



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO



LE INFEZIONI FUNGINE: UN PROBLEMA EMERGENTE DI SANITÀ PUBBLICA, DALLA EZIOLOGIA ALLA TERAPIA

SHORT MASTER

Prof. Gustavo Giusiano

Direttore Dpto. Micologia - Instituto de Medicina Regional - CONICET
Microbiología e Inmunología. Facultad de Medicina
Universidad Nacional del Nordeste – Argentina
gustavogiusiano@yahoo.com.ar – gusianogustavo@gmail.com



**micosi sottocutanee
nell'uomo:**

dalla diagnosi al trattamento

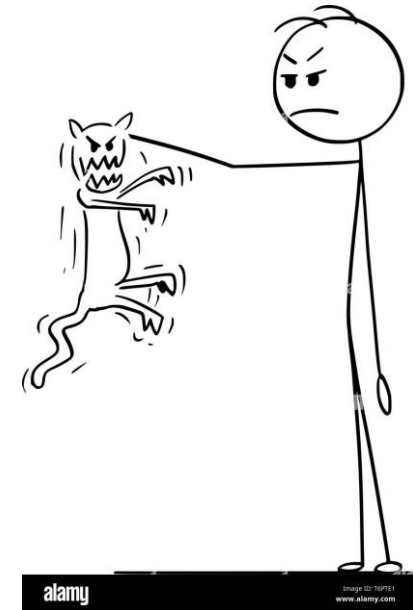
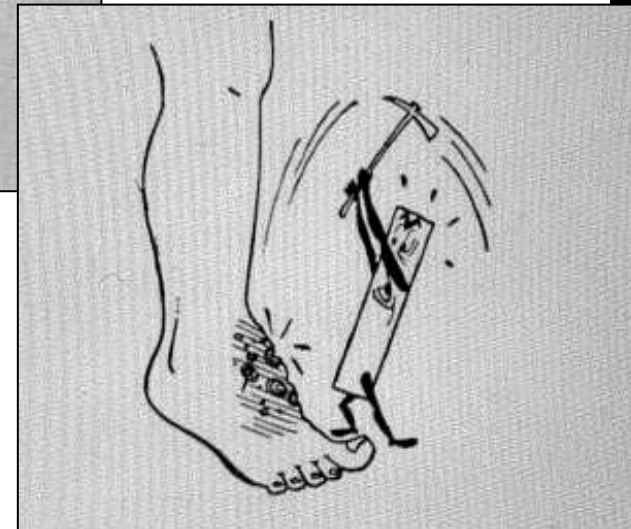
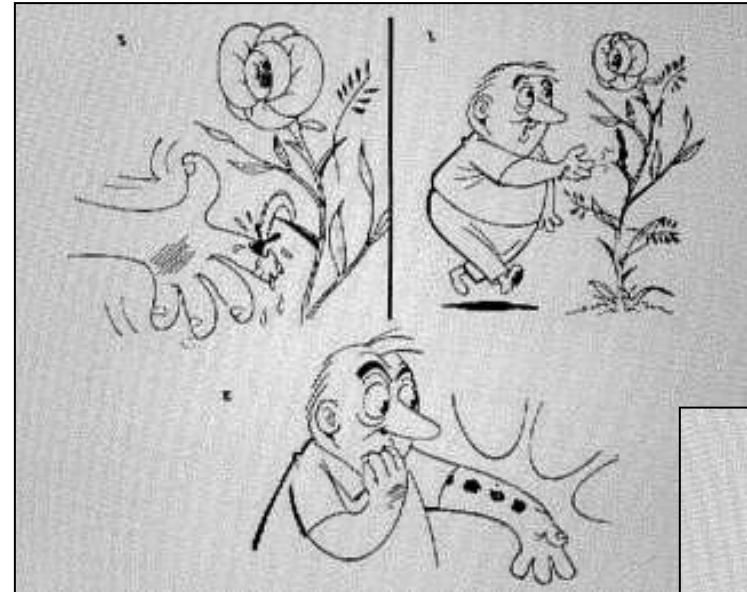
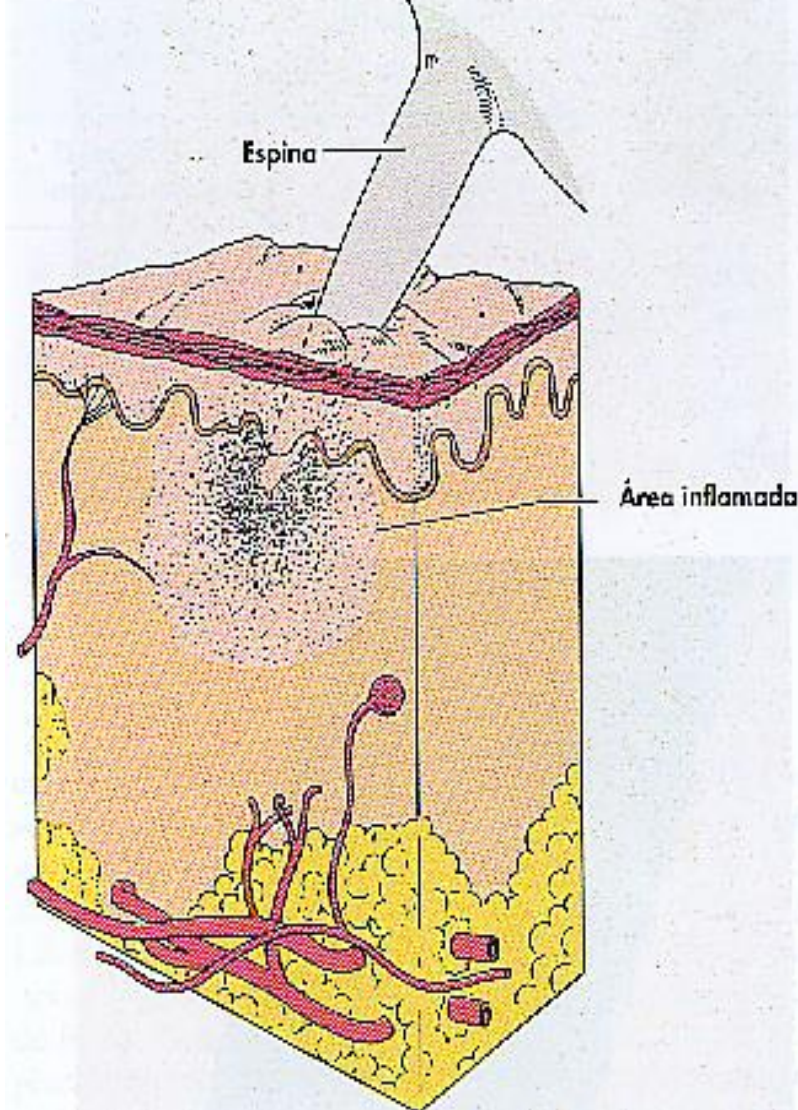


MICOSI SOTTOCUTANEE

- Gruppo eterogeneo di funghi a basso potere patogeno
- Funghi saprofiti: suolo, piante
- Alcuni animali selvatici serbatoi

Meccanismi di infezione:

Inoculazione traumatica
Microtraumatismi

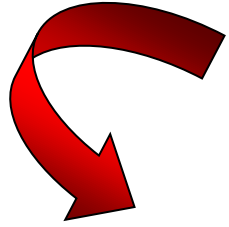


Lesioni nelle zone esposte del corpo e vicine al punto di inoculazione: ppalmente arti superiori e inferiori.

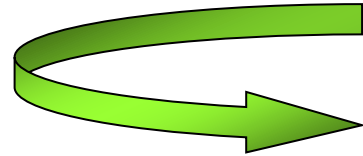
micosi sottocutaneae / micosi da impianto

MICOSI SOTTOCUTANEA

Micosi limitate al tessuto cellulare sottocutaneo
La sua diffusione è rara.

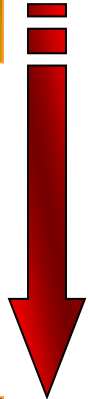


- **Il fungo inizialmente invade gli strati più profondi del derma, del tessuto sottocutaneo e può influenzare l'osso.**



Il decorso della malattia è
cronico e insidioso.

Le lesioni si estendono all'epidermide, manifestandosi clinicamente
come lesioni sulla superficie della pelle.



- Sporotricosi
- Cromomicosi
- Micetomi
- Lobomicosi
- Entomoftoromicosis

FUNGAL DISEASE AWARENESS WEEK

SEPTEMBER 19-23, 2022

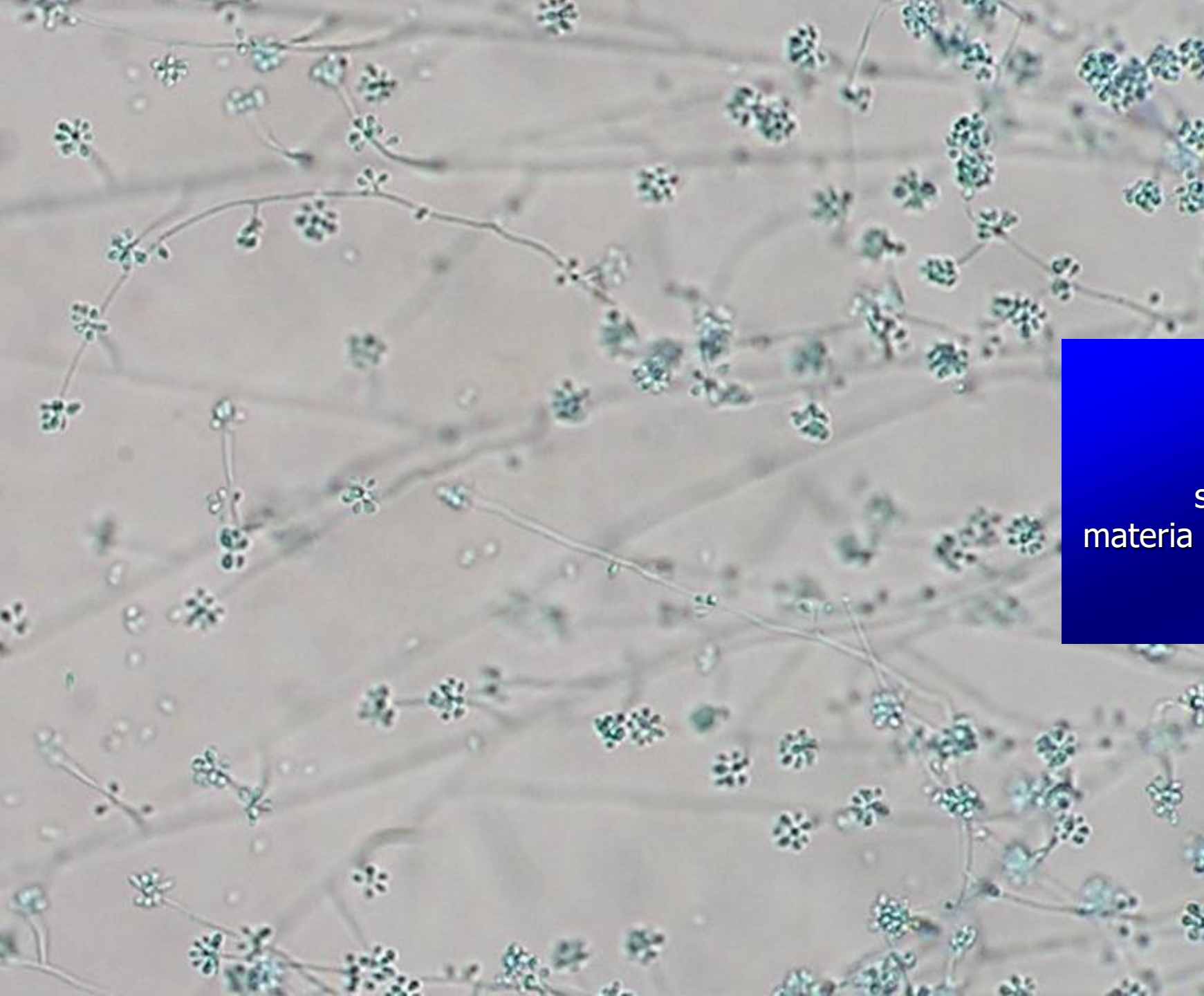


www.cdc.gov/fungal

Sporotricosi



**serious emerging
zoonotic disease**



Sporothrix

(ordine Ophiostomatales)

Agente: ***Sporothrix* spp.**

Termodimorfo

Saprofita de
suolo, piante (piante spinose),
materia organica, materia in decomposizione,
ecc.

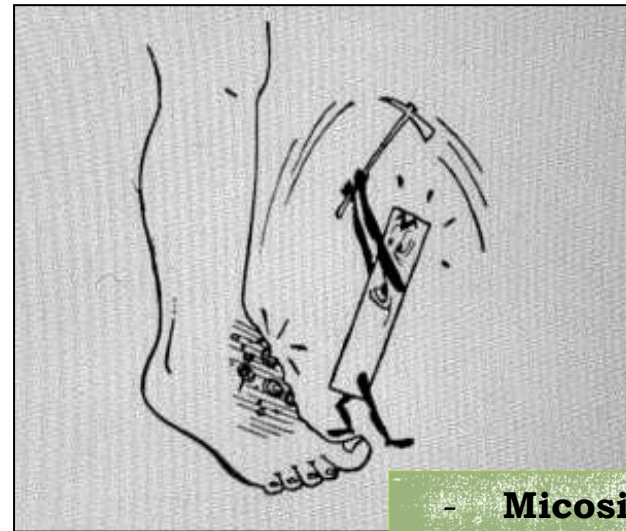
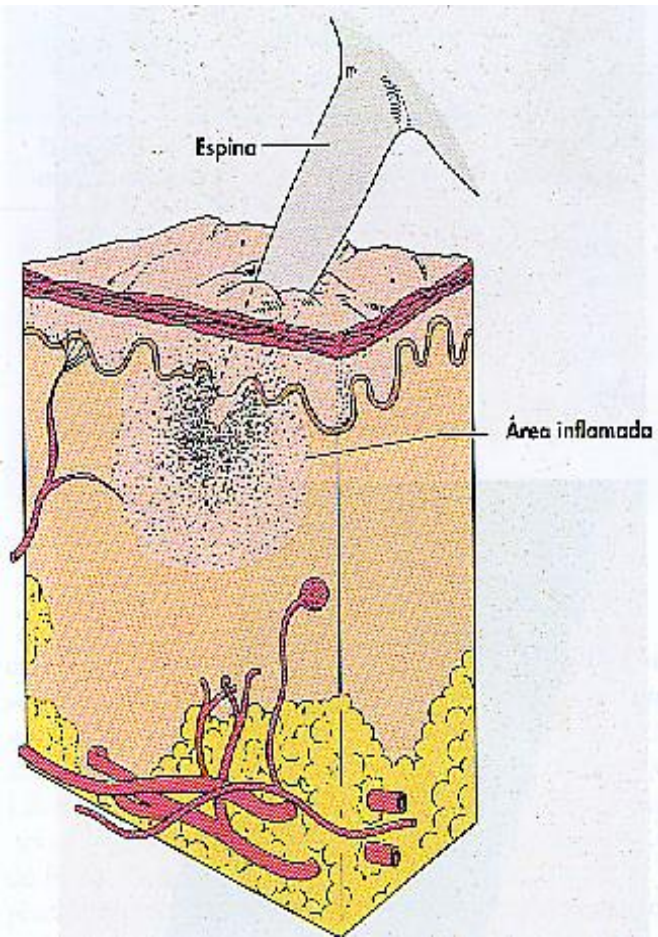
La sporotricosi si verifica in
tutto il mondo, con aree
iperendemiche in Brasile,
Cina e Sud Africa.



Via di trasmissione classica

Vía verde: *S. schenckii* y *S. globosa* Sono patogeni cosmopoliti che generalmente seguono una via di trasmissione ambientale attraverso l'inoculazione traumatico/microtrauma

- ❖ **Comune nelle aree esposte del corpo**
- ❖ **Umano: mani - braccia, piedi e gambe**
- ❖ **Animali: zampe, muso, testa, ecc..**

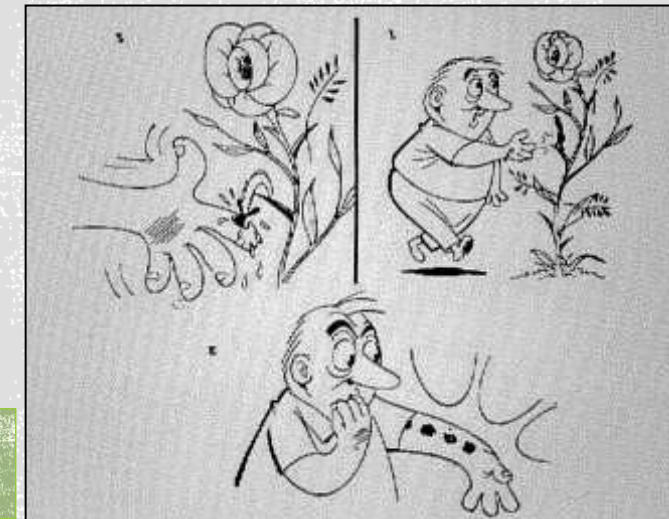


- **Micosi accidentale nell'uomo**
- **carattere occupazionale**

Tipi di trasmissione in *Sporothrix*

La sporotricosi è principalmente un **Micosi di impianto**

trauma alla cute e al tessuto sottocutaneo, genera l'introduzione di propaguli *Sporothrix*



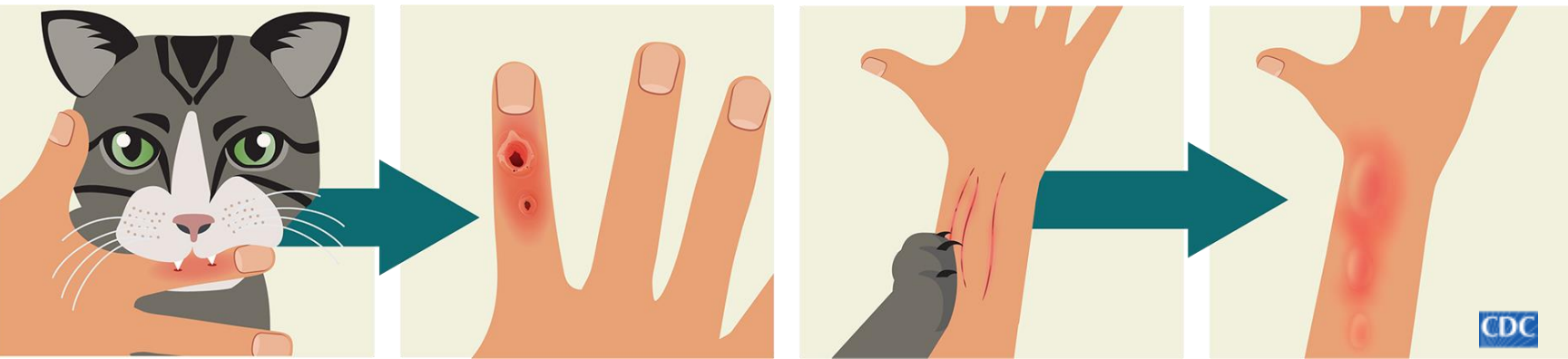
Trasmissione zoonotica

I gatti sono il principale ospite animale e vettore di infezione per altri gatti, cani e umani.

Trasmissione per graffi, morsi o contatto con fluidi da gatti infetti

*I gatti sono **altamente suscettibili** alle infezioni, presentano lesioni cutanee con un **alto carico fungino** e possono essere una **fonte di infezione** per l'uomo e altri animali a stretto contatto con loro.*

❖ **Animali: Gatti, cani, armadilli, cavalli e altri.**



Tipi di trasmissione in Sporothrix

La sporotricosi è principalmente un Micosi di impianto

trauma alla cute e al tessuto sottocutaneo, genera l'introduzione di propaguli Sporothrix



Forme cliniche nell'uomo

CUTANEO

- **Linfocutanea**
 - Sindrome linfangitico-nodulare (60-55%)
- **Fissa** (25%)
- **Diffusa** (5%)

EXTRACUTANEO

- **Osteoarticolare**
- **Polmonare**
- **Diffusa**

Negli immunocompromessi, l'inalazione di *Sporothrix* conidia può provocare forme extracutanee di questa micosi.

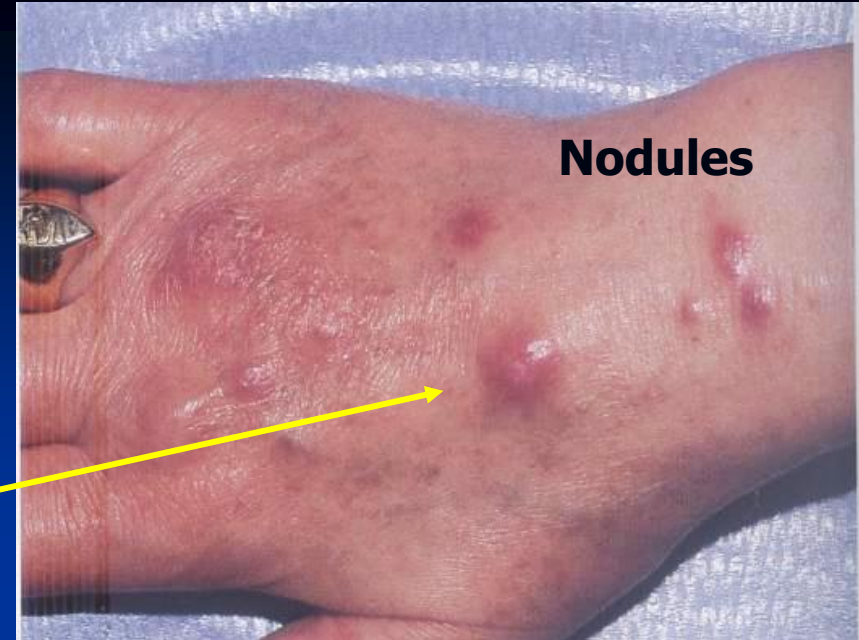


Le forme immunoreattive e oculari sono frequentemente associate a infezioni da *S. brasiliensis*

Linfocutanea

Linfangite - adenopatia

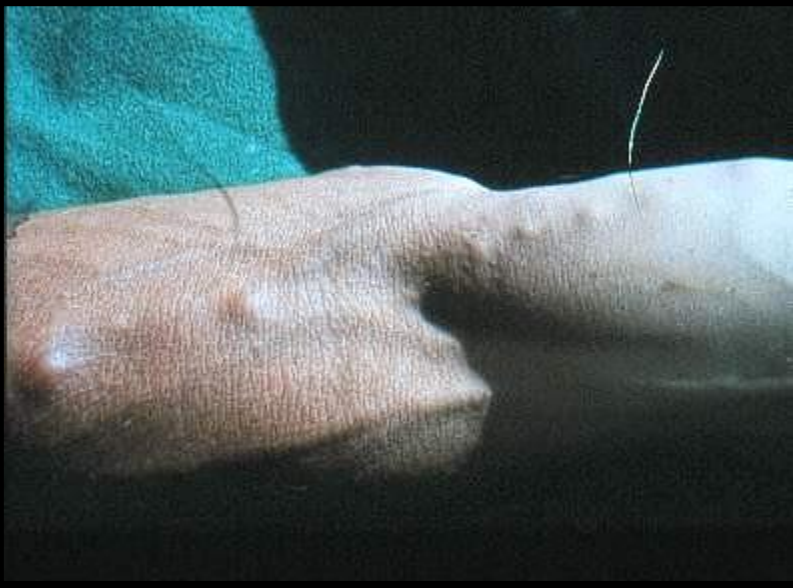
Le lesioni cutanee si sviluppano nel sito di inoculazione e la diffusione locale attraverso i vasi linfatici si verifica durante le prime due o tre settimane di infezione.



Sindrome linfangitica nodulare

I noduli possono ulcerare (ulcera indolore con bordi rialzati)

Con frequente tendenza alle cicatrici



Inoculazione traumatica

15 giorni

Nodulo - ulcerazione

Il nodulo tende all'ulcerazione e alla necrosi

15 giorni

sindrome linfangitica

noduli lungo la via linfatica

Paziente che era stato ferito da un vegetale durante la raccolta del cotone.

Dopo 15 giorni:

infiammazione nella zona in cui sei stato ferito (Area d'inoculazione)



Dopo altri 15 giorni, si osservano una serie di lesioni linfangitiche nel braccio, alcune delle quali sotto forma di noduli.



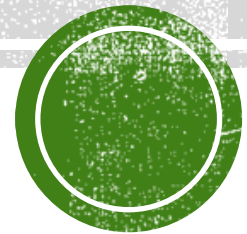






La sporotricosi cutanea è frequentemente osservata nei gatti e nei cavalli e i gatti infetti possono anche svolgere un ruolo nella trasmissione zoonotica dell'infezione.

Quindi..., la malattia è un pericolo importante e vicino per i veterinari.



Veterinario, che è stato graffiato dal gatto



Dr. I. Maldonado





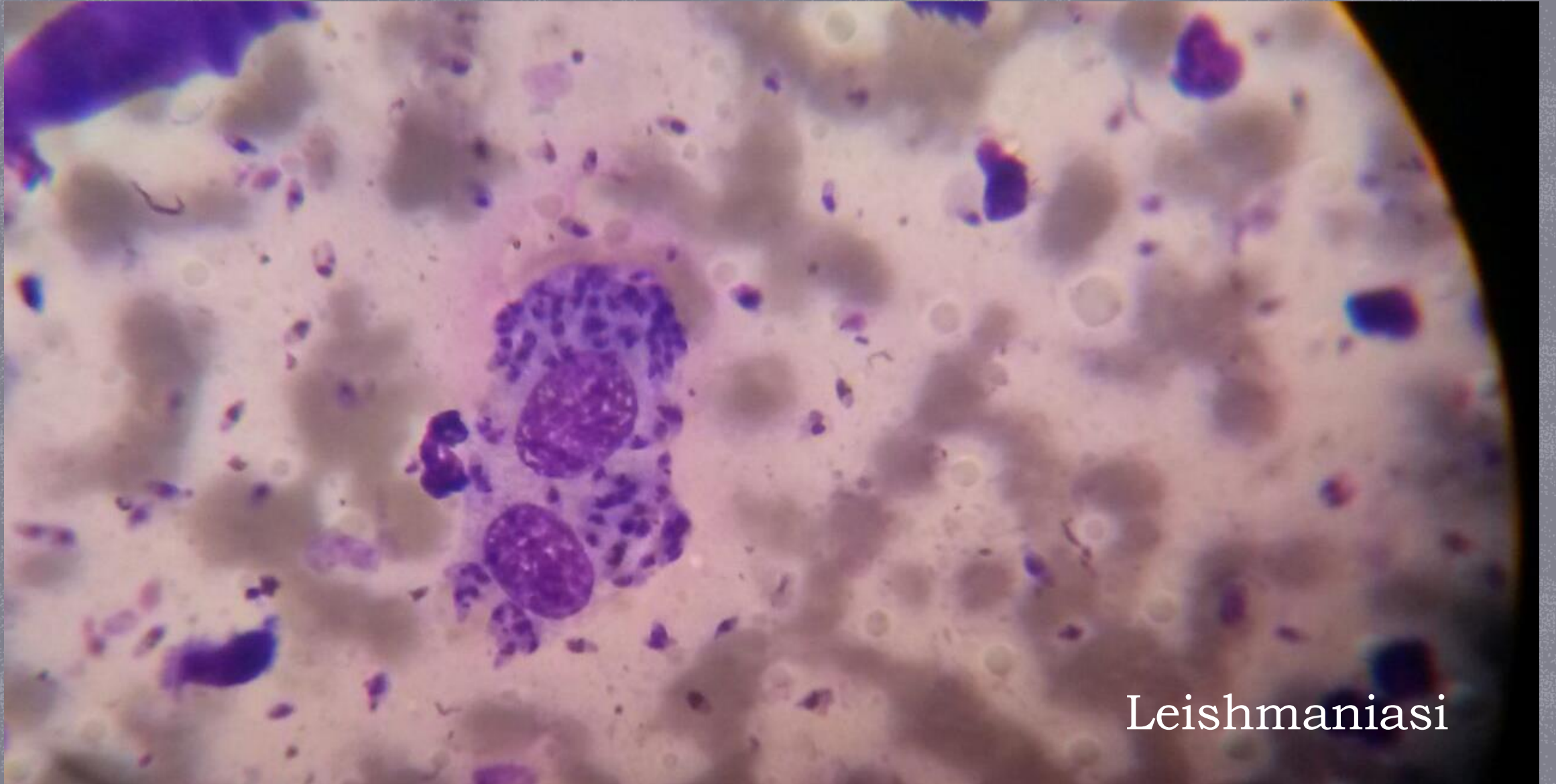
Ragazza di 14-15 anni

The skin form of the disease is the most common and sometimes has been associated with cat scratches.









Leishmaniasi

Sporothrix comprises a diversity of saprophytic organisms (53 species) that are widely distributed in nature

Pathogenic clade:

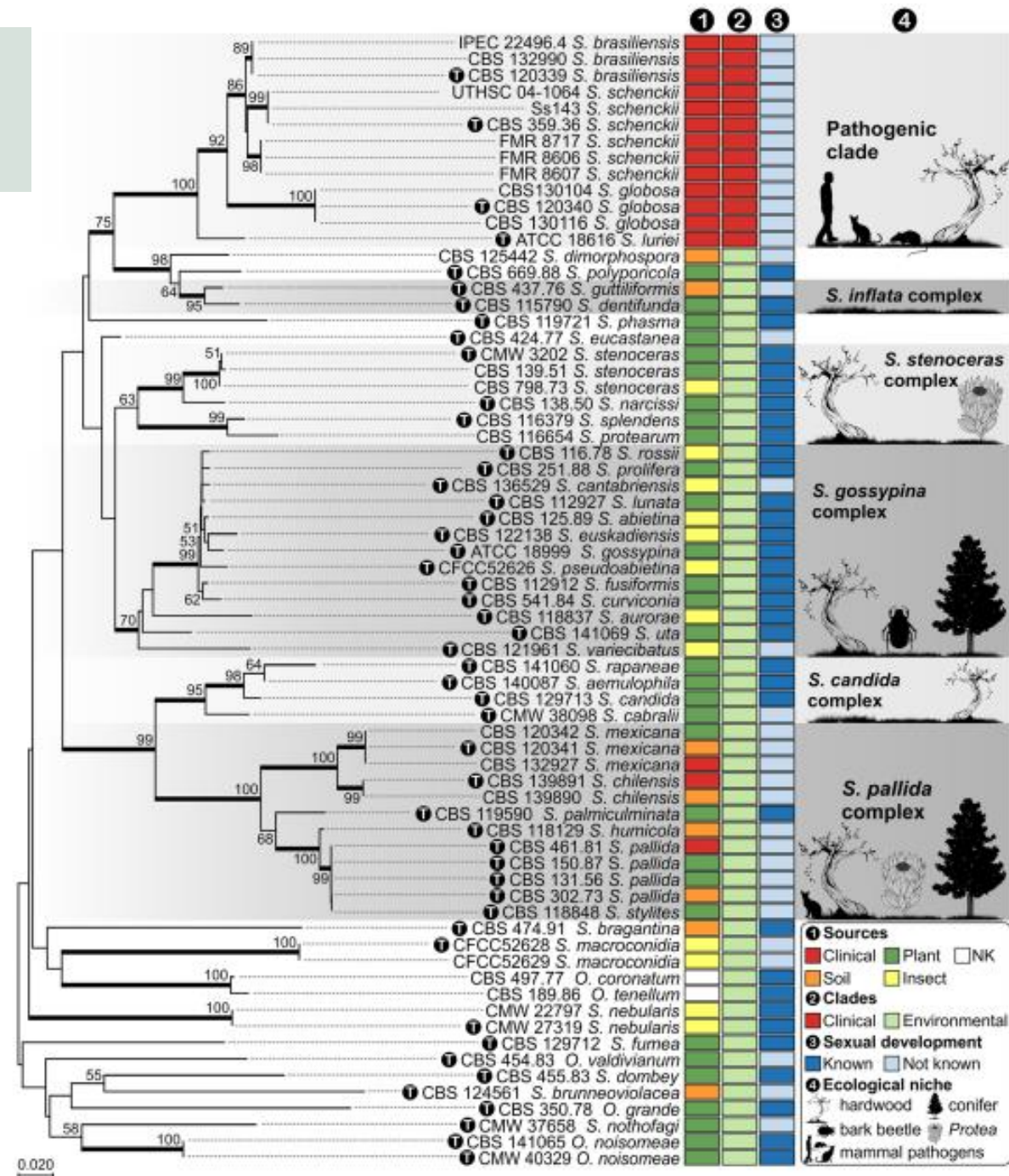
The classical agent *Sporothrix schenckii* now comprises several molecular siblings nested in a clinical clade with *S. brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. luriei* remote from

environmental clades that included *S. chilensis*, *S. pallida*, and *S. mexicana* causing occasional infections in mammals

S. brasiliensis is related to atypical and more severe clinical manifestations


Phylogenetic relationships between members of clinical and environmental relevance in *Sporothrix*, based on calmodulin sequences (exon 3–5).

Origin (clinic, plants, soil, insects, etc.), genetic clades/species complexes, sexual development and ecological niche in *Sporothrix* and related species are presented

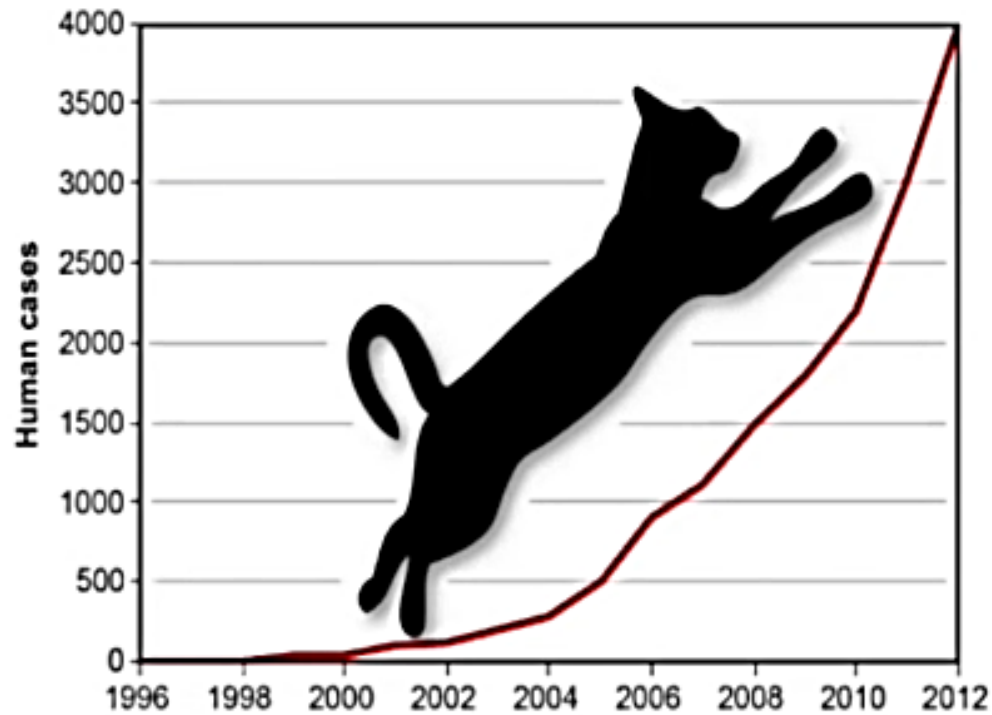


Gli agenti zoonotici possono causare epidemie estese con trasmissione diretta e/o indiretta

Le **epidemie** di solito si verificano a seguito della **trasmissione animale-animale** o **animale-uomo** in una via alternativa.



Le infezioni trasmesse attraverso vettori animali spesso si trasformano in focolai o epidemie.



Sporotrichosis cases diagnosed in FIOCRUZ-RJ between 1998 and 2012

human cases	4,000
feline cases	3,800
canine cases	120

the current outbreak of feline sporotrichosis caused by *S. brasiliensis* in Brazil has risen to epidemic status, creating a public health emergency of international concern

- During 1998–2004, **more than 750 human cases and 1500 feline cases** of sporotrichosis were diagnosed by National Institute of Infectious Diseases/Fiocruz, Rio de Janeiro (Brazil)
- From 2005 to 2011, the total of cats assisted was **2301**.
- By 2011, **>4100 human cases and >3800 feline cases** had been diagnosed at this research institute, making this **the largest CTS outbreak ever reported**
- By 2014, **>200 canine cases** had also been identified

Barros et al *Epidemiol Infect* 2008
 Queiroz-Telles et al *Lancet Infect Dis* 2017

Feline sporotrichosis

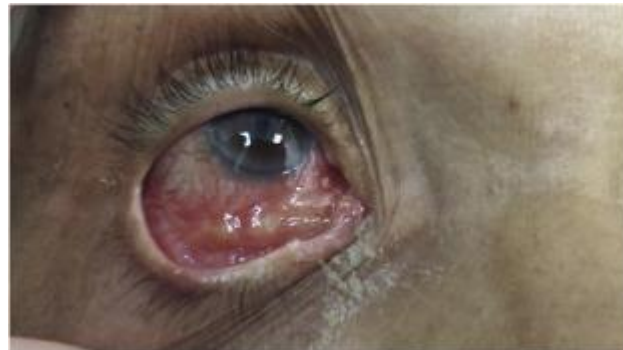
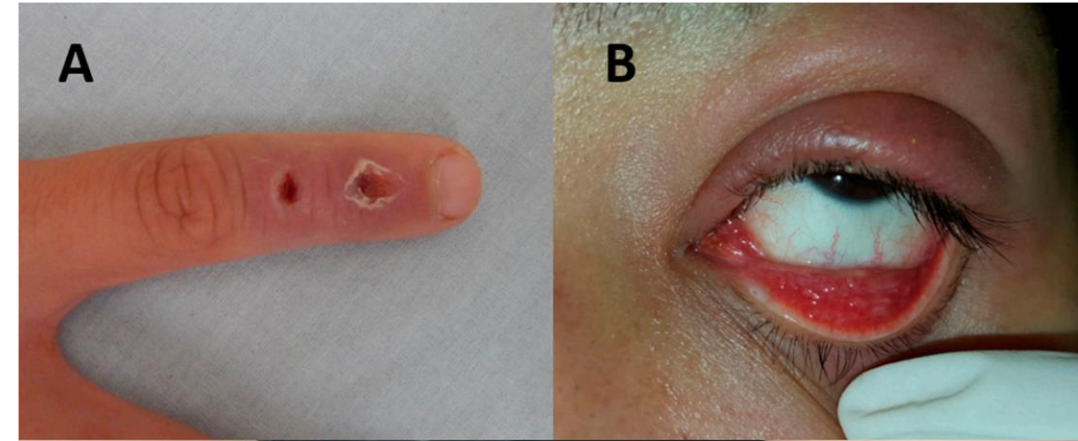
Sporotrichosis by *S. brasiliensis*, has emerged as a major fungal pathogen and is characterized by **more severe and atypical infections**



Ulcerative tumour-like lesion on an infected cat;

Sporotricosi umana

- lesioni cutanee o linfocutanee, tra cui papule, noduli e ulcere
- 10 dei 45 casi di sporotricosi causata da *S. brasiliensis*, hanno coinvolto una **reazione di ipersensibilità**: Eritema nodoso e multiforme, artralgia, mialgia e artrite (Simile alle reazioni dermatofitidi)
- **Coinvolgimento oculare**. Le infezioni oftalmiche possono verificarsi quando le secrezioni di un gatto infetto contattano la congiuntiva di una persona.
 - congiuntivite acuta e cronica, dacriocistite e sindrome di Parinaud, anche se infezioni cutanee delle palpebre e altri oculari



Diagnosi

- Campioni



Esame diretto



Coltura

- ❖ puntura del nodulo
- ❖ essudati (quando ulcerano)
- ❖ biopsie

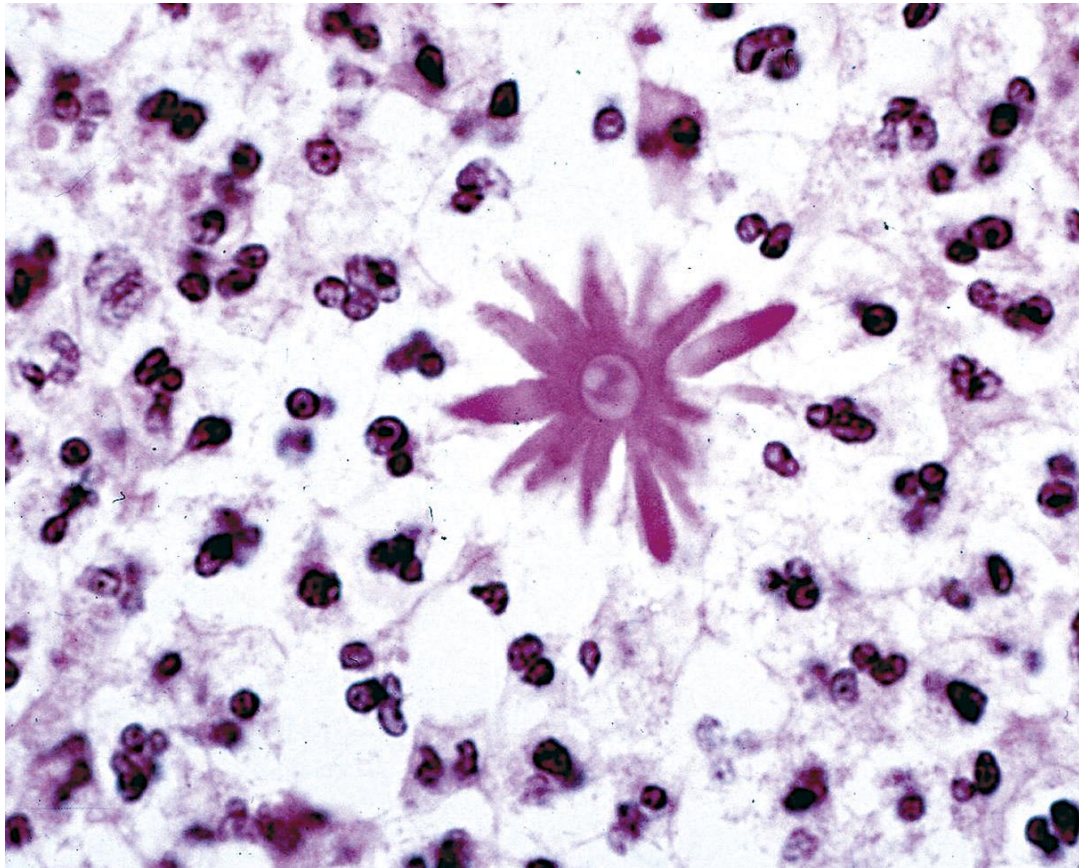


Riconoscimento

campione clinico

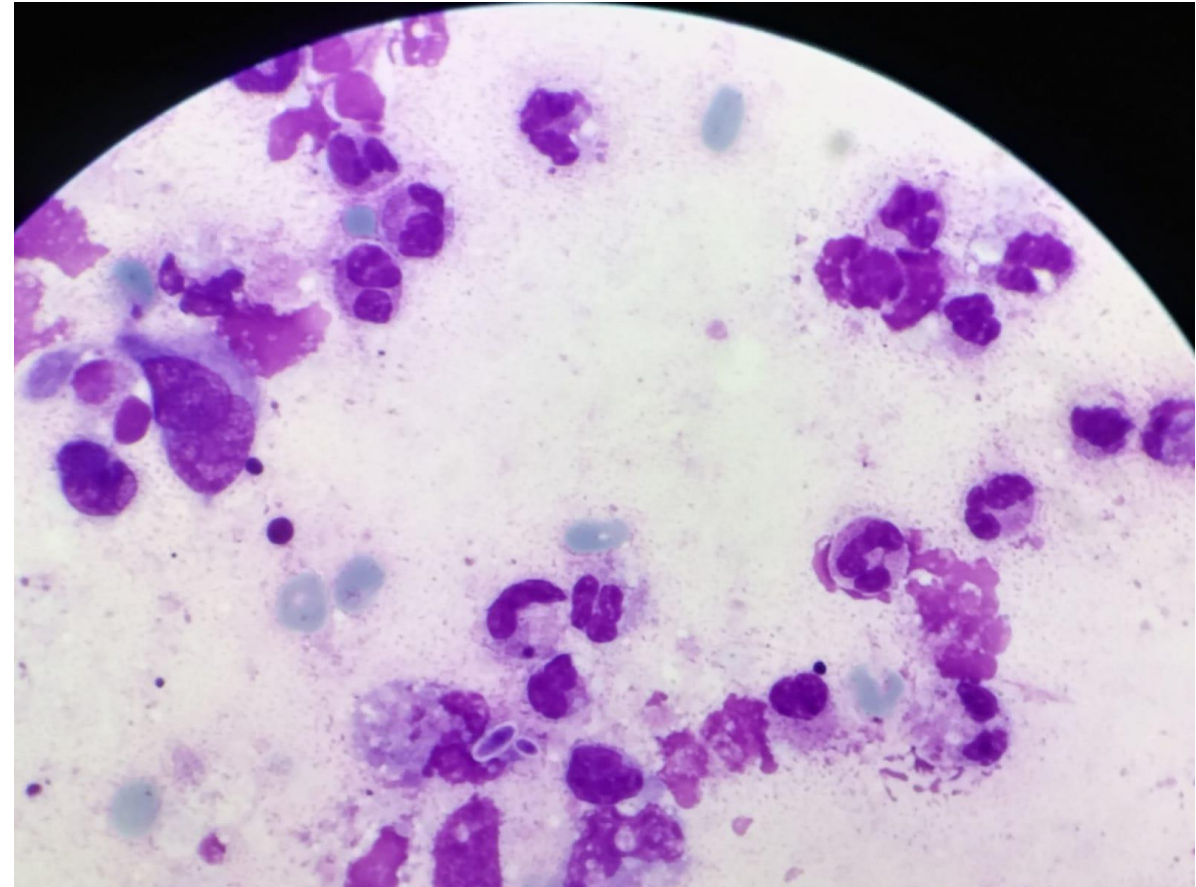
L'agente è raramente osservato all'esame microscopico diretto

Splendore-Hoepli fenomeno (Corpuscoli asteroidi)



Splendore-Hoepli fenomeno è la formazione in vivo di materiale intensamente eosinofilo (Configurazioni radiate, a forma di stella, asteroidi o clave) intorno al microrganismo

Il materiale di reazione Splendore-Hoepli comprende il complesso antigene-anticorpo, i detriti tissutali e la fibrina



In generale è **negativo**.

Si possono osservare lieviti in gemmazione, globulari o fusiformi – a "forma di sigaro« (1 – 3 microns)





Riconoscimento

dalla cultura

T° : 25-28°C

TERMODIMORFICO

Fase parassitaria

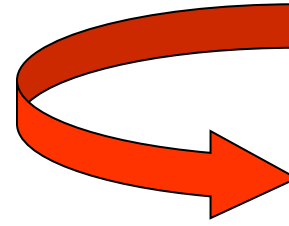
unicellulare



❖ 37°C: Colonia dall'aspetto umido, ruvida, membranosa, senza micelio aereo. Dal bianco al nero.

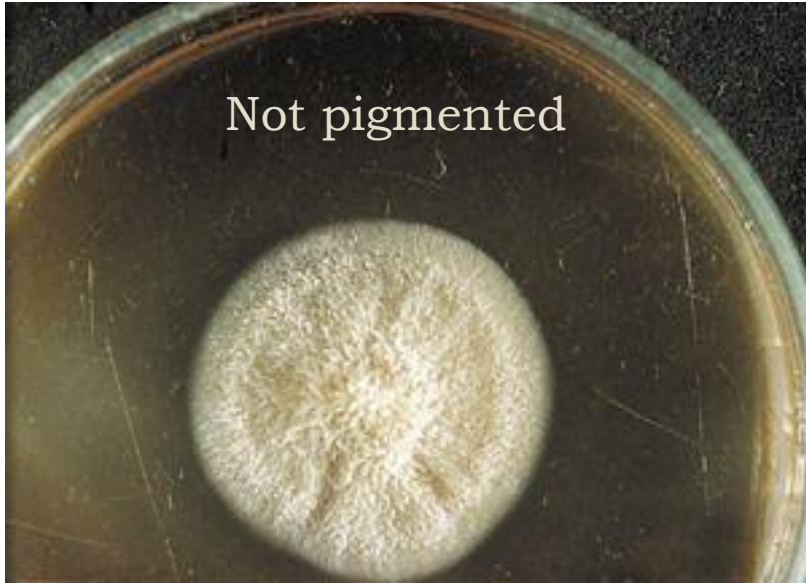
TERMODIMORFICO

T°: 35-37°C

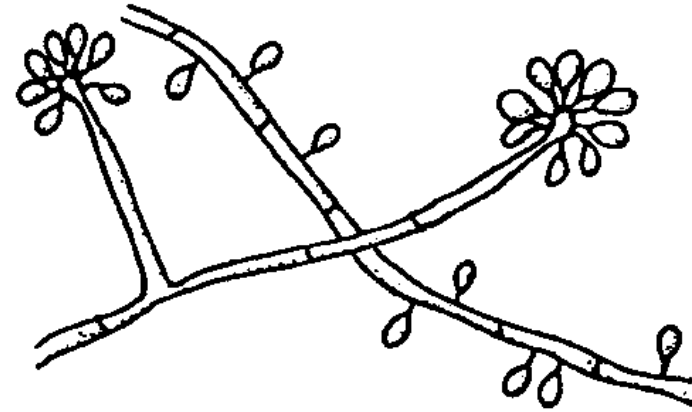
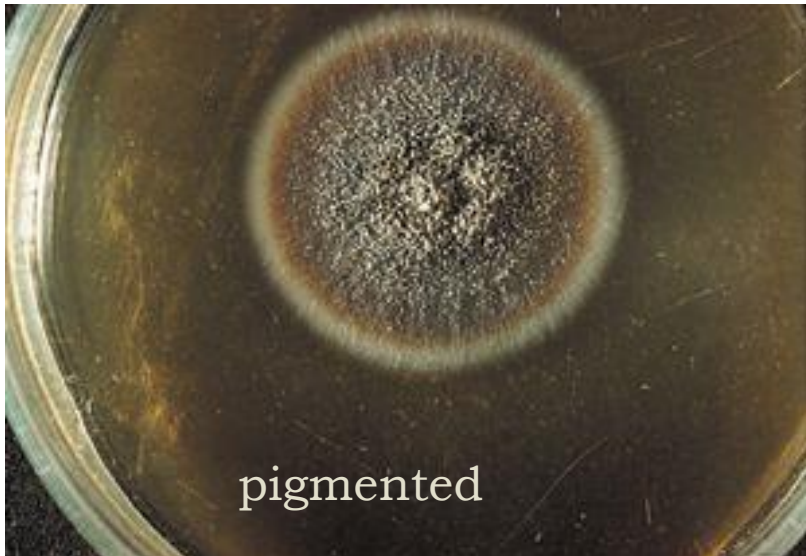


**Fase filamentosa
(saprofita)**

pluricellulare



Ife settate fini, con conidi piriformi o ovoidi (2-6 Micron)
disposti a "forma di bouquet"

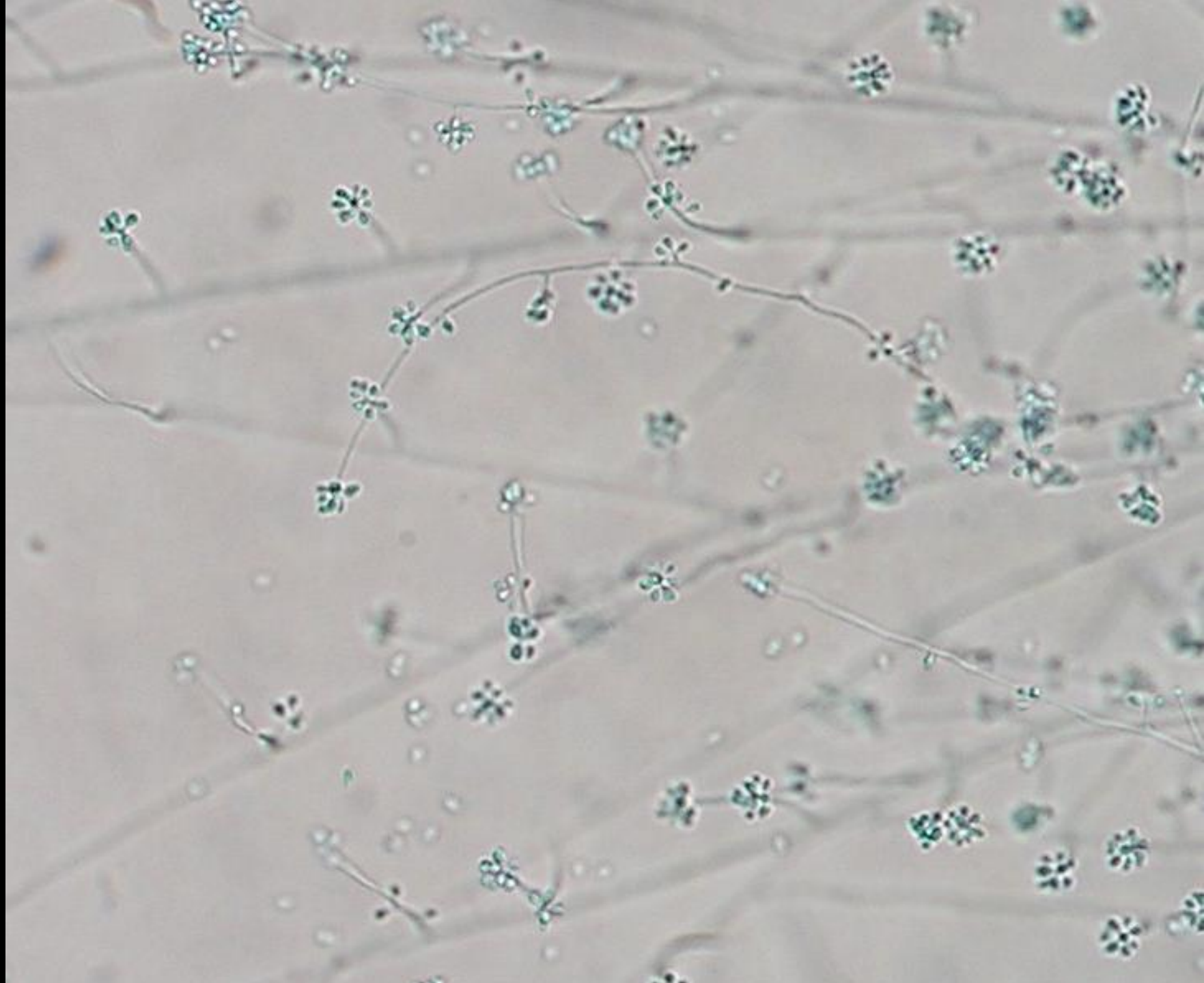


❖ 37°C: Colonia dall'aspetto umido, ruvida, membranosa, senza micelio aereo. Dal bianco al nero.

❖ CULTURE

25 - 28°C

Ife settate fini, con
conidi piriformi o
ovoidi (2-6 Micron)
disposti a "forma di
bouquet"





conidi piriformi o ovoidi (2-6 Micron) disposti a "forma di bouquet"



Sporothrix – fungo dimorfo

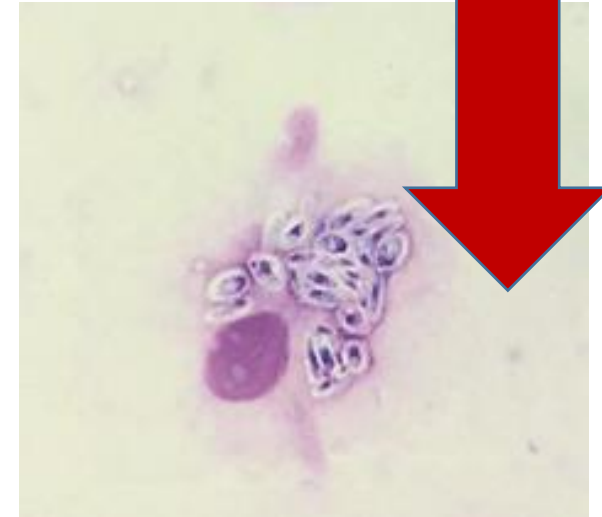
Fase saprofita T° : 25-28°C

T°: 35-37°C **Fase parassitaria**

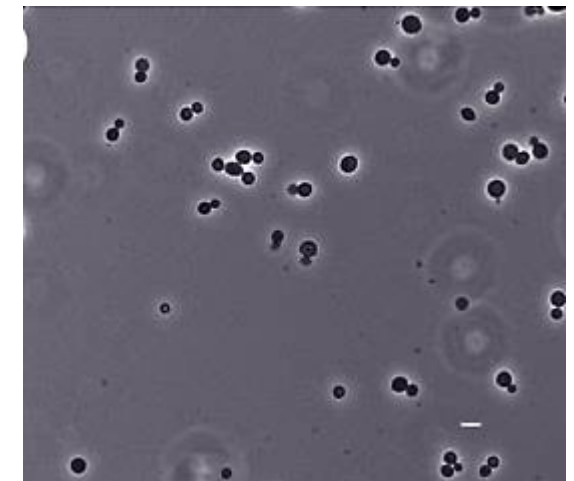
ambiente

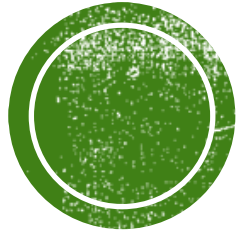
campione clinico

In generale - negativo



coltura

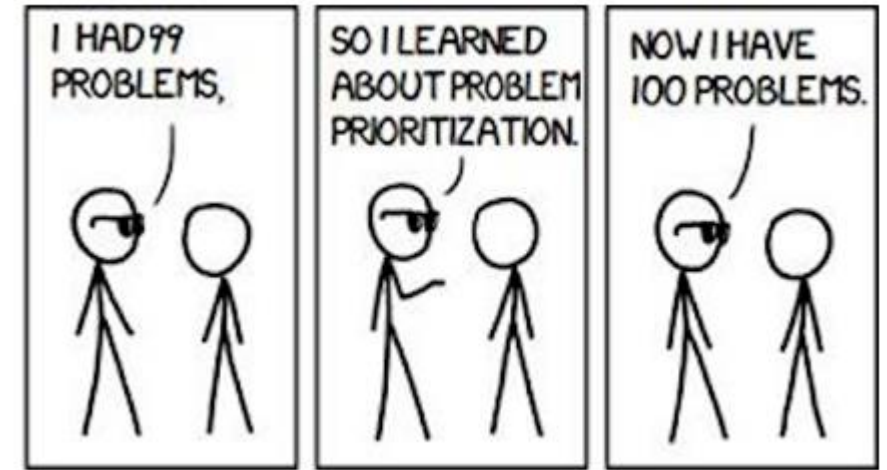




Il rilevamento di *S. brasiliensis* nell'uomo, negli animali e nell'ambiente dimostra il passaggio dalla trasmissione sapronotica a quella zoonotica e sottolinea l'importanza di un approccio One Health per combattere questo patogeno.

- **Educating the population about the risks:**
 - *Sporothrix* transmission
 - how to detect the disease in humans and animals
 - how to proceed in these cases
 - what to do with dead animals (animal sterilization)

Important, cremate the animal !!!!
Otherwise, the fungus returns to the soil carrying a very high fungal load that will later become a new source of infection.



- **Educating professionals** about the ecology and pathogenesis of the fungus, how to diagnose and treat.
- **Improving** early diagnosis, treatment, and prophylaxis and surveillance systems may facilitate rapid identification and control of future outbreaks
- **Developing campaigns** to prevent random abandoning of diseased animals and cadavers

Trattamento:

- **Soluzione satura di ioduro di potassio:** somministrazione orale, aumentando le dosi di 0,5 g/giorno da 3 a 5 g/giorno, Dopo i pasti con liquidi zuccherati.
- (10 g KI in 10 ml de H₂O distillato. 20 gocce equivalenti a 1 g)
- Iniziare con 10 gocce tre volte al giorno e poi aumentare gradualmente la dose a 60 gocce, deve essere somministrato a stomaco pieno e diluito in succo di frutta..
- Periodo di trattamento da 3 a 4 mesi. Efficace nelle forme cutanee non disseminate.
- **Effetti collaterali** lacrimazione, gastrite, scialorrea e lesioni cutanee.
 - Meno frequente: Nausea, vomito, rinite, faringotonsilliti, bronchite, eruzione cutanea, reazione acneiforme, edema laringeo, eritema nodoso)

Trattamento:

- ▶ **Termoterapia** raggiungere 42/45° C per 15-20 minuti due o tre volte al giorno. Impacchi caldi applicati direttamente alla regione Coadiuvante del trattamento con ioduro.
- ▶ Probabilmente, la sua efficacia è correlata alla termolabilità del fungo
- ▶ Consigliato in quei casi che hanno lesioni cutanee fisse o pazienti con controindicazione ai farmaci attualmente esistenti per il trattamento (gravidanza)

- ▶ **Itraconazolo** capsule orali, 200 mg/giorno per 6 mesi. Forme cutanee resistenti agli ioduri.



Micetomi

❑ MICETOMA

- ❑ Processo infiammatorio cronico, granulomatoso, suppurativo.
- ❑ Aspetto pseudotumorale.
- ❑ Deformazione
- ❑ Triade: **Aumento del volume - seni drenanti - granuli**
- ❑ Agenti: Batteri – Funghi

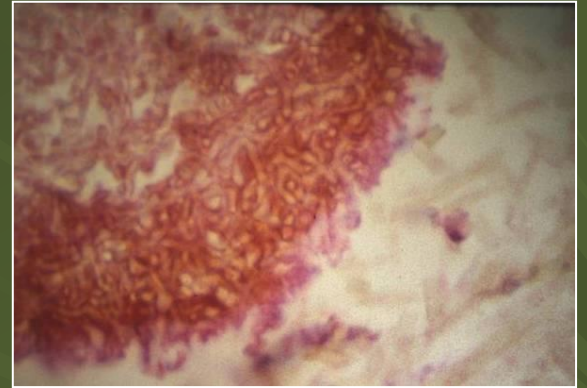
mice: funghi - *oidoma*: tumore

Micetomi

EUMICETOMI



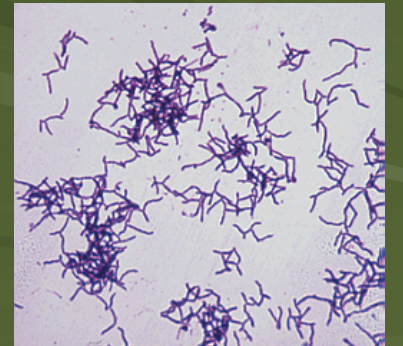
prodotto da funghi



ACTINOMICETOMI



*prodotto da
batteri filamentosi
(actinomicetali)*



Micetoma

infezione cronica della pelle e dei tessuti sottostanti con tendenza a colpire le ossa

- ▶ Tumore che fistolizza verso l'esterno
- ▶ Essudato sieroso o siero-purulento con granuli



Micetoma

infección crónica de la piel y tejidos subyacentes con tendencia a afectar los huesos

- ▶ Aumento del volume
- ▶ Deformazione della zona









Aspetto radiografico con coinvolgimento osseo





Principali agenti eziologici di
Eumicetomi

GRANULI NERI

- *Trematosphaeria grisea (Madurella grisea)*
- *Madurella mycetomatis*
- *Pyrenochaeta romeroi*
- *Leptosphaeria senegalensis*
- *Exophiala jeanselmei*
- *Exophiala werneckii*

GRANULI BIANCHI

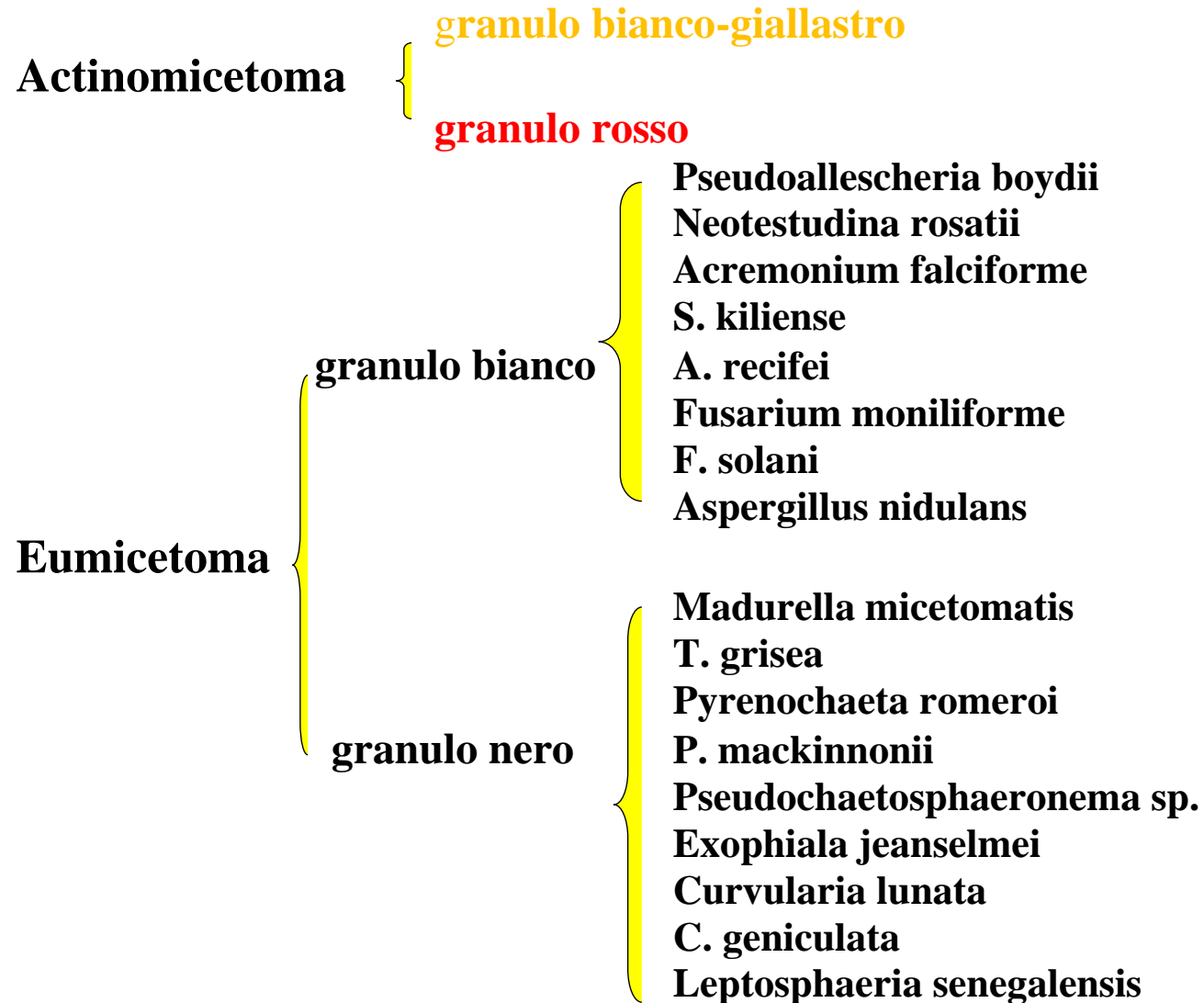
- *Scedosporium apiospermum*
- *Sarocladium kiliense*
- *Acremonium recifei*
- *Acremonium falciforme*
- *Fusarium moniliforme*
- *Fusarium solani*

Principali agenti eziologici di

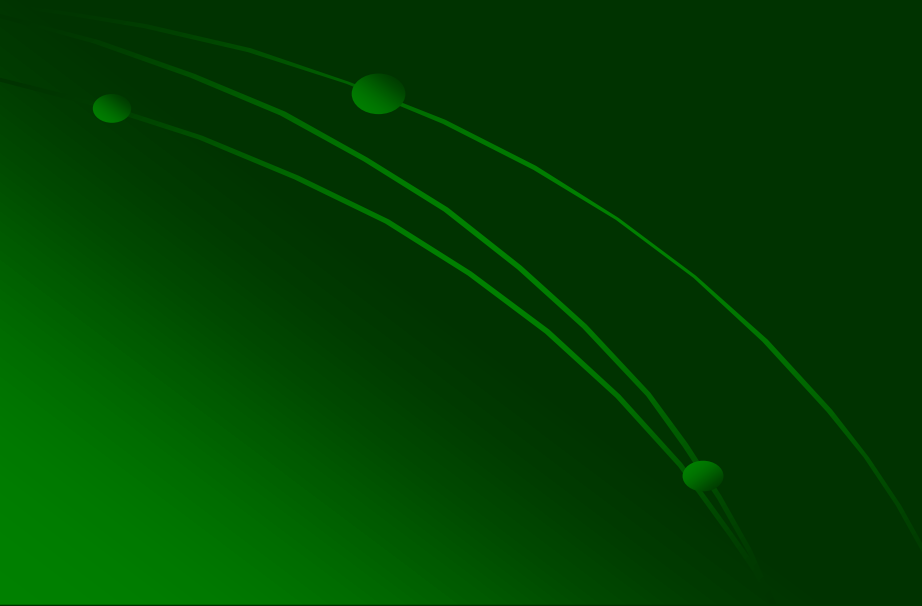
Actinomicetomi

- *Nocardia brasiliensis*
- *N. caviae*
- *N. asteroides*
- *Actinomadura madurae*
- *A. pelletieri*
- *Streptomyces somaliensis*

Agenti

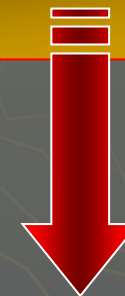


Metodologia per la diagnosi di laboratorio

- Prelievo
 - Esame diretto
 - Colorazioni
 - Coltura
- 

● prelievo

- ❖ Separazione dei granuli dai tessuti
- ❖ Biopsia



LAVAGGIO



PER PULIRE E RIMUOVERE I BATTERI

In tubo con acqua sterile, lasciare riposare
Sembrar en 4 agar caldo glucosado (Agar blando) (0,3% de agar)



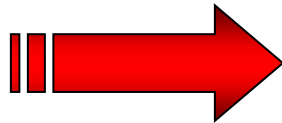


Granulo



Descrivere i granuli (Macroscopia) **Forma**
Misura
Colore
Consistenza

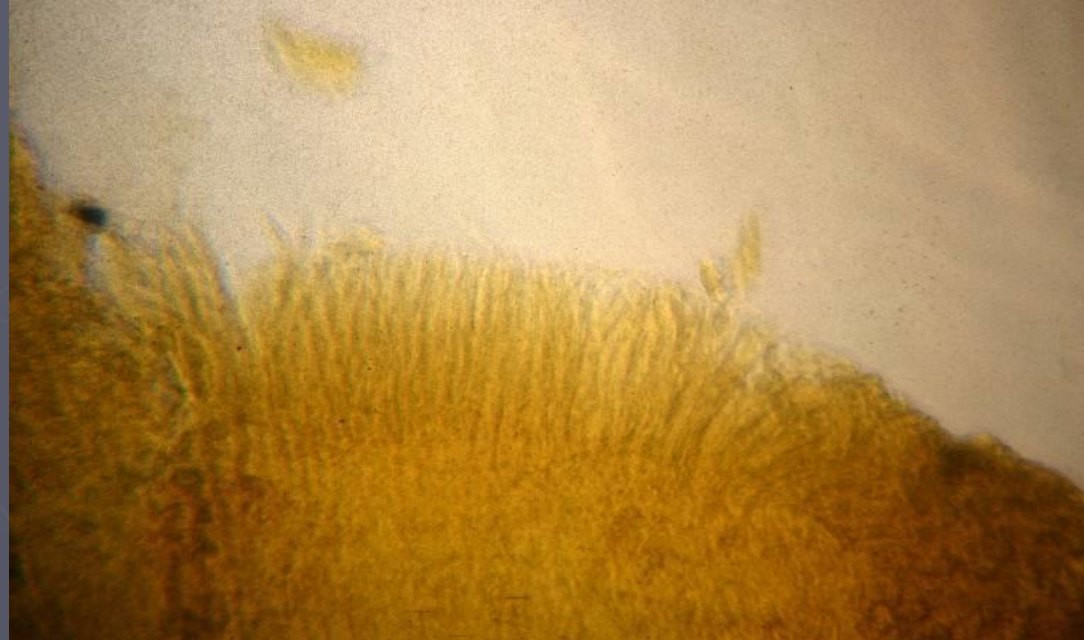
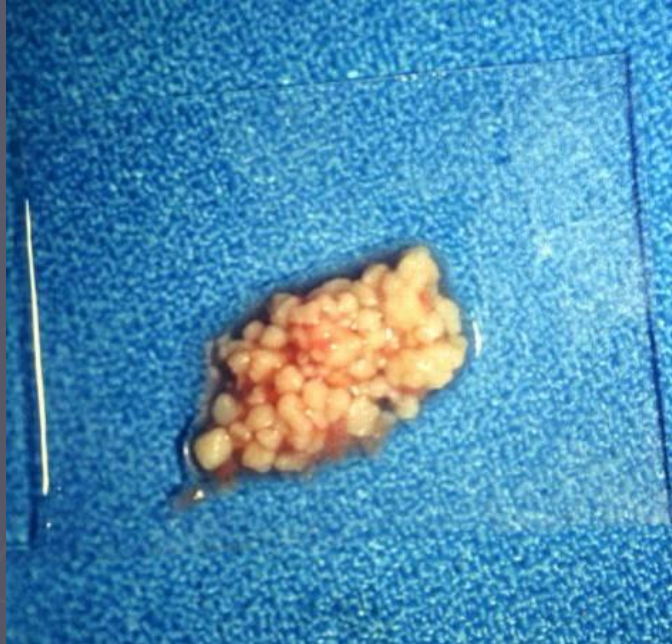
Microscopía



Fresco
Coloraciones

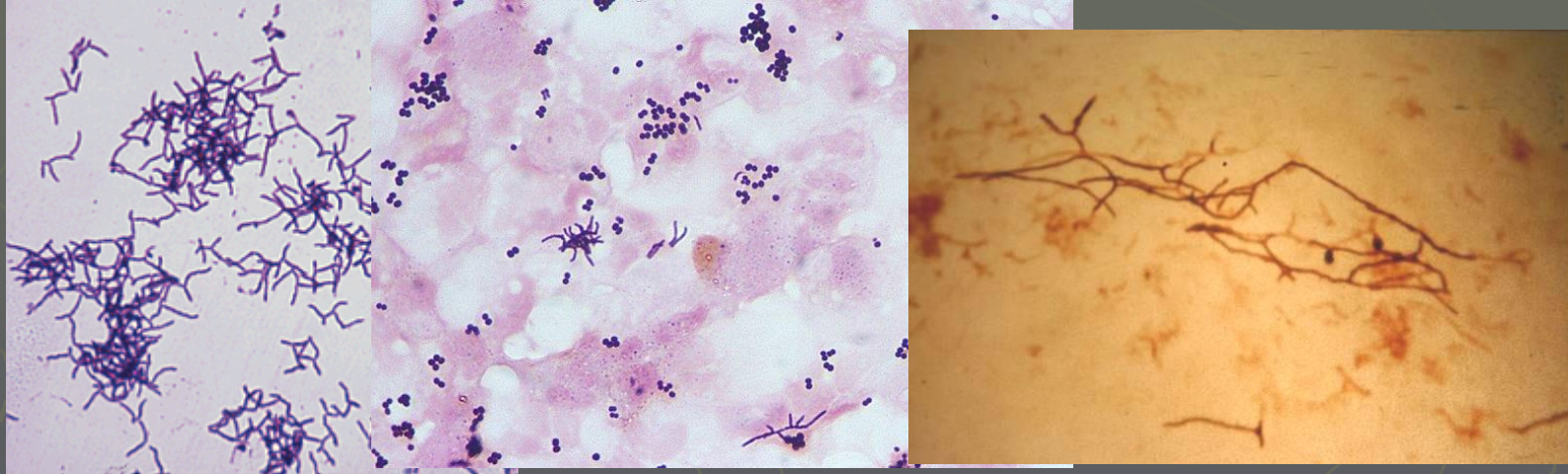
Giemsa
Gram
Kinyoun

Micetoma causato da *Actinomadura madurae*



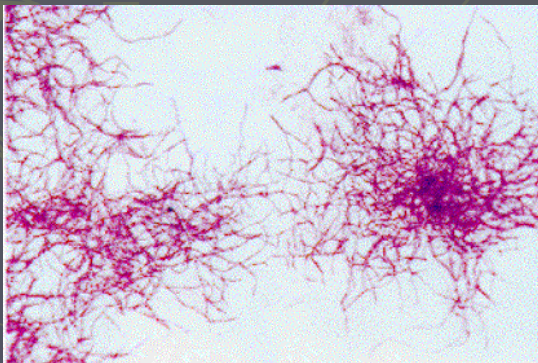
1.- **Batteri filamentosi Gram (+), No Acido-alcool Resistente, Segmenti coccoidi e bacillari**

❖ **Sospettare actinomiceti anaerobici**

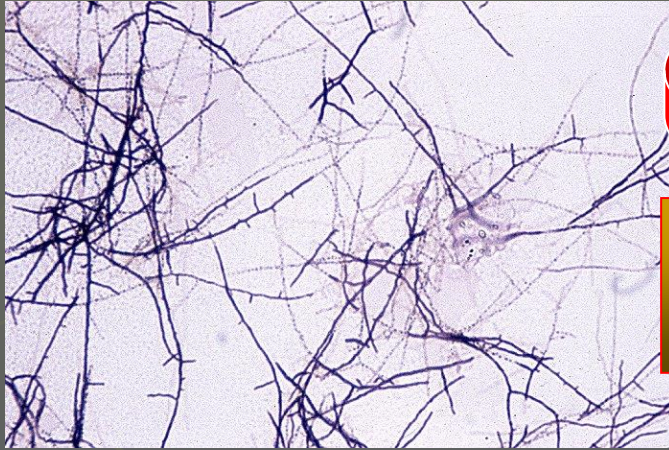


2.- **Batteri filamentosi Acido-alcool Resistente**

❖ **Sospettare *Nocardia***



3.- **Batteri filamentosi** lunghi, ramificati, non segmentati,
Gram (+) e NO alcool-acido Resistente



❖ Sospechar *Actinomadura*
(*Streptomyces*)

4.- **Cocci Gram (+) o Bacilli Gram (-)**

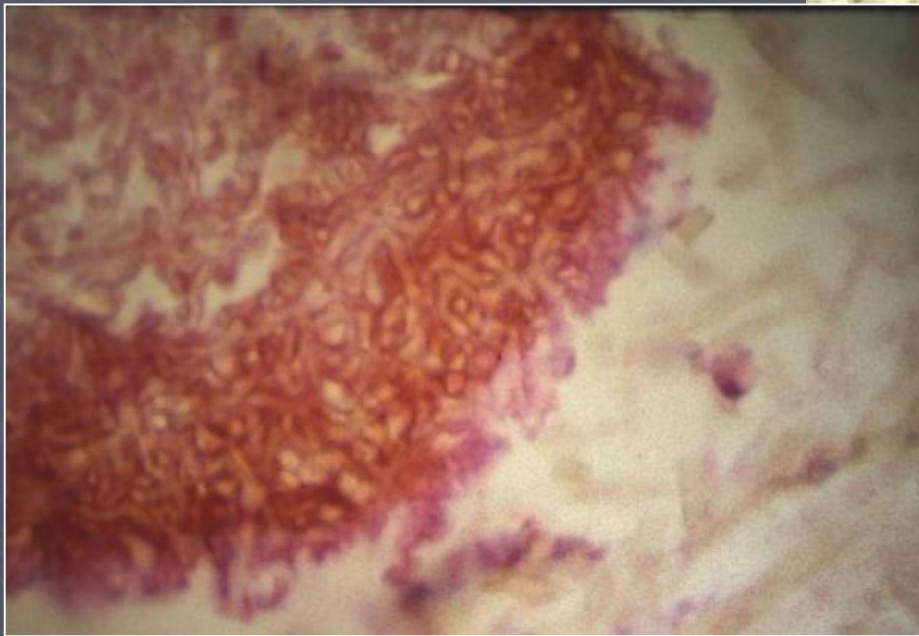
❖ Sospechar Botriomicosis
❖ *Staphylococcus* o *Pseudomona*

Eumicetoma

5.- Ife ialine o dematiaceae

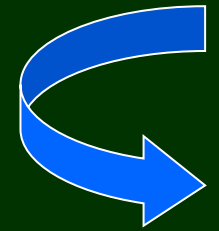


❖ Sospettare granuloma micotico



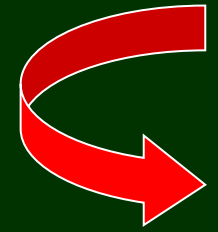
● Coltura

**Granulo
actinomicotico**



Sabouraud **senza** ATB
Agar sangue

**Granulo
eumicotico**



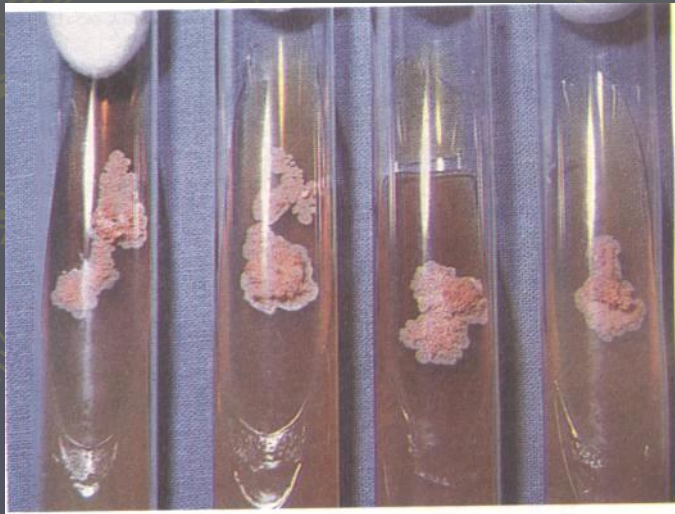
Terreno **con** ATB:
Sabouraud
PDA o patata carota

□ Incubazione

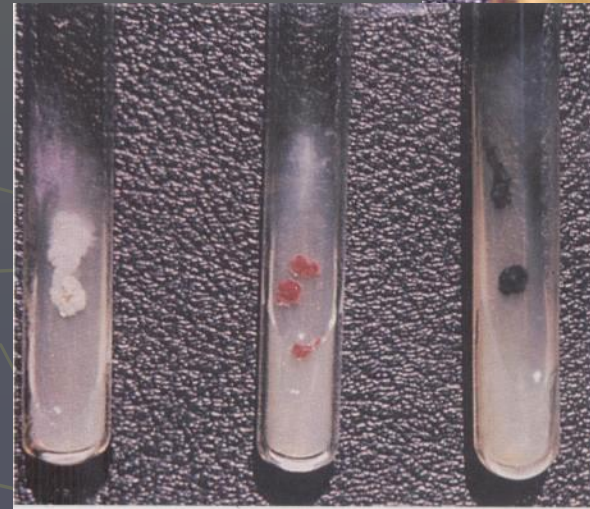
28°C e 37°C

7 Giorni ----- 30 Giorni

Coltura di granuli attinomicotici



Nocardia asteroides



A. madurae *A. pelletiri* *A. somaliensis*

A. madurae



Actinomycetoma

- *Nocardia brasiliensis* 80%
- *N. asteroides*
- *N. otitidis-caviarum*

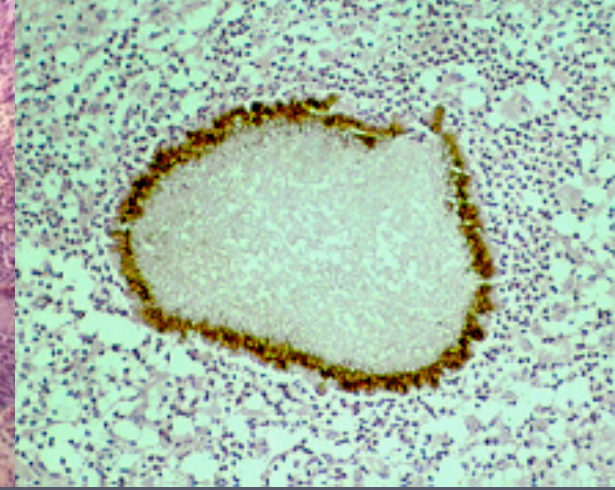
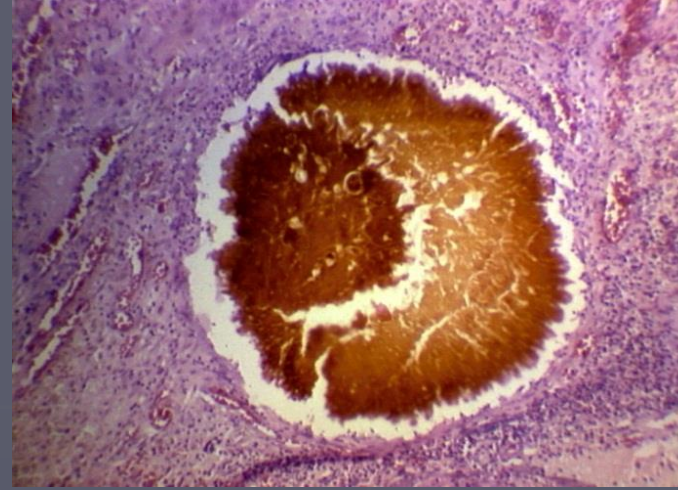
- *Actinomadura madurae* 10%
- *A. pelletieri*

- *Streptomyces somaliensis* 2%

GRANULO NERO

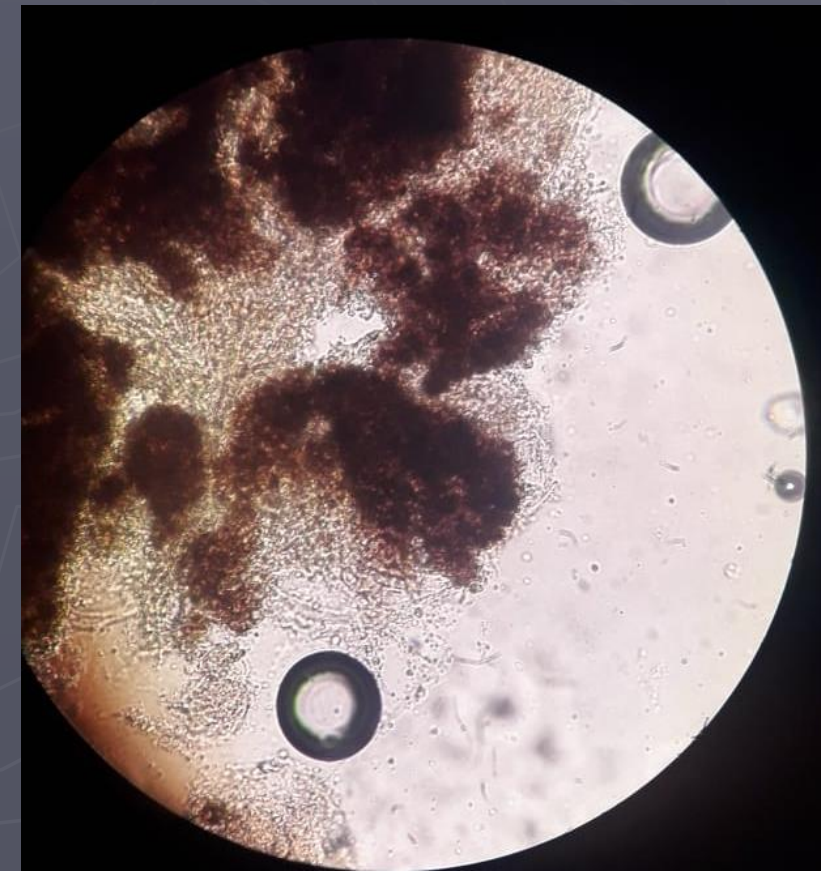
istologia

Madurella micetomatis



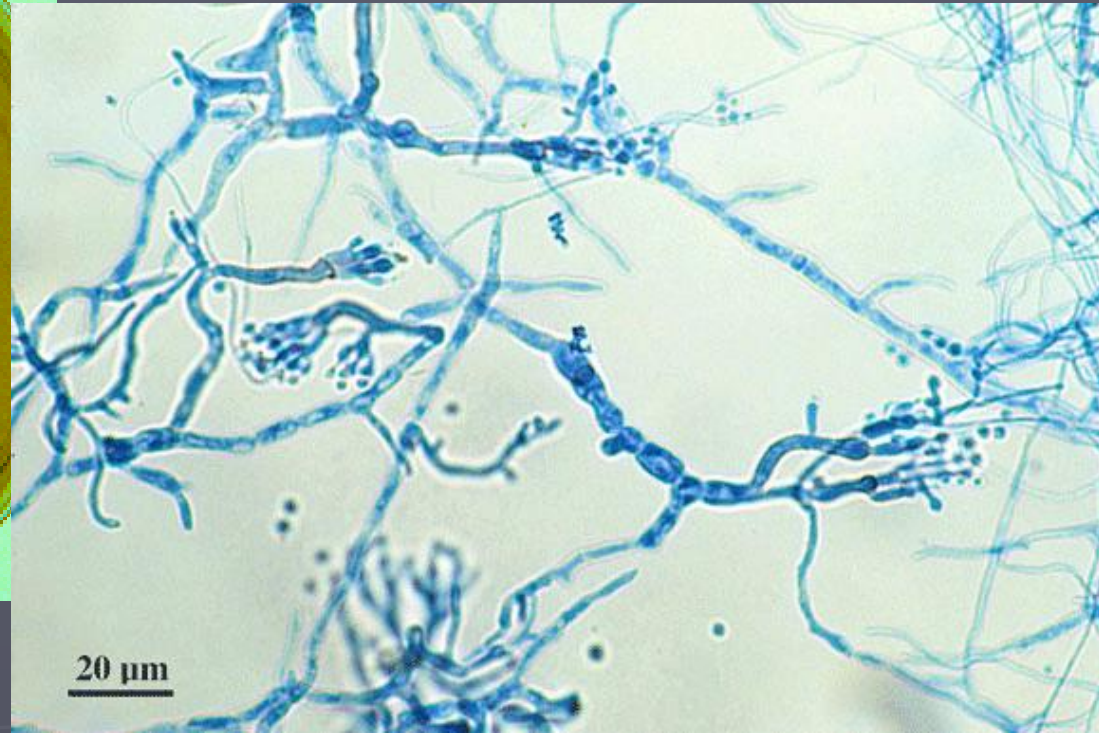
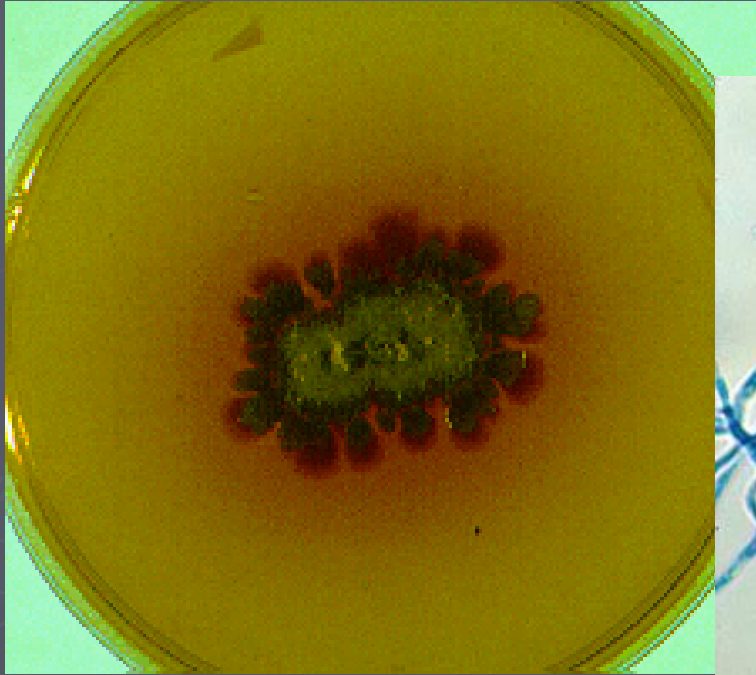
MO 1000X

MO 10X

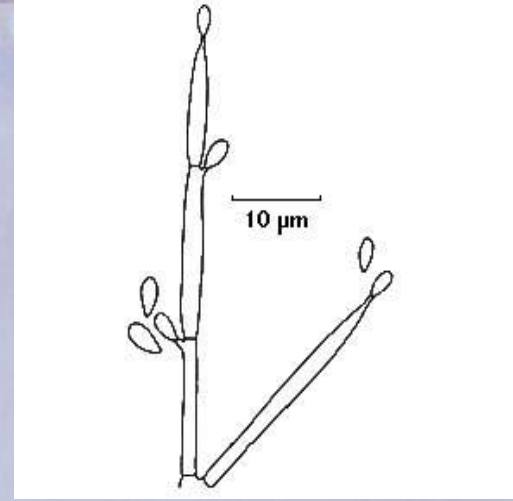
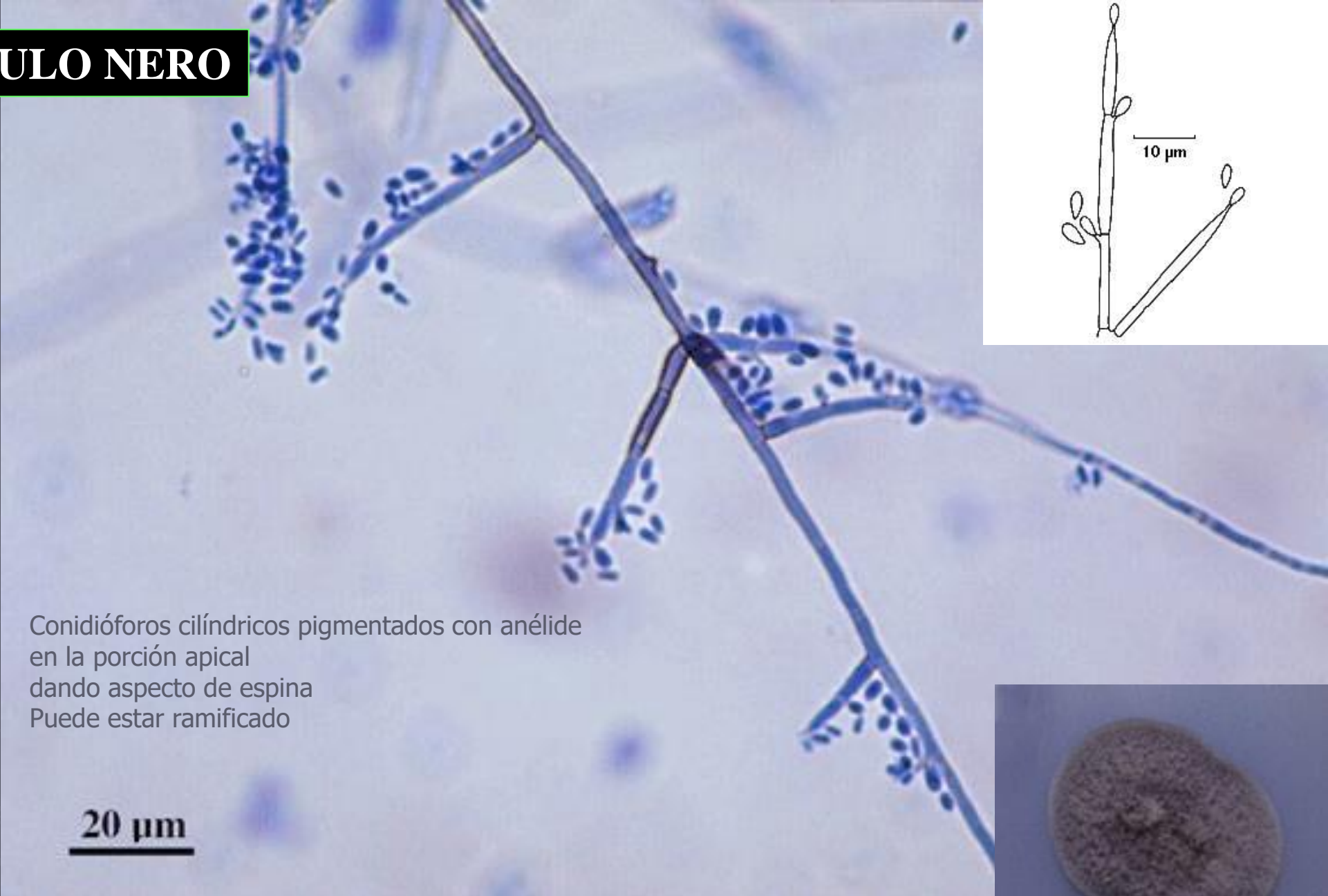


GRANULO NERO

Madurella micetomatis



GRANULO NERO



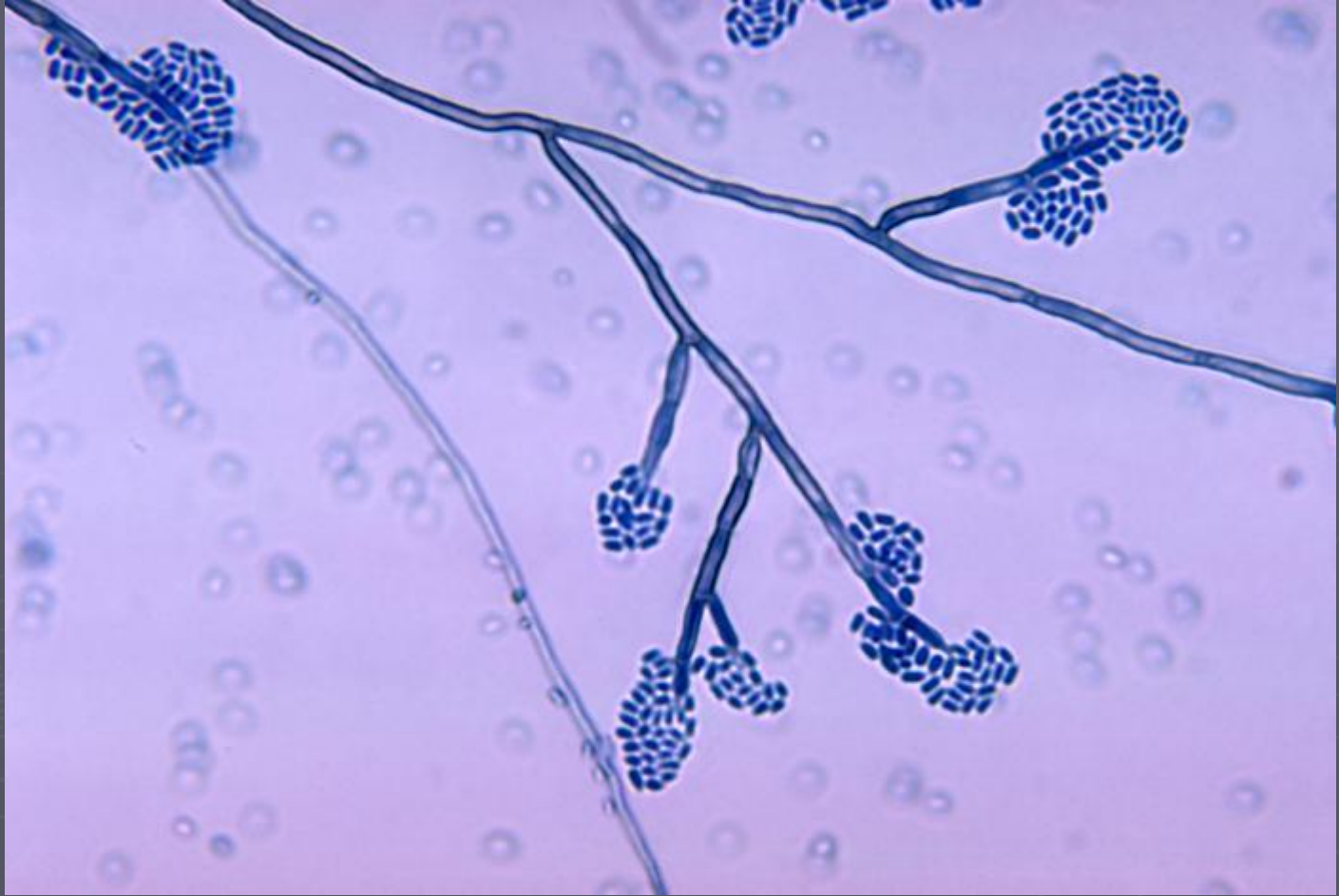
Conidióforos cilíndricos pigmentados con anélide en la porción apical dando aspecto de espina
Puede estar ramificado

20 µm



Exophiala spinifera

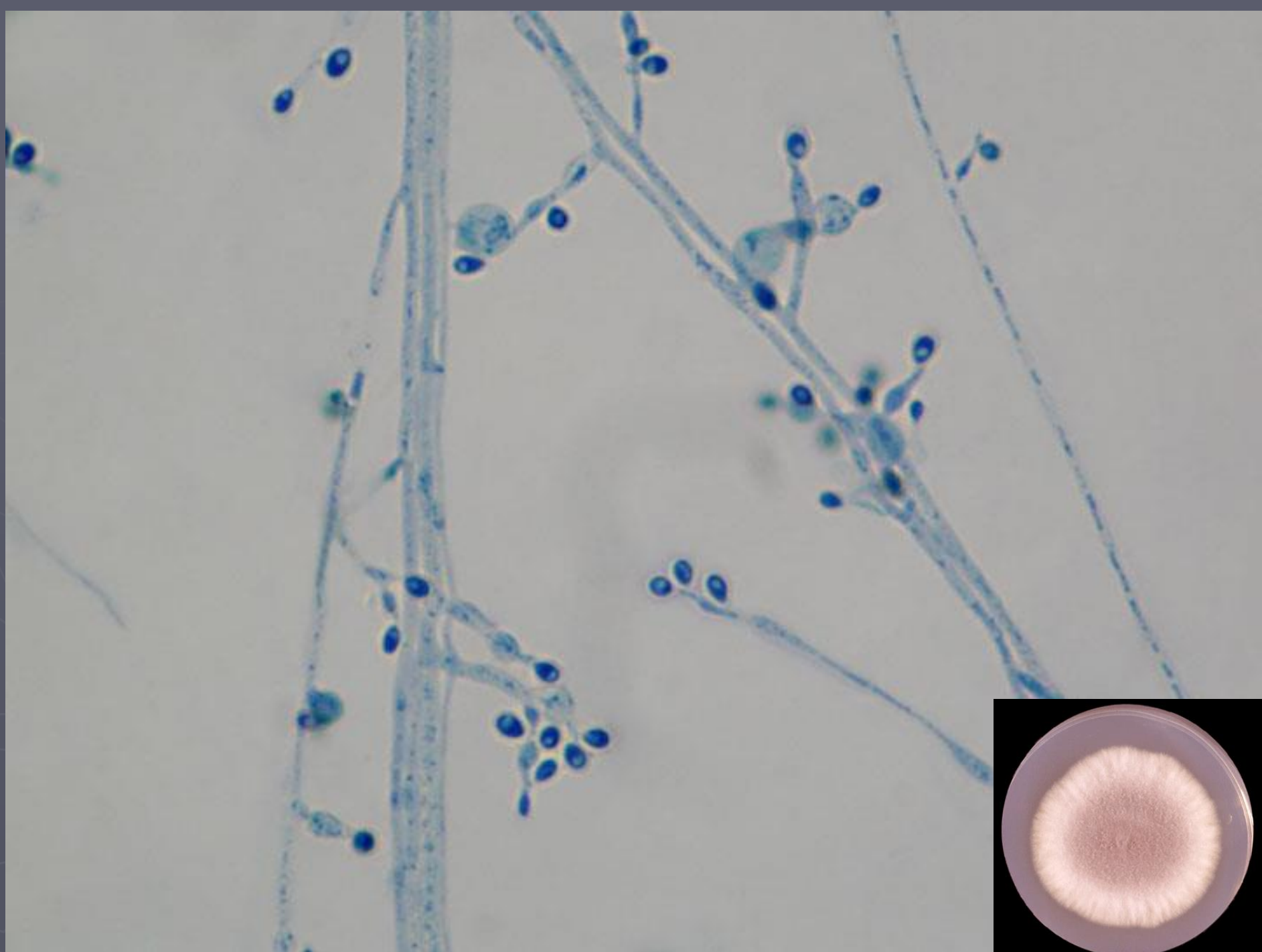
GRANULO NERO



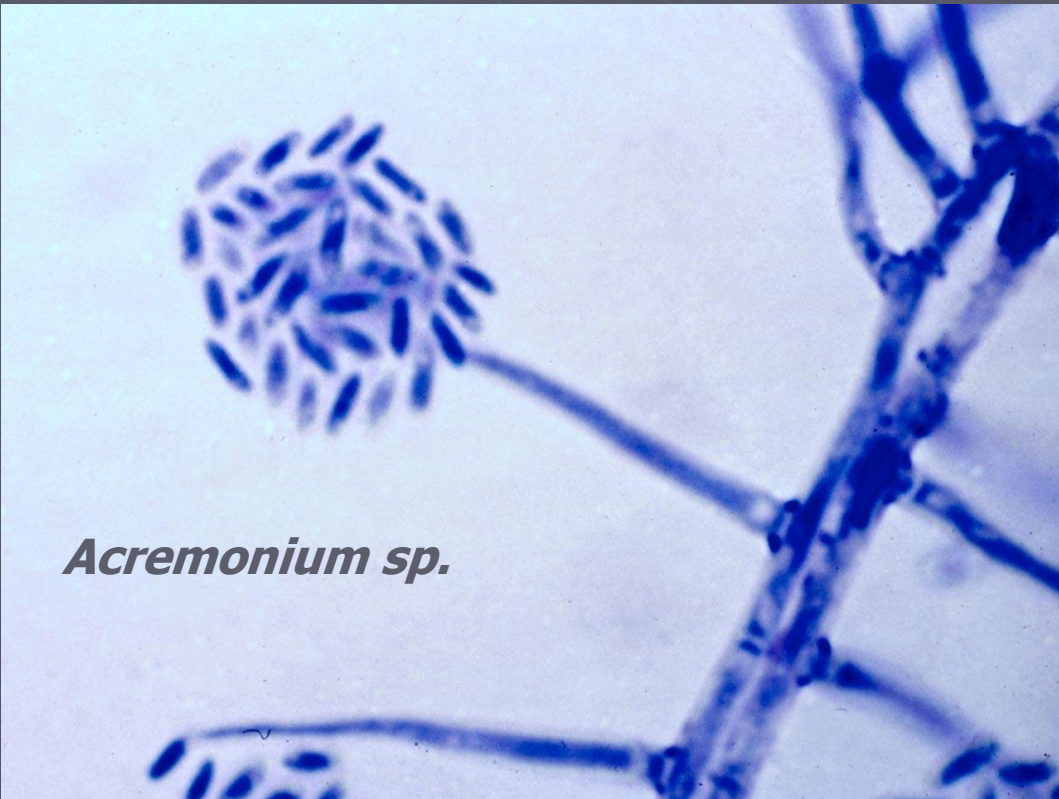
Exophiala jeanselmei

GRANULO BIANCO

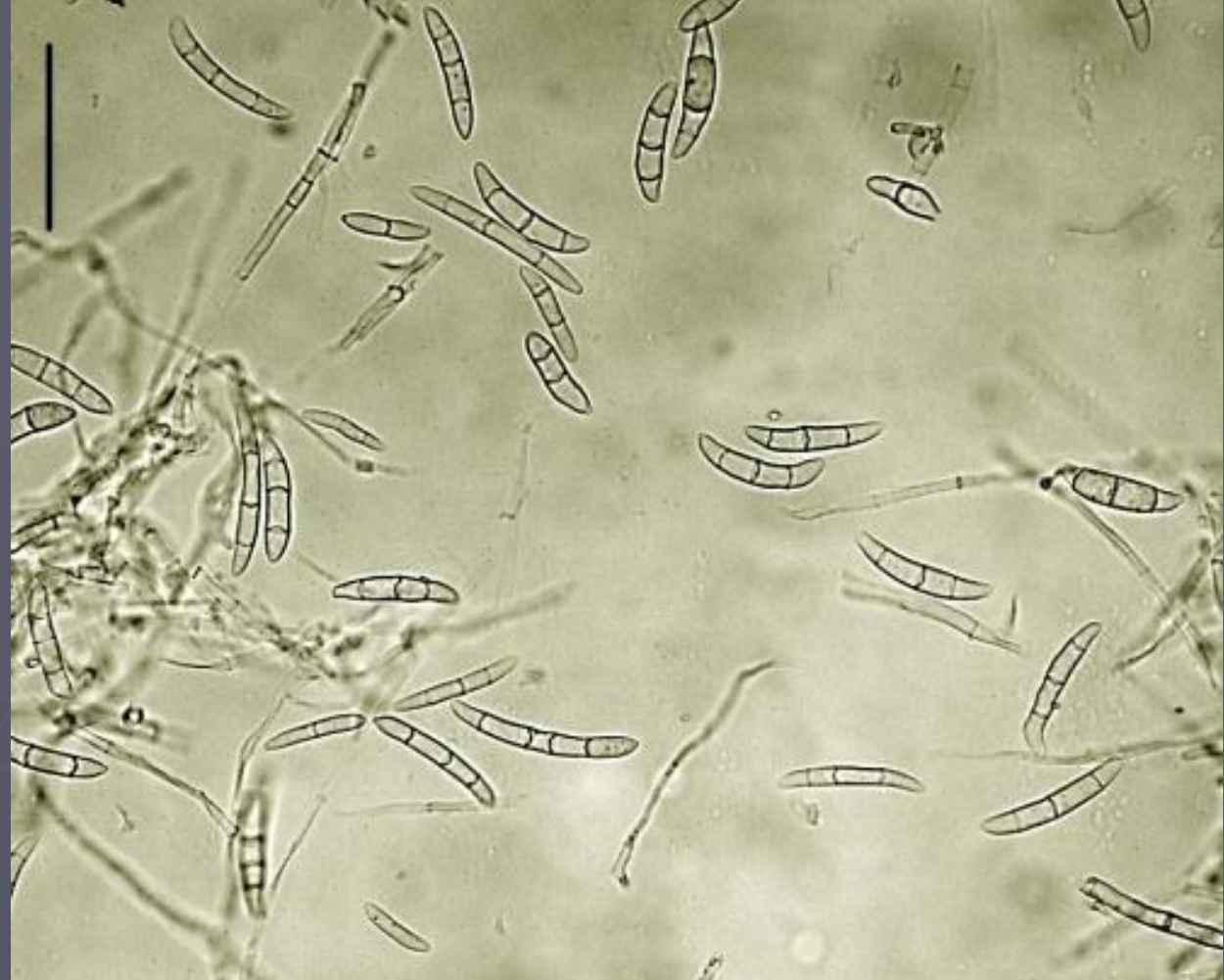
Scedosporium apiospermum



GRANULO BIANCO



Acremonium sp.



Fusarium sp.

Diagnosi differenziale

- Tubercolosi
- Osteomielite
- Fistole
- Corpo Strano
- Tumori

Cromomicosi (Cromoblastomicosi)

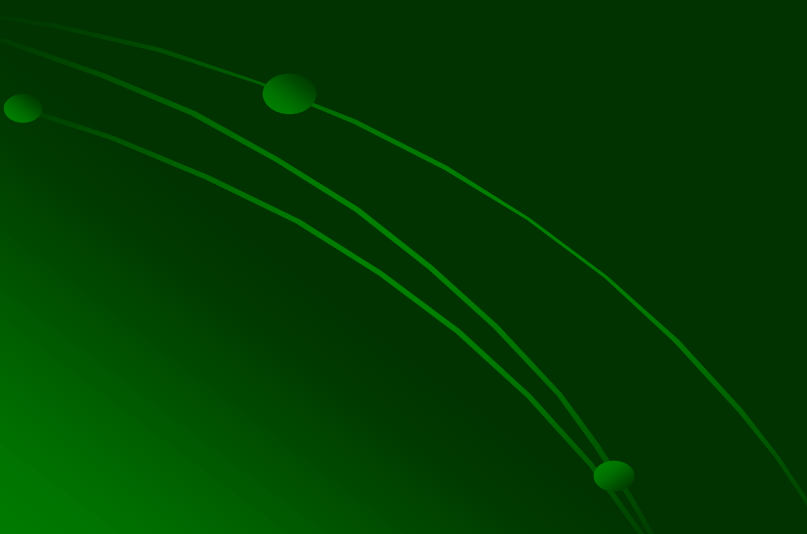


- ❖ Prodotta da un ampio gruppo di funghi dematiacei.

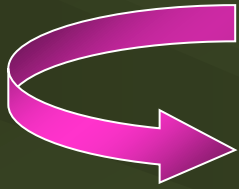
Saprofiti del suolo e piante



Principales Agentes Etiológicos de Cromomicosis

- ▶ *Phialopora verrucosa*
 - ▶ *Cladophialophora carrionii*
 - ▶ *Fonsecaea pedrosoi*
 - ▶ *Fonsecaea compacta*
 - ▶ *Rhinocladiella aquaspersa*
 - ▶ *Exophiala jeanselmei*
 - ▶ *Exophiala spinifera*
 - ▶ *Exophiala dermatitidis*
- 

Cromomicosis



Lesione di evoluzione cronica

localizzata nella pelle e nel tessuto sottocutaneo

aspetto verrucoso e secco



vegetante nel tempo



Unilaterale. Asimmetrico. Asintomatica

Luoghi più frequenti: piedi, gambe, mani e braccia.
Sono stati segnalati anche nei glutei, nel padiglione auricolare, nel torace e nell'addome.





Forme cliniche

- ▶ Verrucosa, vegetante
- ▶ Tumorale
- ▶ Psoriasiforme
- ▶ Cicatriziale
- ▶ Elefantiasi



Lesioni verrucose e secche



Quando si evolvono, Le lesioni possono **ulcerarsi** e ricoprirsi di **materiale ematopurulento**, in alcuni casi, aree di cicatrizzazione sono osservate al centro delle lesioni.

Psoriasiforme



Dr. Cristian Moreno

- ▶ Episodi successivi di infezioni batteriche secondarie producono linfangite e linfadenopatia satelliti che portano a stenosi linfatica ed elefantiasi degli arti



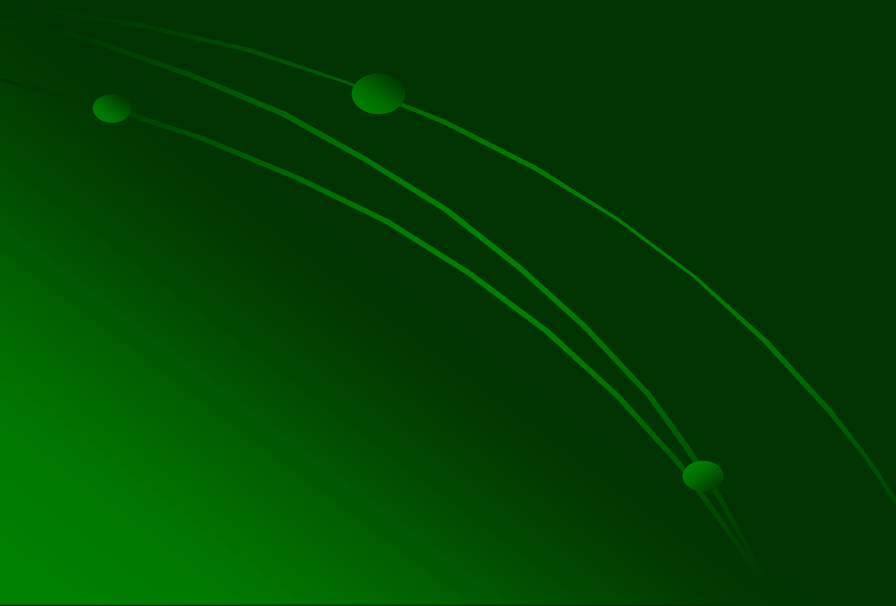


Elefantiasi



Psoriasisiforme

Diagnosi differenziale

- Tubercolosi cutanea verrucosa
 - Sporotricosi
 - Leishmaniosi cutanea cronica
 - Altro.
- 

Diagnosi

raschiatura con bisturi sterile per ottenere
squame



- Esame diretto - Fresco

Corpi sclerotici (cellule fumagoidi)
Esclerotes de Medlar

Elementi sferici, **dematiaceo**, **settato** e **raggruppati** di 2, 4, 6 o più.



● **Fresco**



Fase parassitaria.
Corpi sclerotali marroni
da 8 a 12 μ m con setti
equatoriali.
Si moltiplicano per
partizionamento.

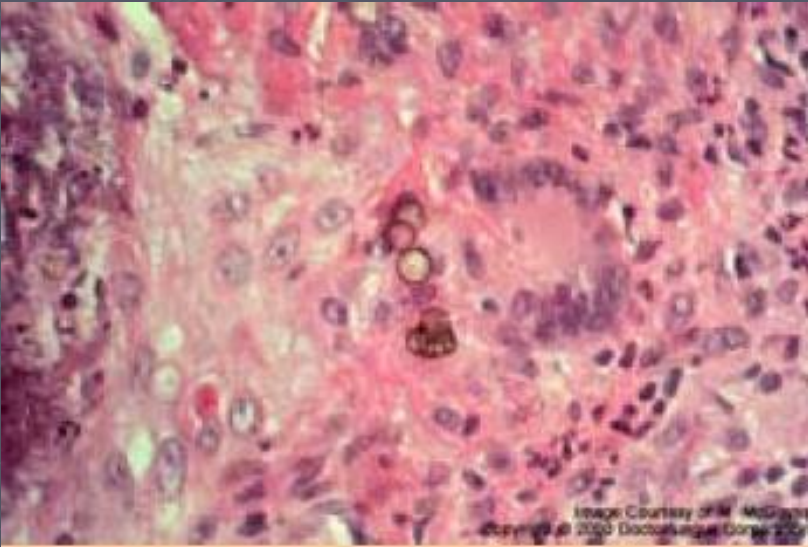
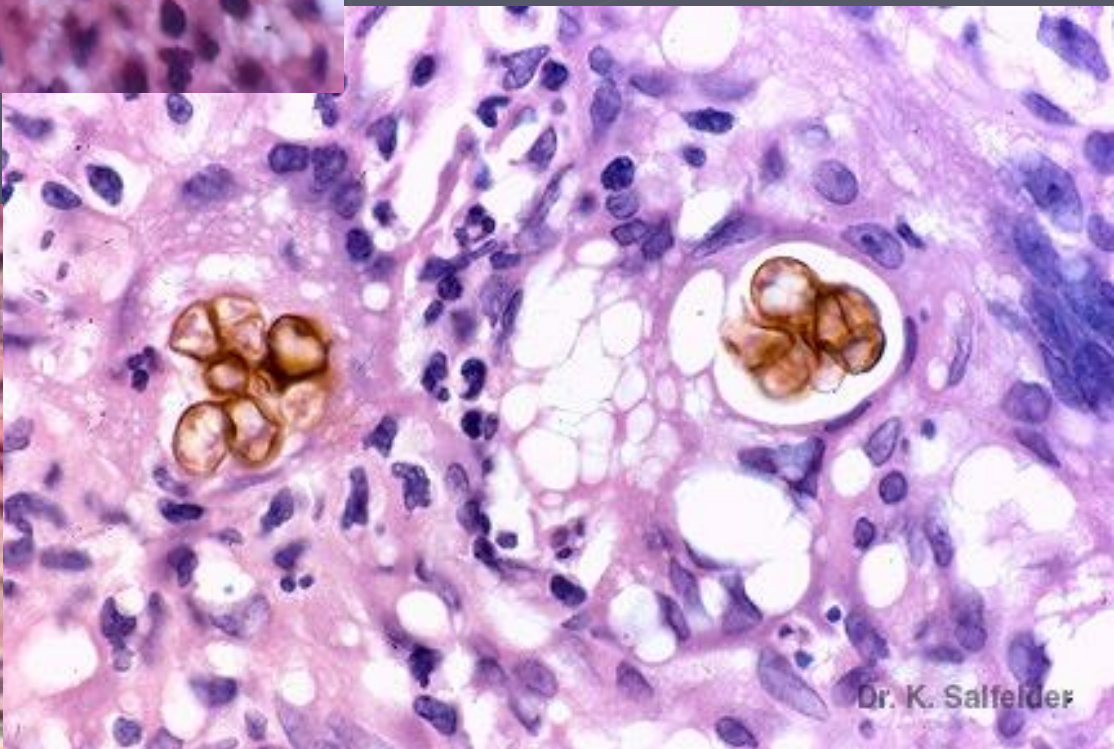


Image Courtesy of Dr. McGraw
© 2010 Doctolib.com



Dr. K. Salfelder

● **Coltura**



Sabouraud con ATB

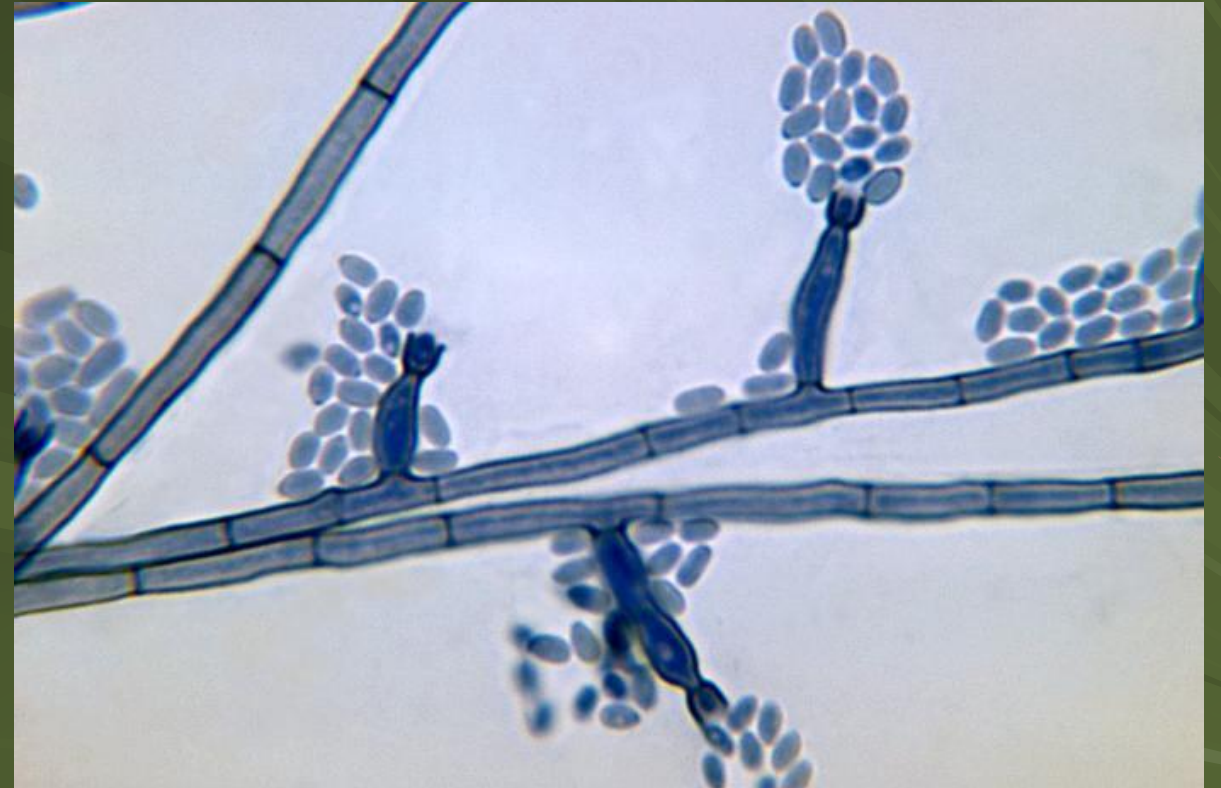
Temperatura 25-28° y 35-37°C

Fino a 4 settimane



Principali agenti eziologici della cromomicosi

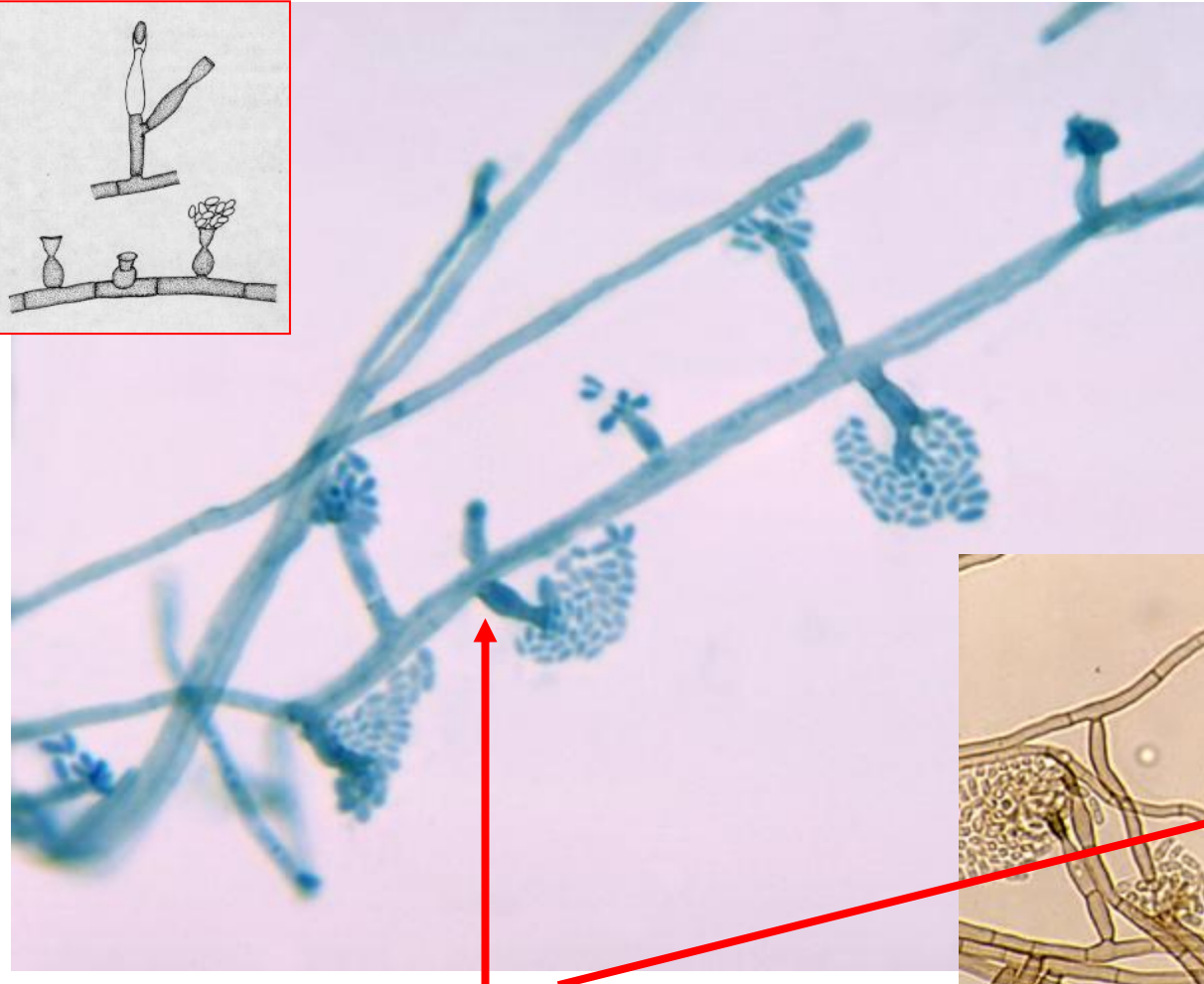
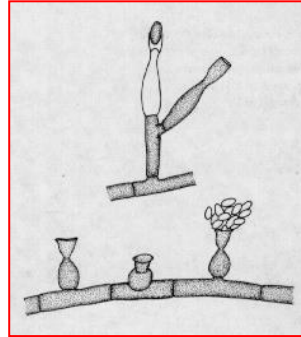
- *Phialophora verrucosa*
- *Phialophora richardsiae*



Phialophora verrucosa

Cellula conidiogena fialidica

- I fialidi sono a forma di fiaschi o vasi con colletto a forma di imbuto
- Le conidi si accumulano al collare

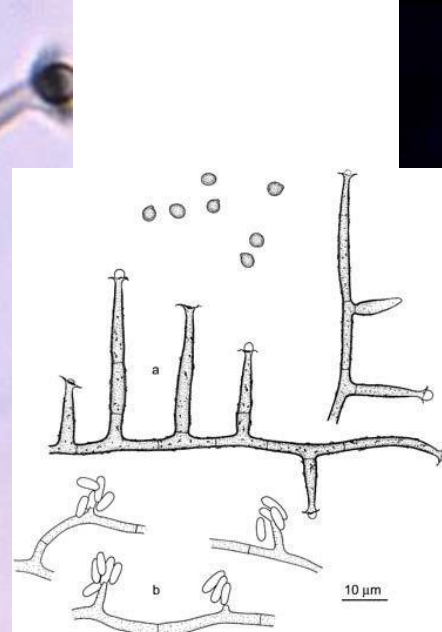
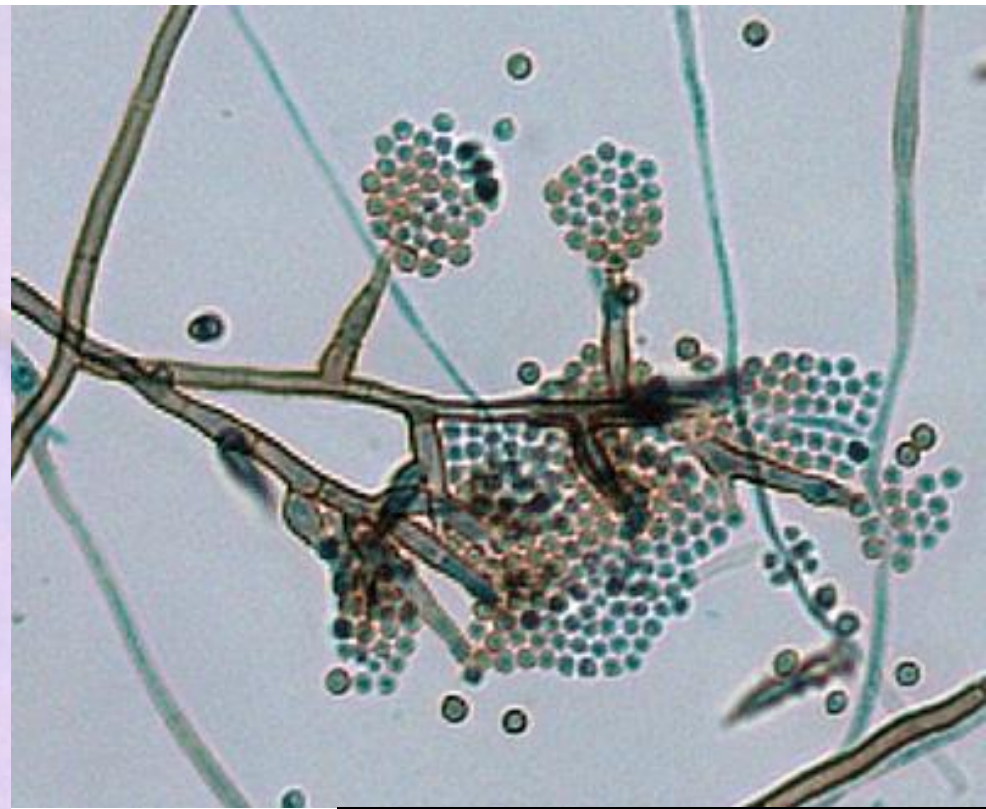


J. Ito & T. Yaguchi



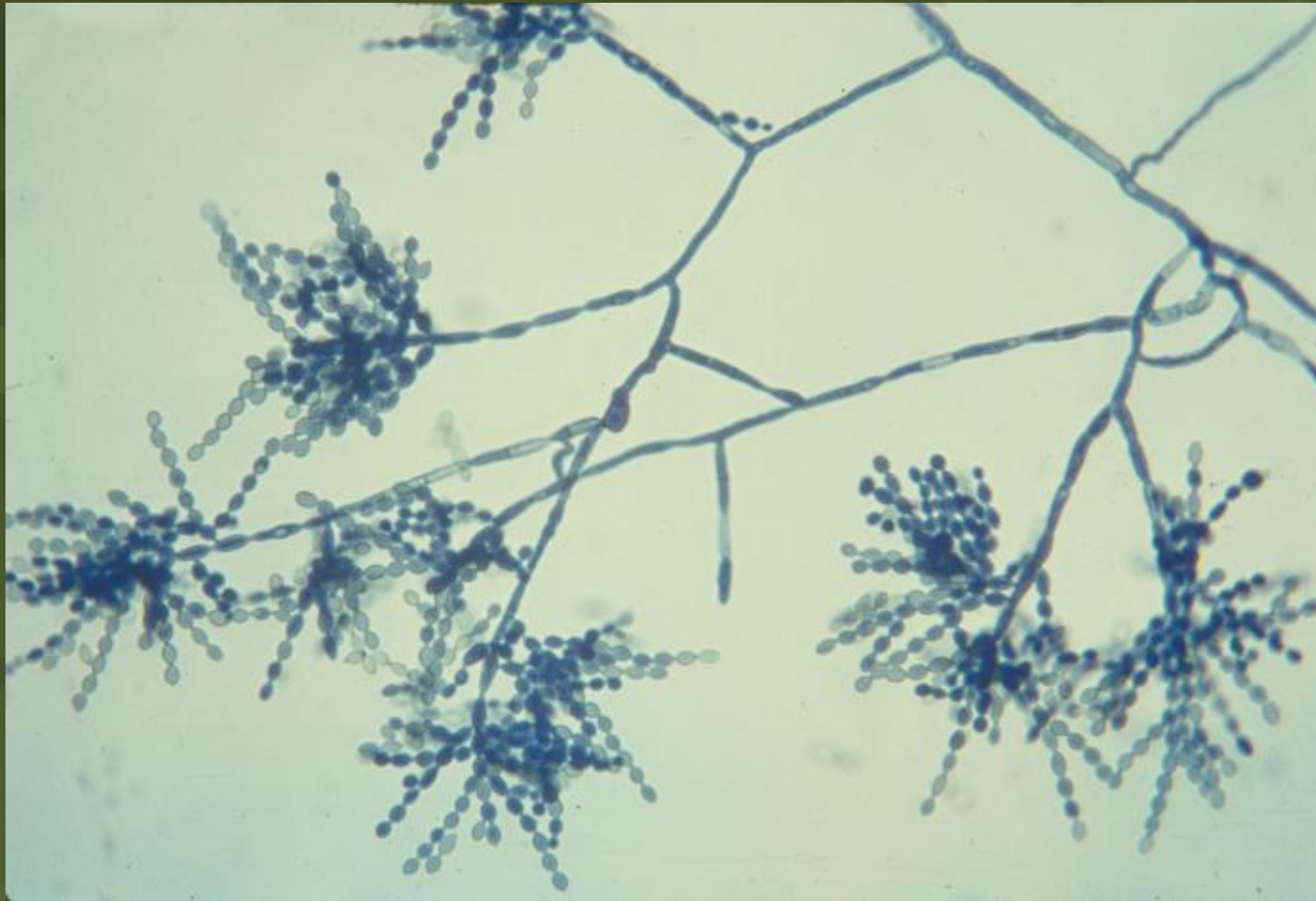
K. Nishimura

Phialophora richardsiae



Principali agenti eziologici della cromomicosi

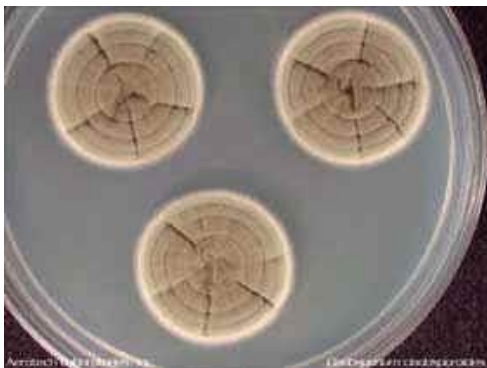
- *Cladosporium carrionii*
- *Cladophialophora bantiana*



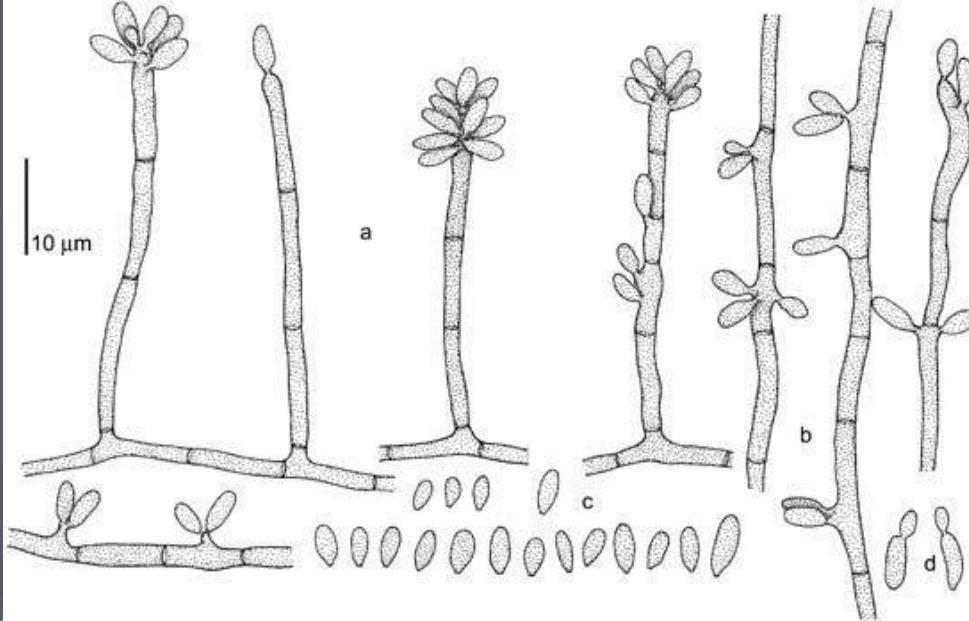
Cladophialophora carrionii



Conidi ovoidi disposti
in lunghe catene
UNI o BICELLULARE



Rhinocladiella aquaspersa



Conidi ovoidi - Fusiforme
laterale, unicellulare
che si formano in modo simpodiale
all'estremità di
lunghi conidiofori,
eretto cilindrico



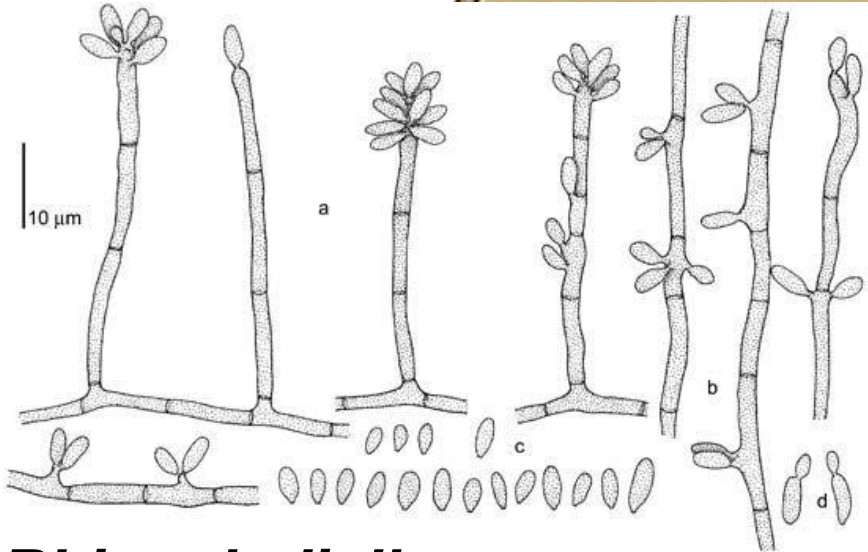
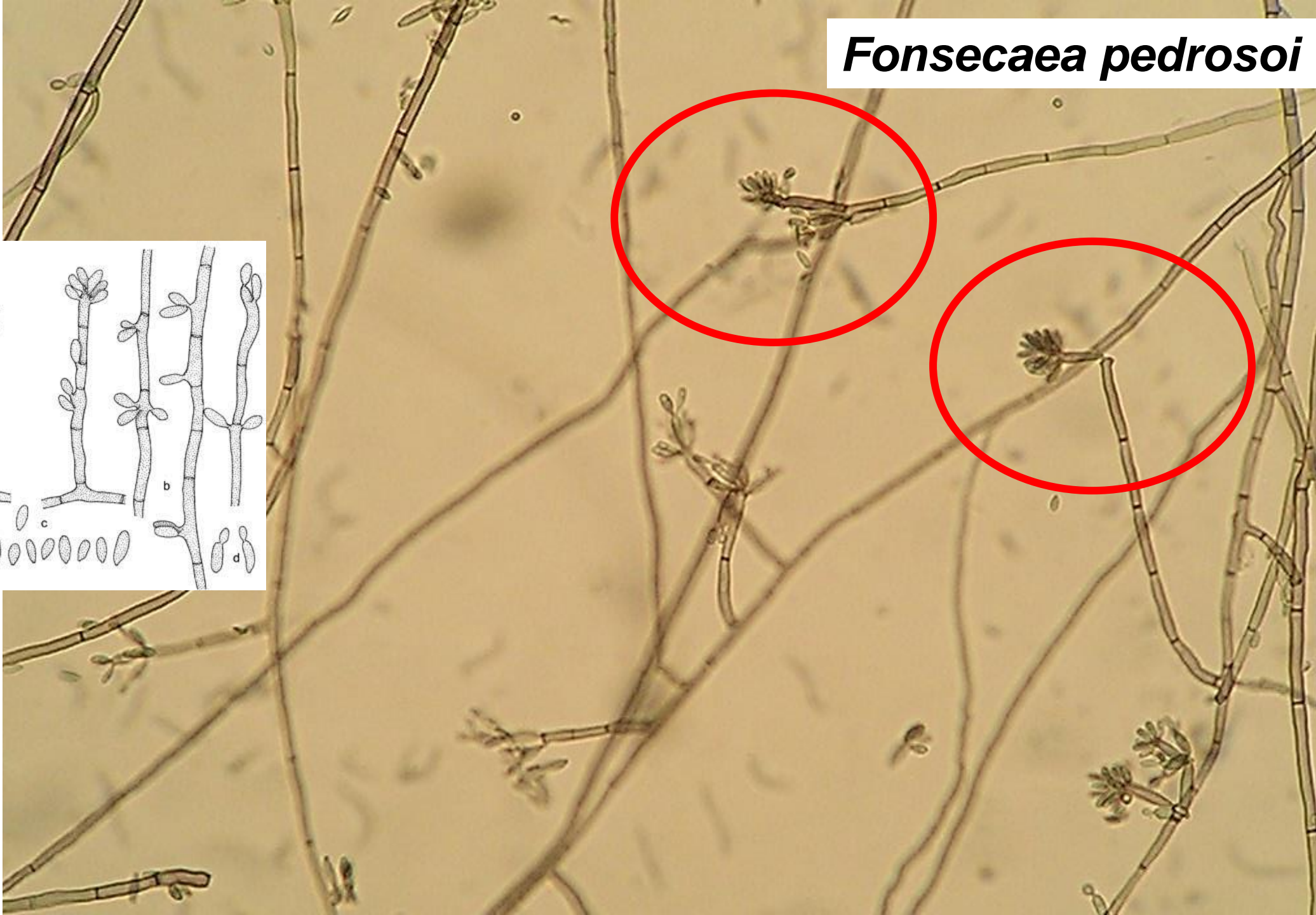
(*Acrotheca*)

Fonsecaea pedrosoi



**Tre tipi di
fruttificazione**

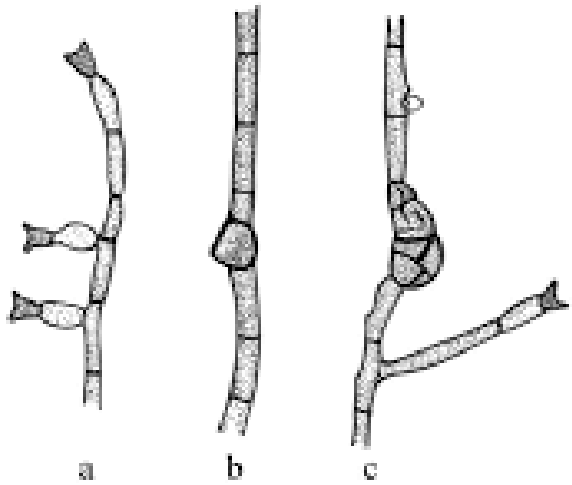
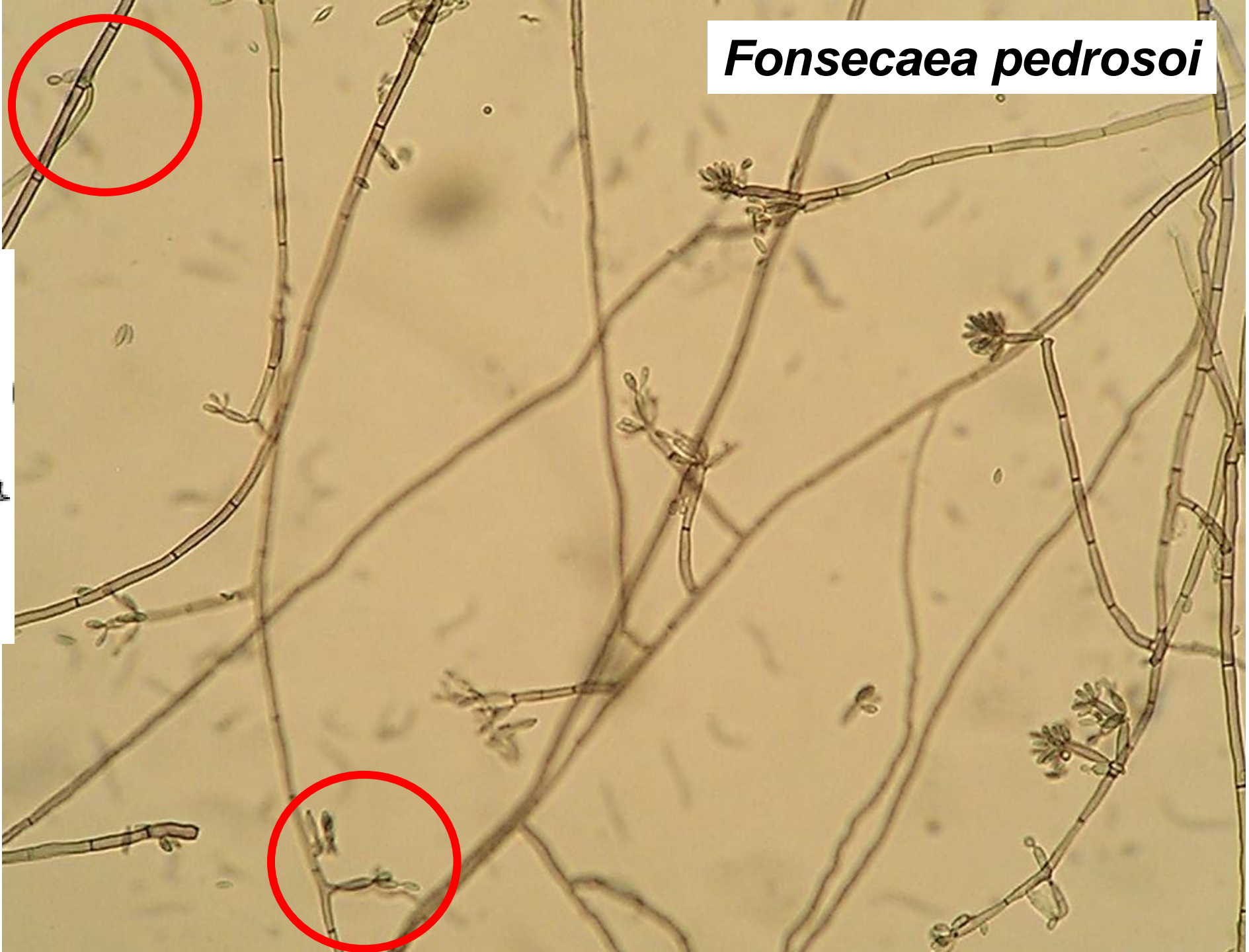
Fonsecaea pedrosoi



Rhinocladiella

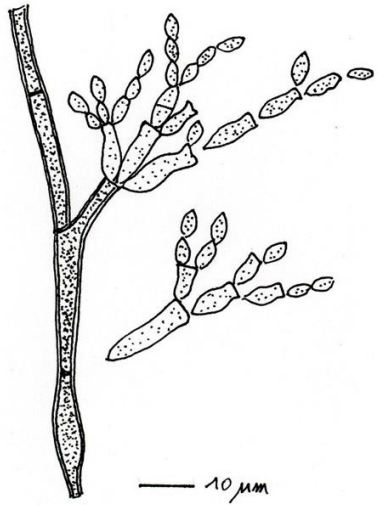
Conidi ovoidali,
fusiformi,
laterale, unicellulare
che si formano in
modo simpodiale
all'estremità di
Conidiofori lunghi
eretto cilindrico

Fonsecaea pedrosoi



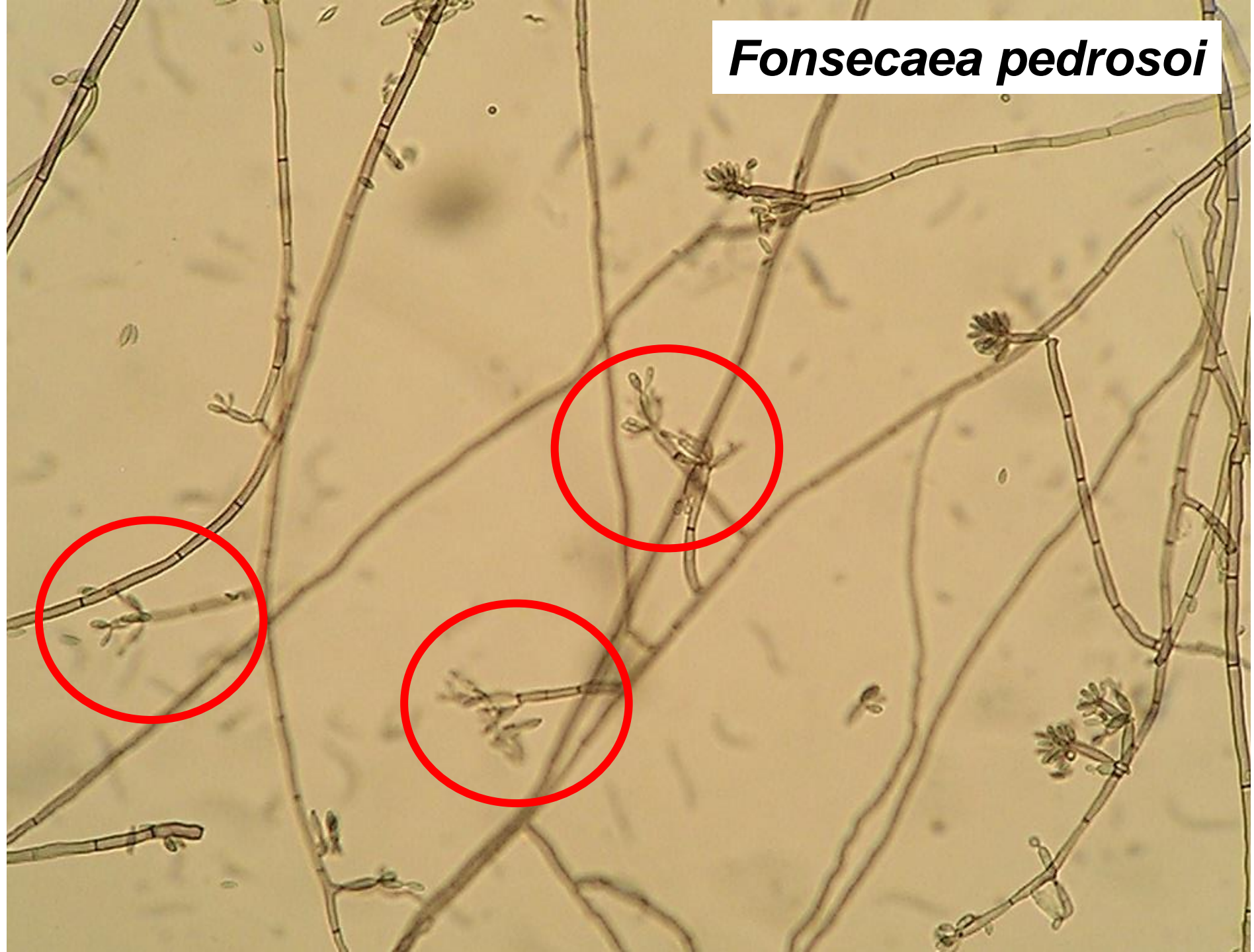
Phialophora

I filidi a forma di fiaschi o vasi con colletto a forma di imbuto



Cladosporium

**Conidi ovoidi
disposti in lunghe
catene
uni o bicellular**



Fonsecaea pedrosoi

Chromoblastomycosis: a therapeutic challenge

Esterre & Queiroz-Telles, Curr. Opin. Infect. Dis. 19: 2006

• Physical methods

Surgical remotion

Lasertherapy

Thermotherapy

Heat

Cold (liquid nitrogen)



• Chemotherapy

Itraconazole

Terbinafine

Terbinafine + Itraconazole

Itraconazole + 5 flucytosine

Posaconazole



L'ESAME MICOLOGICO RIMANE IL METODO PIÙ EFFICACE

In pratica NON esiste ancora una metodologia accessibile che possa sostituire la metodologia classica per la diagnosi

**VALIDITÀ
RAPPORTO COSTI-BENEFICI
Non traumatico per il paziente
(eseguito da micologi addestrati)**



MUCHAS GRACIAS!!

Gustavo Giusiano

gustavogiusiano@yahoo.com.ar

gusianogustavo@gmail.com