material clínico com KOH 10% em parasitismo observa-se:
 - **Pele e unha:** hifas **septadas e artroconídios**. Não importa qual seja o dermatófito e o local da lesão, todos eles estarão em parasitismo, na forma de artroconídios. Até pode-se achar hifa hialina, mas para estabelecer o diagnóstico deve-se observar o artroconídio.
 - **Pêlo:** parasitismo do tipo ectothrix e/ou endothrix. No pêlo, o artroconídio tem uma denominação especial:
 - ✓ **Ectothrix:** quando o artroconídio está do lado de fora do pêlo.
 - ✓ **Endothrix:** quando o artroconídio está dentro do pêlo.
- **Isolamento:** em meio seletivo: Agar Sabouraud Dextrose adicionado de ciclohexamida e cloranfenicol.
- **Identificação (microcultivo – não cai em prova):** características macroscópicas e microscópicas e testes fisiológicos.

Obs1: Fungos são identificados normalmente por morfologia e leveduras por características bioquímicas.

Obs2: Microcultivo: cultivar o fungo em uma pequena fração de Agar bem pobre, numa laminula, para estimular a esporulação do fungo (reprodução assexuada). Promove aderência das hifas e dos esporos na própria laminula a fim de não rompê-los como ocorreria se houvesse necessidade de uma transferência para outra lâmina.

Obs3:

Microsporum: possuem mais macroconídios e menos microconídios.

Epidermophyton: só possui macroconídios.

Trichophyton: possui mais microconídios e menos macroconídios.

- A forma clínica mais encontrada na população é a Tinea pedis.
- A Tinea capitis é pouco prevalente na população e acomete mais crianças porque os dermatófitos, ao contrário da *Malassezia*, detestam lipídeos. Como as crianças têm pouca secreção sebácea e esta aumenta após a puberdade, elas são mais atingidas. Assim, esses fungos praticamente não atingem o couro cabeludo de pessoas além da fase de puberdade. Já as crianças, não possuem a proteção dos lipídeos no couro cabeludo e são mais susceptíveis.
- Tinea rubrum parece prevalecer no mundo.
- Tinea tonsurans é freqüente no México.

Esses fungos possuem pouquíssimos fatores de virulência, praticamente restritos a queratinase que é a enzima utilizada para degradar queratina.

Então, de onde vem a lesão?

A lesão é proveniente da resposta imune, ou seja, o próprio organismo defendendo-se do fungo.

A partir do momento que o fungo permanece no organismo humano, ele estimula vários tipos de resposta imune que dá origem a lesões.

Por isso, no tratamento pode-se associar um corticosteróide tópico para induzir imunossupressão local.

Outro tipo de micose causada por fungos hialinos: aspergilose (hialohifomicose)

Aspergillus spp

- Fungo filamentosos hialino.
- Causa aspergilose: amplo espectro de doenças.
- Conidiósporo é a hifa especializada em sustentar os esporos. Cada conídio dá origem a um novo ser.

a) Principais espécies envolvidas em micose no homem

- *A. fumigatus*: é a mais virulenta, mais resistente a drogas antifúngicas.
- *A. flavus*.
- *A. niger*.

b) Fonte de infecção:

- Os *Aspergillus* estão em **todos** os ambientes, inclusive na sala de aula.
- Esporos (conídios) do ar são inalados, mas também pode ocorrer por contato direto (inalação >>> contato direto).
- O fungo é amplamente disseminado em vários ambientes, na poeira doméstica, em plantas ornamentais, em alimentos, etc.
- O fungo é considerado praticamente avirulento, ou seja, não possui muitos mecanismos de agressão. Então, o problema ocorre quando encontra um hospedeiro suscetível.
- A patogênese está ligada mais à susceptibilidade do hospedeiro do que ao fungo propriamente dito.

c) Espectro de doenças:

Infecções em pacientes normais

- **Manifestação alérgica:** aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), na qual o paciente desenvolve alergia aos esporos do *Aspergillus*. Esses esporos chegam a colonizar, crescer e formar hifas no trato respiratório do indivíduo. Há manifestações do tipo asma: espirro, falta de ar, edema de glote, etc. O esporo é o desencadeador do processo imunológico.
- **Infecção superficial:** otomicose (no ouvido externo de pessoas que acumulam muita cera), sinusite (seio maxilar), onicomicose (micose de unha – ou seja, é uma dermatomicose não causada por dermatófito).

Infecção associada a prévio dano tecidual

- **Infecção Ocular:** ceratite (cortadores de cana são altamente susceptíveis a infecções de córnea porque seus olhos são constantemente “lesados”). Pessoas com córneas íntegras e saudáveis não manifestam ceratite.
- **Infecções de queimaduras**
- **Aspergiloma** (bola fúngica): ocorre no pulmão pela inalação dos conídios que alcançam um dano pulmonar, geralmente uma caverna deixada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. É a aspergilose pulmonar. Esses esporos são inalados, chegam à cavidade do microrganismo, crescem na forma de hifas e formam uma bola, um novelo, fechando toda a caverna. É uma doença relativamente grave, porque durante o tempo em que essas hifas estão crescendo acaba havendo compressão das paredes laterais, podendo atingir vasos e causar hemorragias. Há intensa tosse, quando se pensa em recidiva da tuberculose, seguida por eliminação de sangue vivo, quando há suspeita de aspergilose (principal sintoma). Assim, em pessoas que já tiveram **tuberculose** e depois manifestaram **novos sintomas respiratórios**, deve-se pensar em primeiro lugar em **aspergilose**.

Infecções em pacientes imunossuprimidos: pacientes que realizaram quimioterapia, são neutropênicos, pacientes transplantados e/ou em uso de imunossupressores.

- **Aspergilose cutânea primária.**
- **Aspergilose pulmonar invasiva:** a bola fúngica é o fungo crescendo apenas dentro da caverna. Neste caso, os esporos são inalados e crescem no parênquima sadio pulmonar. As hifas crescem e não encontram resposta de defesa do organismo. O pulmão é o principal órgão acometido pelo *Aspergillus* porque é a porta de entrada do microrganismo. Outros órgãos podem estar envolvidos, principalmente por contigüidade, especialmente coração, etc.

➤ **Aspergilose do SNC**

Diagnóstico laboratorial: exame direto, cultura e imunodifusão.

- Detecção do fungo no material direto.

- ABPA: escarro é o material de escolha.
- Aspergiloma: escarro também é material de escolha.
- Aspergilose invasiva: esses pacientes não expectoram, então, geralmente faz-se um lavado broncopulmonar ou biópsia. Ou seja, um procedimento extremamente invasivo. Existe a biópsia transtorácica percutânea para lesões na borda do pulmão. Assim, o diagnóstico desta forma de aspergilose é problemático porque o acesso ao material clínico do paciente é difícil.
- As culturas de sangue são negativas porque os fungos não invadem a corrente sanguínea.
- Também se pode realizar a imunodifusão: numa placa com gel há orifícios que contêm o antígeno do fungo, e o soro do paciente é colocado em um orifício central a fim de saber se ele possui anticorpos. Se o paciente possuir os anticorpos eles realizarão uma difusão radial e quando ocorrer uma equivalência vai haver precipitação e formação de uma linha entre os orifícios. Trata-se de um exame simples e barato. Para realizar este exame deve-se pensar sobre o grau de imunidade do hospedeiro. Existe uma relação entre a positividade dos exames a resposta imunológica do indivíduo:
 - Em pacientes com imunidade exacerbada (alérgicos), a imunodifusão é muito positiva porque eles possuem muito IgE. Nestes indivíduos, a cultura também é positiva porque escarram grandes quantidades de hifas de *Aspergillus*.
 - Pacientes com imunidade normal exibem imunodifusão positiva, mas em menor intensidade do que os alérgicos. A cultura e o exame direto manifestam positividade também inferior porque esses indivíduos não expectoram tanto.
 - Pacientes imunossuprimidos apresentam imunodifusão negativa. A cultura e o exame direto tem seus resultados dependentes do material coletado: a análise de escarro e lavado também é negativa. A realização de biópsia aumenta as chances de positividade. Assim, para cada material existe uma chance de positividade diferente para exame direto, cultura ou imunodifusão.
- Nos diagnósticos que usam o exame direto observam-se hifas hialinas. O *Aspergillus* sempre vai estar na forma de hifas hialinas.

Tratamento

- **ABPA:** com corticóides.
- **Aspergiloma:** o tratamento mais eficaz é a remoção cirúrgica. O tratamento com drogas é pouco eficaz, pois como uma droga conseguiria chegar ao centro da caverna já que ela é praticamente não-irrigada. Entretanto, existem relatos de pessoas que se curaram com o tratamento medicamentoso, apesar de ele não ser o padrão. Estas pessoas utilizaram anfotericina B e drogas injetáveis.
- **Formas invasivas** (incluindo sinusite aguda): remoção cirúrgica e/ou drogas. Existe dificuldade com drogas usuais, por isso muitas vezes a remoção cirúrgica é mais eficaz.
- **Drogas indicadas:** anfotericina B e itraconazol.
- **Droga de escolha:** anfotericina B. Tem sido reportado sinergismo entre anfotericina B e tetraciclina e anfotericina B e rifampicina.
- Tipo de doença de base e tempo de neutropenia influenciam o curso da micose e duração do tratamento.

Zygomycose (mucormicose)

- Reino: Fungi
- Os fungos apresentam hifas hialinas **cenocíticas** (os fungos anteriores são septados), reprodução assexuada por **esporangiósporos** (esporos de reprodução assexuada, formados dentro do esporângio que depois se rompe e libera os esporos).
- Existem 2 ordens (sem tanta importância): Mucorales (bem algodonosos) e Entomophthorales (colônias mais secas). Esta última ordem não vai ser objeto de estudo porque é formada por fungos que causam micoses subcutâneas raríssimas ligadas praticamente ao ambiente aquático, nas quais acredita-se que o sapo seja o transmissor. Assim, Entomophthorales não cai em prova.

Mucorales

- Causam infecções oportunistas que acometem indivíduos imunossuprimidos.
- Ocorrência mundial.
- Principais espécies: *Mucor* spp, *Rhizopus* spp e *Absidia* spp.
- Transmissão: por inalação → geralmente os fungos ficam retidos na mucosa das fossas nasais, atingem o seio maxilar e a seguir alcançam a órbita ocular. Posteriormente acometem o SNC (cérebro) causando a **zygomycose rinocerebral**. Não há invasão da corrente sanguínea, ou seja, os fungos não chegam ao sangue.
- **Fatores de risco associados: diabetes mellitus** (90% dos casos), neutropenia e terapia imunossupressora.
- 70% dos casos estão relacionados à cetoacidose diabética.
- A zygomycose inicia com sintomas de sinusite, torna-se rapidamente progressiva e estende-se para os tecidos adjacentes. Pode atingir a região orbital e o tecido cerebral (alta taxa de mortalidade).
- Ocorre lesão de endotélio dos vasos sanguíneos o que promove necrose dos tecidos irrigados que se manifestam como áreas escuras (caracterização). Pode ser na órbita. Assim, em **pacientes diabéticos** com **áreas escuras** devido a **necrose** deve-se pensar inicialmente em **zygomycose**.
- **Característica marcante:** invasão de vasos sanguíneos → trombose → destruição tecidual → necrose (só no tecido onde parasita).

Tratamento:

- Muito complicado, praticamente restringe-se à anfotericina B.
- Controle dos fatores de risco (correção da cetoacidose).
- Combinação de drogas: anfotericina B + solução de KI (oral e local).
- Todos os agentes são resistentes a azólicos.
- Cirurgia: remoção dos tecidos lesados.
- Câmaras hiperbáricas (?): aumentam a atividade de neutrófilos, melhoram a oxigenação de tecidos e inibem o crescimento fúngico.

NÃO EDITADO – NO INICIO DE TUDO

Fungos hialinos: são fungos não pigmentados, ou seja, a hifa é clara, hialina, transparente.

As micoses causadas por fungos hialinos recebem o nome geral de Hialohifomicoses.

Esse termo é muito genérico. Dentro desse grande grupo existem micoses tradicionalmente conhecidas e estudadas, essas micoses, embora sejam hialohifomicoses por serem específicas recebem nomes específicos.

São as dermatomicose: são fungos hialinos que causam micoses em tecidos cutâneos (derme e epiderme).

Dentro dessas dermatomicoses existe outras 3 divisões:

- Dermatófitos: causam dermatofitose.

- Existem dermatomicoses no tecido cutâneo causadas por outros fungos que não dermatófitos. Existem dermatomicoses causadas por cândida (Especial atenção porque ela é levedura e não fungo). Existem ainda outras dermatomicoses causadas por outro fungos não-dermatófitos.

Outros tipos de micoses causadas por fungos hialinos (não dermatomicoses):

As aspergiloses também recebem nomes específicos.

Existem ainda as zigomicoses como hialohifomicoses.

Toda dermatofitose será uma dermatomicose, mas o contrário não é verdadeiro.

NÃO EDITADO – NO FINAL DE TUDO

Dermatófitoses:

Querion: Tinea capitis com componente inflamatório (pelo fungo ou por bactérias).

Paola, mandar a parte final sobre tratamento.

Tratamento dura meses..

A forma de administração depende da forma clínica:

Capitis e unguem: oral.

Demais: tópica.

Lesão extensa: oral

Lanizil: só atua contra dermatófitos.

M canis dá uma região branca na capitis e T. tonsuras é mais discreto (agentes antropofílicos – lesões mais benignas + mais discretas).

Impertigo?

Tinea de determina lesões Tinha imbrincada.

Embora toda dermatofitose seja contagiosa ela é restrita a determinados grupos étnicos.

Tinha pedis é chamada também de pé-de-atleta. Facilitada pelo acúmulo de umidade.

Tinha ungueal: é mais na parte distal (Atenção, na candida começa na parte proximal).

A unha perde o brilho, esbranquiça, levanta-se do leito ungueal e começa a ficar friável (a queratina vai desintegrando).

T. cruris é muito semelhante ao intertrigo causado pela candida. Clinicamente é difícil distinguir: placas avermelhadas, bilaterais, ppmente no sexo masculino que acumula umidade.

Dermatofitose ou simplesmente ID – lesões que acompanham dermatofitoses e que aparecem na face e nos dedos. Corresponde a uma reação alérgica a distância a antígenos fúngicos, mas as lesões são estéreis. O idv tem uma dermatofitose.