

Histoplasmosis & aspergilosis

R. Wahyuningsih

Dep. Parasitologi FKUKI

April 2020

Histoplasmosis

- Penyakit yang disebabkan oleh jamur:
 - *Histoplasma capsulatum* var. *capsulati* atau umum disebut *H. capsulatum* – menginfeksi manusia
 - *H. capsulatum* var. *duboisii* atau *H. duboisii* – menginfeksi manusia
 - *H. farciminosum* – menginfeksi kuda (*equine histoplasmosis*)

Mikologi jamur

- Penyebab histoplasmosis *H. capsulatum* jamur dimorfik bergantung suhu (*thermally dimorphic fungus*)
- Dimorfik bergantung suhu:
 - <35°C: kapang; 37°C: ragi/khamir)
- Di alam hidup sebagai saprofit, berbentuk koloni kapang, di tanah yang tercemar tinja kelelawar (guano), burung/unggas
- Bentuk saprofit di alam menghasilkan bentuk infeksius yakni spora yang disebut mikrokonidia

Mikologi jamur

- Untuk identifikasi jamur dari bahan klinik diperlukan langkah berikut:
 - Pemeriksaan langsung dengan sediaan histopatologi atau sediaan KOH 10%
 - Isolasi jamur dengan medium Sabouraud dekstrosa atau Mycosel
 - Jamur tumbuh sangat lambat baik pada suhu kamar (25°C) maupun suhu 37°C
 - Perlu waktu 3-4 minggu untuk tumbuh
 - Pada suhu kamar tumbuh sebagai kapang
 - Pada suhu 37°C tumbuh sebagai koloni ragi

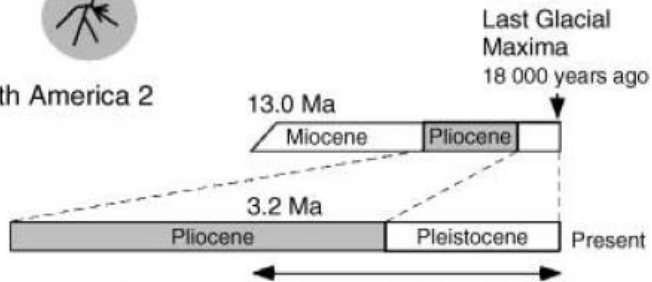
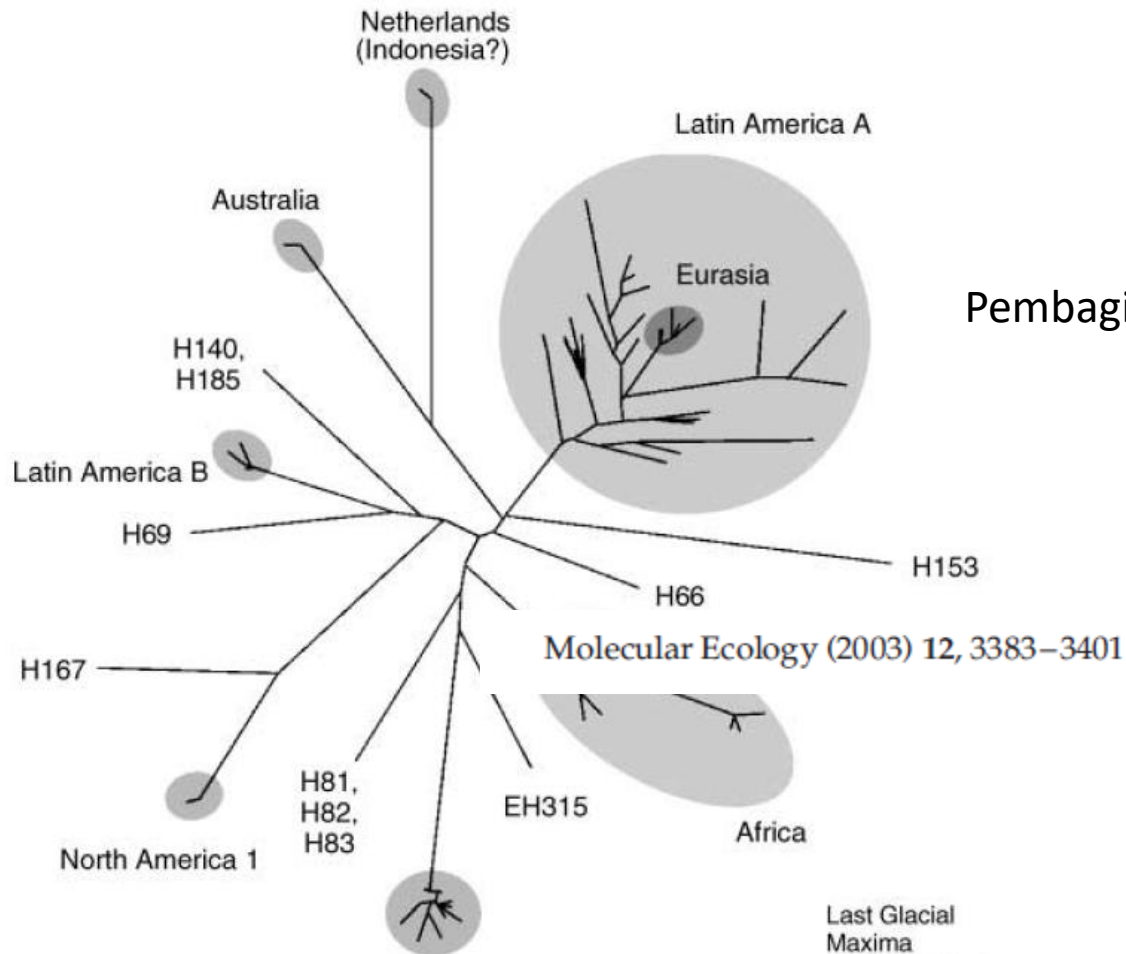
Filogenetik Histoplasma

Table 1 Abbreviations of varieties and geographical groups of *Histoplasma capsulatum*

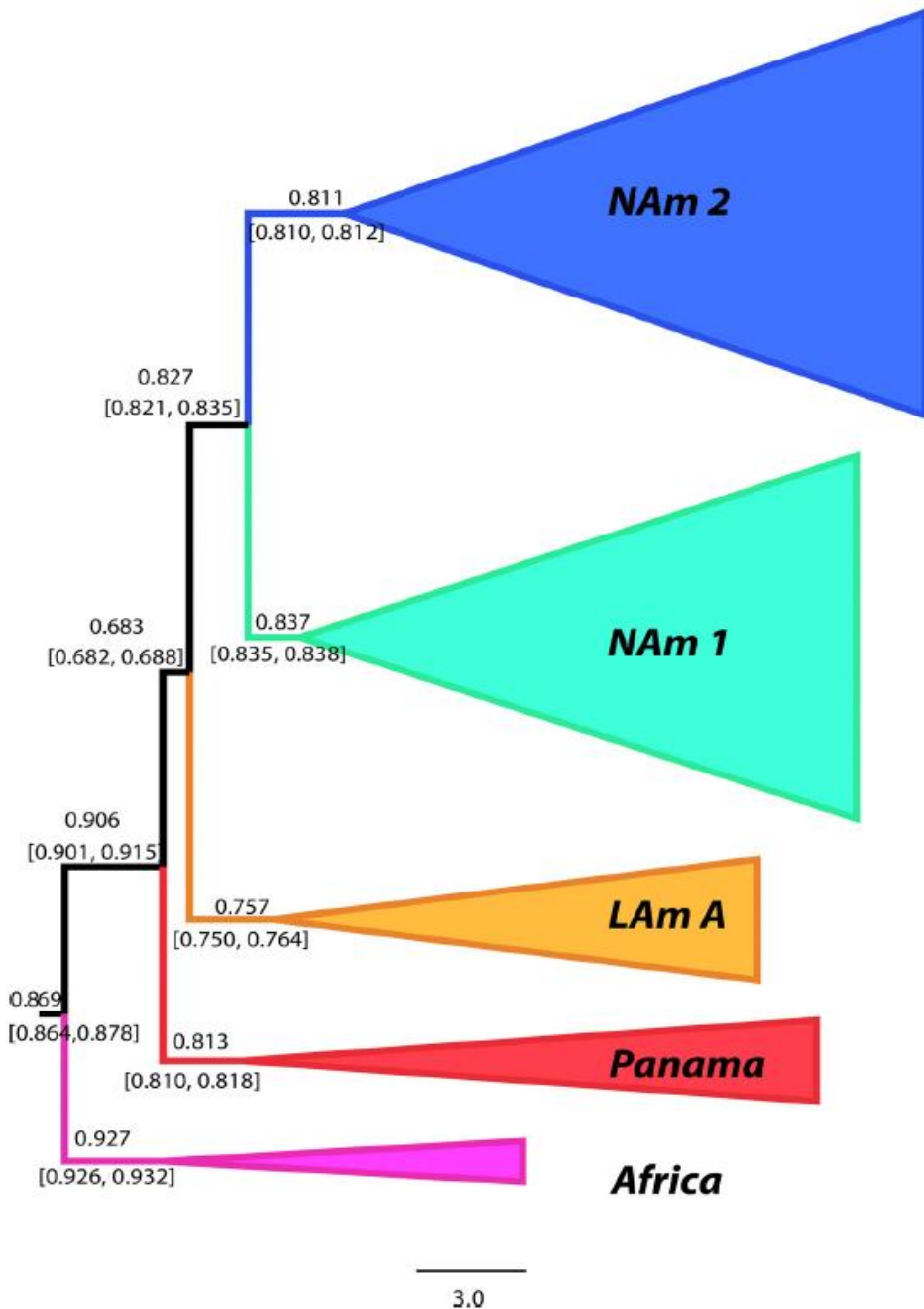
Abbr.	Variety and population
<i>Hc</i> var. <i>capsulatum</i>	<i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>
<i>Hc</i> var. <i>farciminosum</i>	<i>H. capsulatum</i> var. <i>farciminosum</i>
<i>Hc</i> var. <i>duboisii</i>	<i>H. capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>
NAm 1	North American class 1
NAm 2	North American class 2
LAm A*	Latin American group A
LAm B*	Latin American group B

*Latin American group A and Latin American group B are synonyms of South American group A and South American group B in Kasuga *et al.* (1999), respectively.

Pembagian clade *H. capsulatum* di dunia



The average center-to-tip distance (arrow) is 1.40%, which is equivalent to 3.2 and 13.0 million years when $\mu = 4.3 \times 10^{-9}$ and 1.1×10^{-9} are used, respectively.



Filogenetik *H. capsulatum*, berdasarkan whole genome analysis memperlihatkan penyebaran berdasarkan wilayah

Sepulveda et al 2017.

H. capsulatum & *H. duboisii*

H. capsulatum

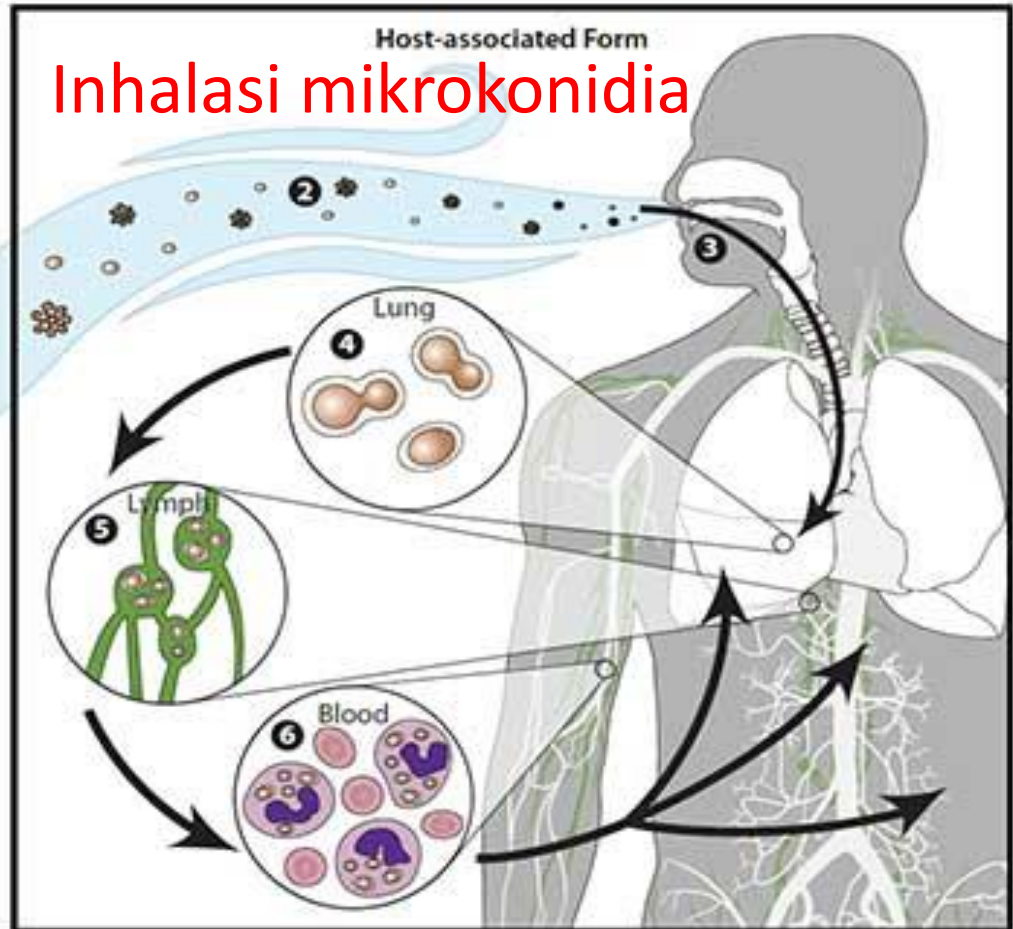
- Menyerang manusia
- Tersebar luas di seluruh dunia
- Ukuran < *H. duboisii*
- Habitat = *H. duboisii*
- Tropisme: seluruh organ dengan RES: hepar, lien, usus, kulit, dll.

H. duboisii

- Menyerang manusia
- Terbatas di Afrika
- Ukuran > *H. capsulatum*
- Habitat = *H. capsulatum*
- Tropisme: kulit, kelenjar limfe & tulang

Histoplasma menginfeksi manusia

Biology of Histoplasmosis

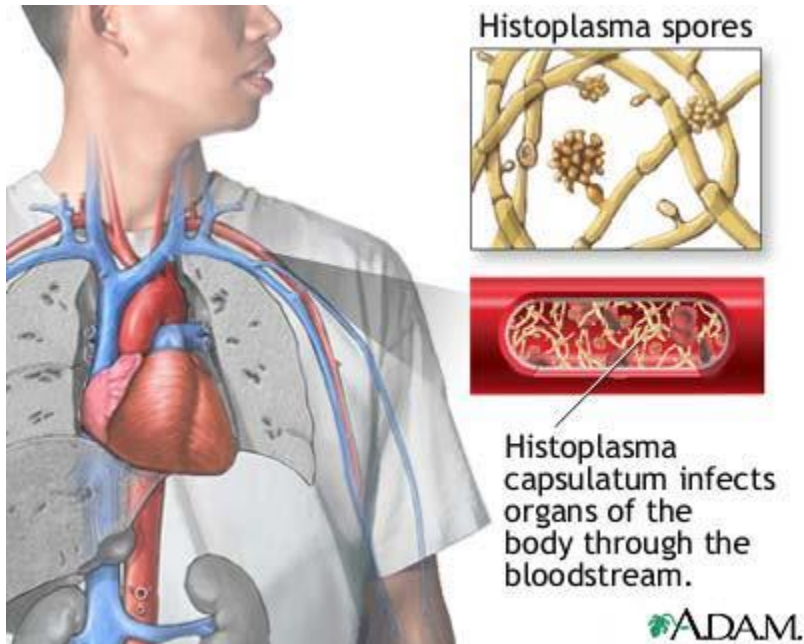


Inhalasi mikrokonia

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).



Histoplamosis



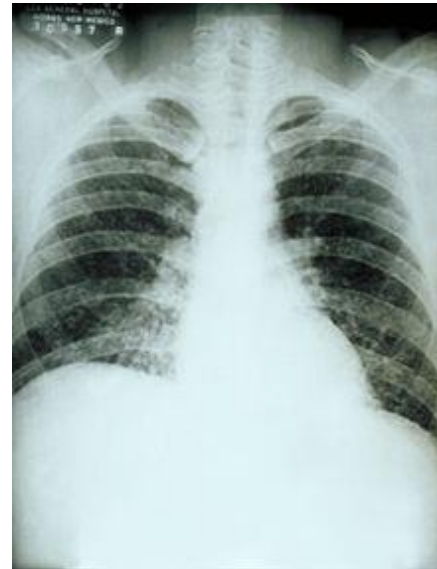
- Dalam paru difagosit olwh makrofag alveolar & berubah menjadi yeast bentuk parasitik jamur ini.
- Infeksi pada
 - Pejamu imunokompeten
 - spora yang masuk < self limiting disease (flu like illness)
 - Spora yang masuk >, diseminasi
 - Pejamu imunokompromi
 - Penyakit meluas/ diseminasi

- 1. Berat ringan gejala klinik pada histoplasmosis ditentukan oleh jumlah spora yang terinhalasi**
- 2. Ditentukan oleh imunitas pasien**

KESIMPULAN:

Histoplasmosis

- Gejala mirip flu \pm 10 hari pasca infeksi \rightarrow histoplasmosis akut
- Pejamu imunokompeten: sembuh spontan dengan perkapuran
- Pejamu imunokompromi: meluas, diseminata, menyebar ke seluruh organ
- Histoplasmosis kronik; terbatas di paru



Paru: histoplasmosis akut

Gejala histoplasmosis

- pada pejamu imunokompeten yang sembuh spontan; jamur tidak mati (laten) tetapi berada di dalam sistim retikulo endotelial (RES):
 - Hepar
 - Lien
 - Kelenjar getah bening, sumsum tulang dll
- Bila kelak pejamu menjadi imunokompromi oleh berbagai sebab (AIDS, tranplantasi organ, peanggunaan steroid) dapat terjadi reaktivasi & muncul gejala klinik histoplasmosis
- Gejala klinik tergantung pada organ yang mengandung/terinfeksi jamur

Histoplasmosis paru kronik

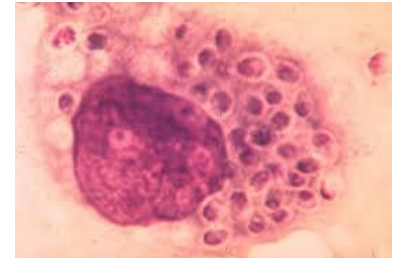
- Gejala mirip dengan TB paru
- Sulit dibedakan dengan infeksi TB atau infeksi paru lain
- Mirip dengan kelainan paru lain:
 - Mirip aspergilosis; sebagian pasien yang diduga aspergilosis paru ternyata positif antigen histoplasma
 - Mirip TB, sebagian pasien TB positif antigen histoplasma

Histoplasmosis: gejala-diagnosis

- Gejala:

- Gejala paru bila terbatas diparu
- sesuai organ terkena bila diseminasi
- Demam lama, seperti demam tak diketahui sebabnya

Sel ragi intraselular



- Diagnosis

- Gejala klinik
- Pemeriksaan laboratorium:
 - Spesimen biopsi
 - Darah
 - Sumsum tulang

kultur



Mikroskopis
Makrokonidia
(dg tonjolan)



Diagnosis serologi

- Histoplasmosis diseminata:
 - Deteksi antigen, bahan klinik urin (lebih baik) & serum
- Histoplasmosis kronik:
 - Deteksi antibodi

pengobatan

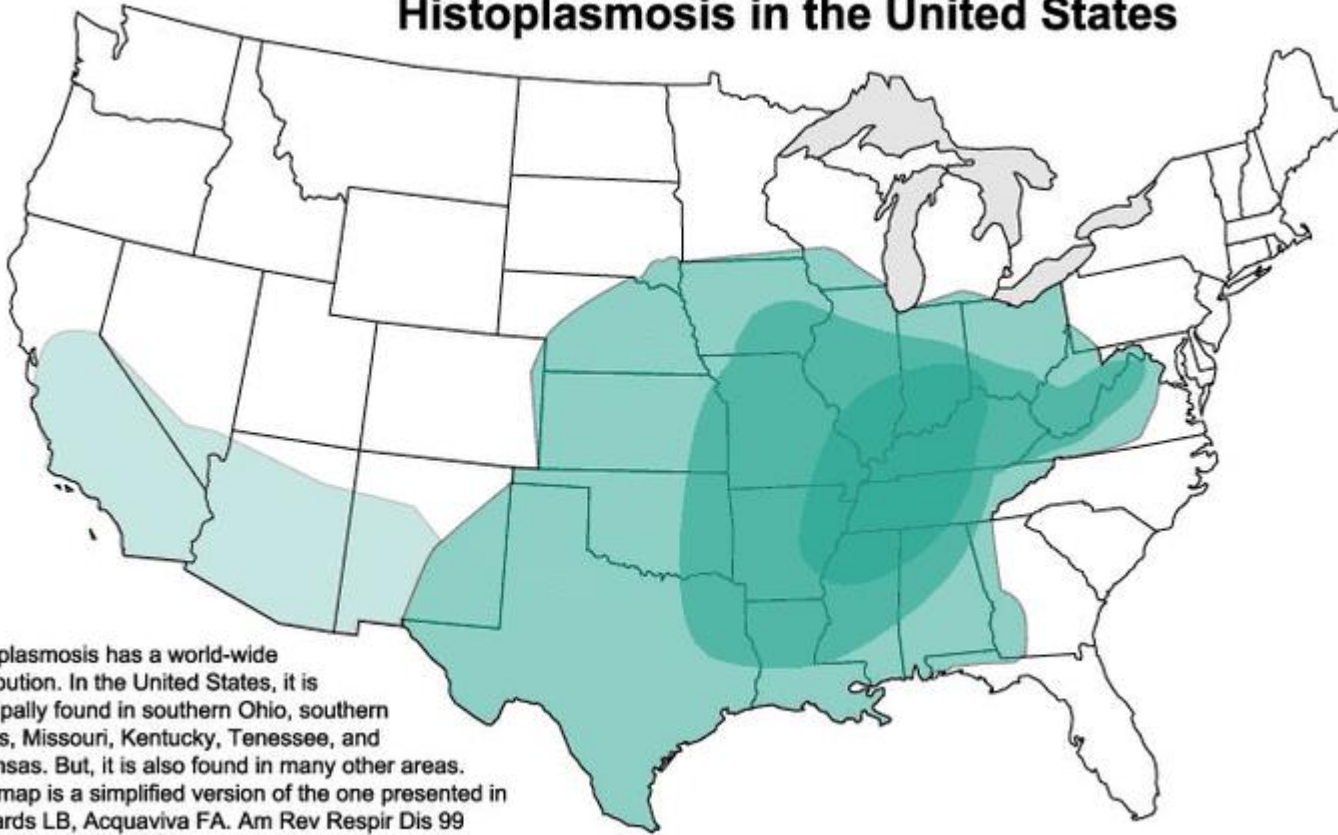
- Bentuk akut, self limiting disease
- Bentuk diseminata: amfoterisin B dilanjutkan itrakonazol
- Bentuk kronik: itrakonazol

Histoplasmosis bersifat endemik lokal: terbatas di suatu wilayah

HISTOPLASMOSIS EPIDEMIOLOGI

Histoplasmosis adalah endemic lokal

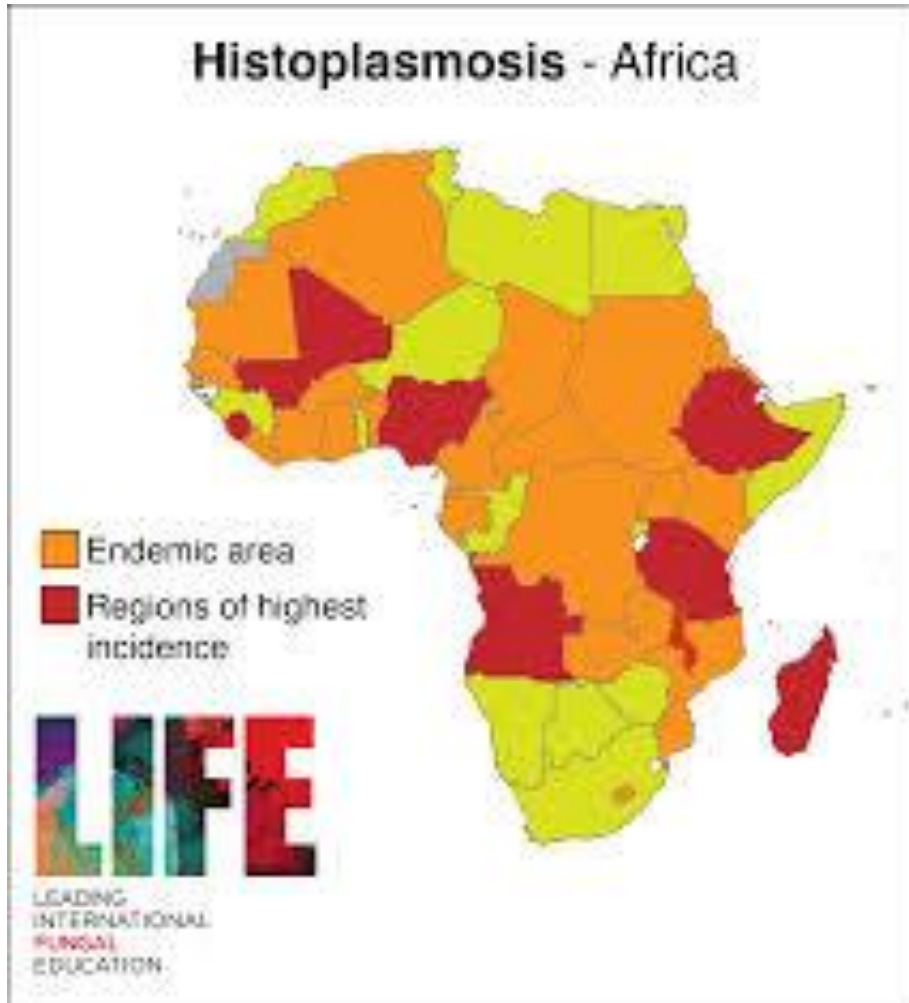
Simplified Map of the Distribution of Histoplasmosis in the United States



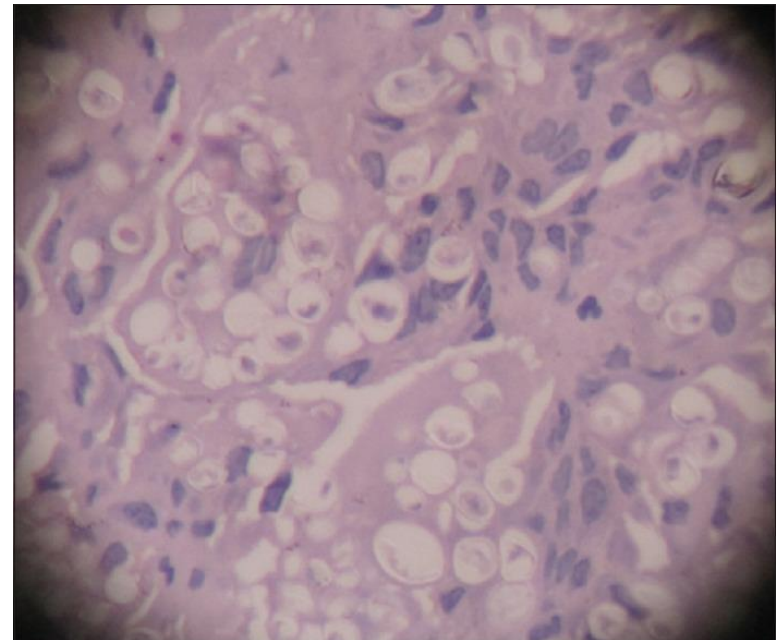
Histoplasmosis has a world-wide distribution. In the United States, it is principally found in southern Ohio, southern Illinois, Missouri, Kentucky, Tennessee, and Arkansas. But, it is also found in many other areas. This map is a simplified version of the one presented in Edwards LB, Acquaviva FA. Am Rev Respir Dis 99 (Suppl.): 1-132, 1969

Ditemukan diseluruh dunia, termasuk Indonesia. Peta Amerika Serikat menunjukkan histoplasmosis sebagai penyakit jamur endemic lokal. Terbatas di wilayah tertentu.

Histoplasmosis duboisii/Afrika



Terutama ditemukan di Afrika



Histoplasmosis duboisii pada tulang femur

Katchy et al. J Res Med Sci. 2019; 24: 19.

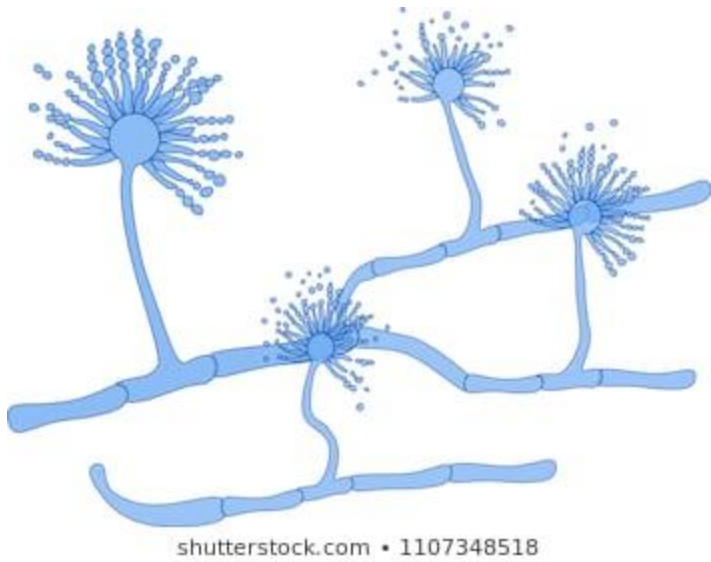
epidemiologi

- Penyebaran histoplasmosis sesuai dengan clade (NAM < LAM, Panama dst)
- *H. capsulatum* clade Indonesia mempunyai perbedaan dengan clade yang sudah dilaporkan

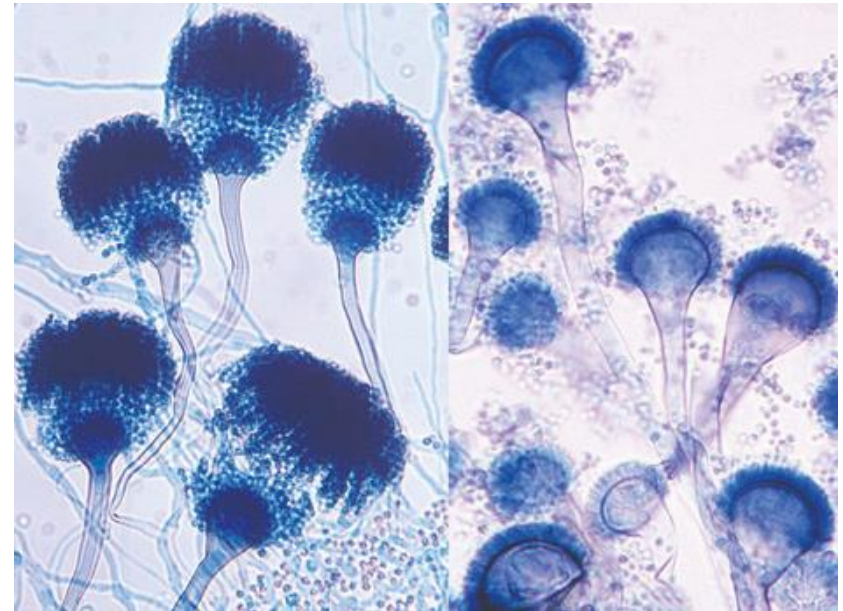
ASPERGILOSIS

Aspergillus

- Banyak di alam: tanah, sampah, dinding tua, dsb.
- Konidia: mudah lepas bila lingkungan terganggu (getaran, aliran udara, dsb.)
- Termotolerans
- Tda banyak spesies
- Mudah masuk alveoli karena ukuran kecil
- Jarang menyebabkan penyakit, kecuali pejamu imunokompromi
- Spesies utama penyebab penyakit: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*

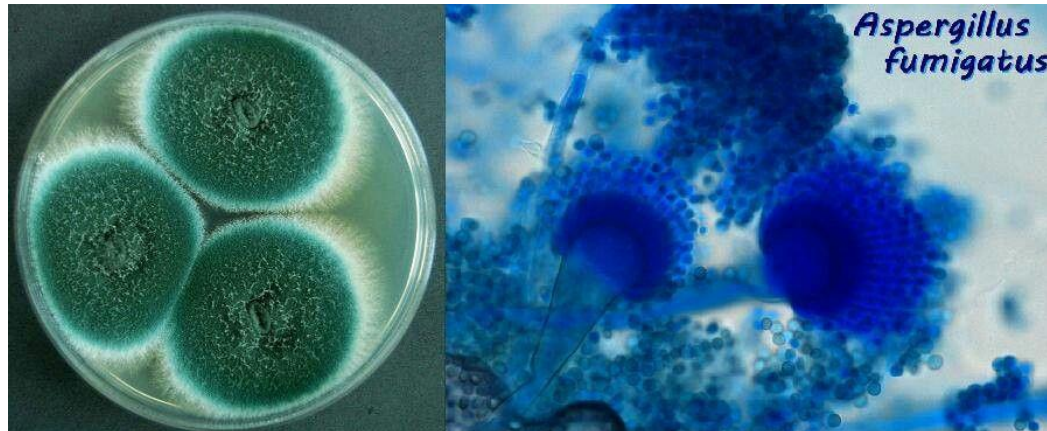


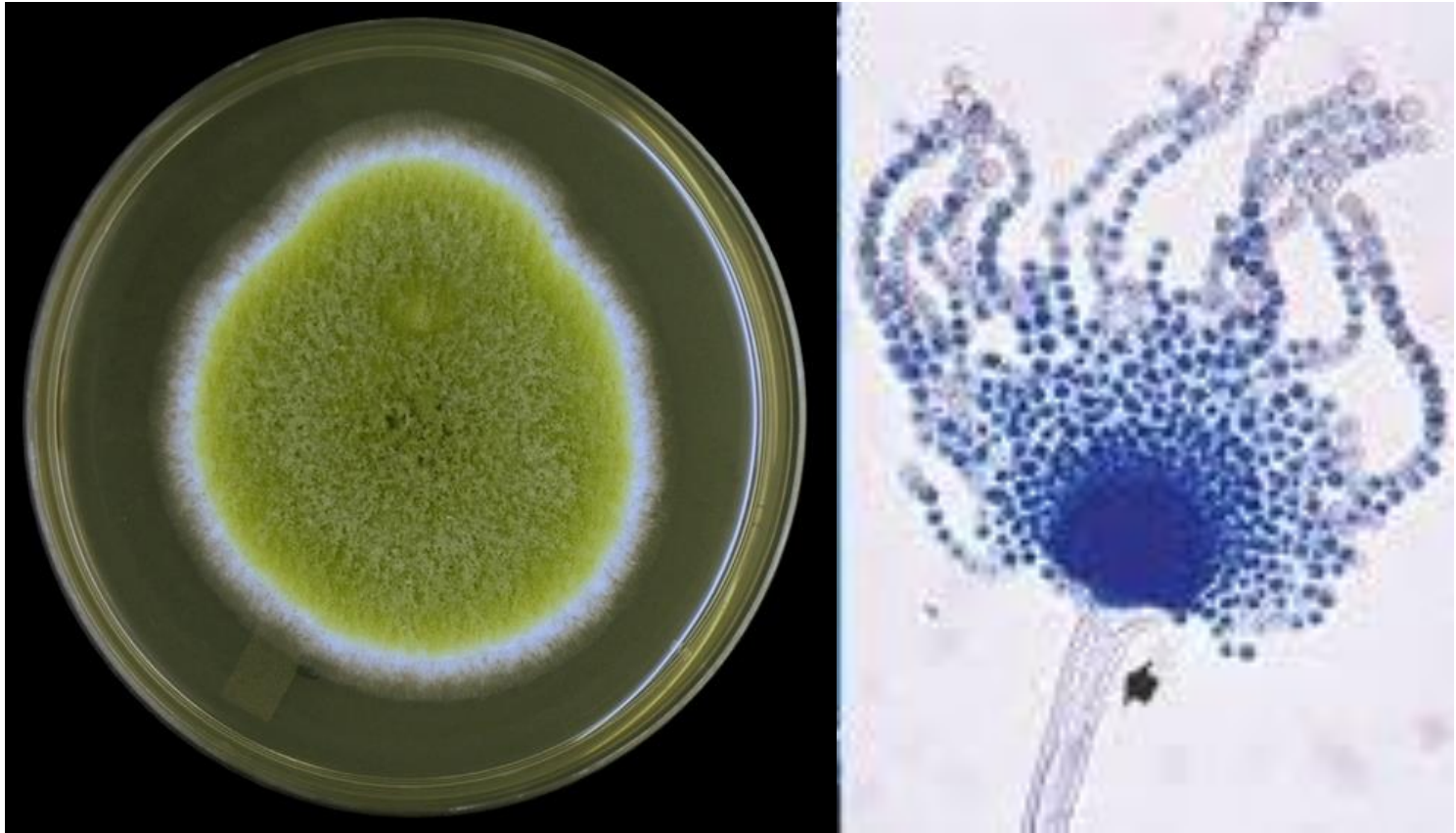
Gambar diagramatis mikroskopik
 Sel kaki, konidiofora, vesikel phialides.
 metulae, konidia



Sediaan mikroskopis *A. fumigatus*, dengan LPCB

Koloni kapang, *A. fumigatus*,
 Berwarna hijau toska

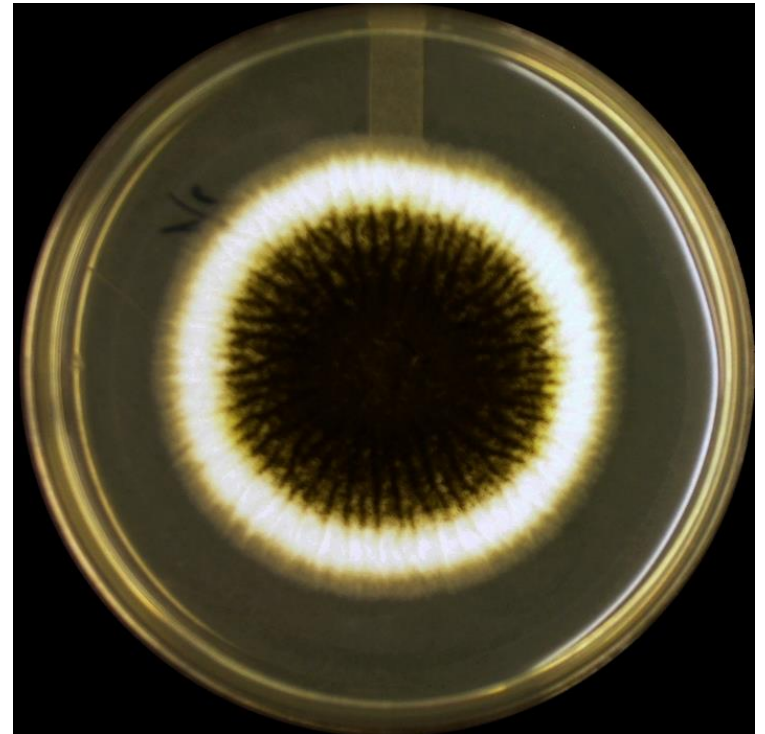




- A. Flavus, koloni berwarna hijau kekuningan (kiri), mikroskopis dalam LPCB,
- B. koniofora vesikel, metulae & konidia



A. niger, koloni kapang berwarna hitam (ka),
Mikroskopis bagian jamur berwarna hitam



Aspergilosis

- Cara masuk ke dalam tubuh manusia yang utama adalah inhalasi konidia ke dalam paru
- Dalam jumlah lebih sedikit dapat terjadi infeksi melalui oral, luka bakar, kontaminasi kateter intra vena.
- Jarang ditemukan infeksi pada pejamu imunokompeten

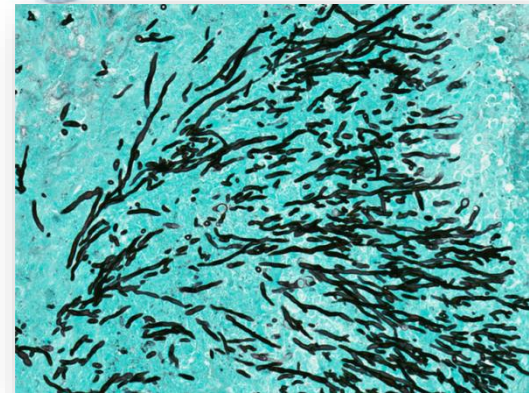
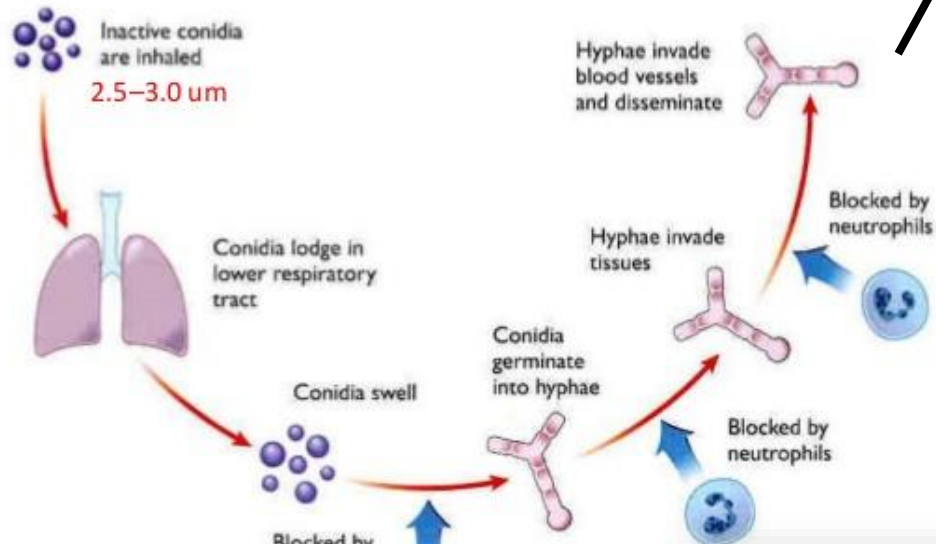
Aspergillosis



Aspergillus sp.



Pathophysiology of aspergillosis



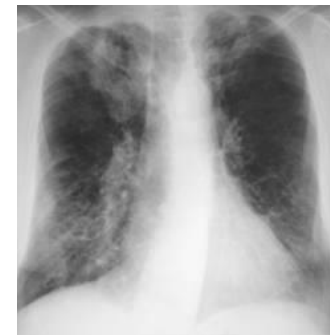
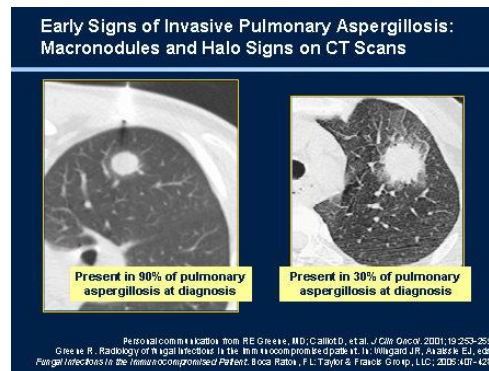
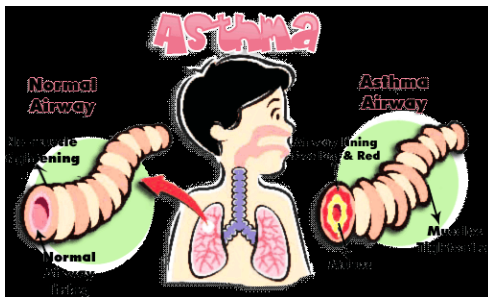
Sediaan histopatologi



Mikroskopis:
konidia (spora *Aspergillus*)

Aspergillosis: spektrum klinis

- Alergi/ABPA → asma
- Aspergillosis paru invasif: invasi jaringan oleh hifa, akut dengan gejala paru berat, *severely ill patient*
- Aspergillosis kronik: pertumbuhan jamur pada jaringan paru yang telah rusak akibat TB, PPOK, dll., merupakan proses invasif



Chronic pulmonary aspergillosis

Aspergilosis: spektrum klinis

- Aspergiloma: pertumbuhan saprofit dalam kavitas yang sudah terbentuk sebelumnya
- Aspergilosis superfisialis:
 - Keratitis
 - Otomikosis
 - Onikomikosis
 - kulit

Aspergilosis & tuberkulosis

- Jumlah pasien TB di Indonesia peringkat 2 di dunia
- Sebagian besar TB paru:
 - Menyebabkan kerusakan jaringan paru meskipun sudah diobati, media subur untuk pertumbuhan jamur terutama *Aspergillus*
 - Menyebabkan aspergilosis kronik
 - Gejala mirip TB paru – salah diagnosis – salah terapi
 - Diagnosis aspergilosis kronik: foto toraks & deteksi IgG
- Aspergilosis paru kronik menjadi masalah kesehatan,

Aspergillosis: diagnosis & terapi

- Sulit
- Gejala klinik
- Gambaran radiologi
- Pemeriksaan laboratorium:
 - Pemeriksaan langsung & kultur aspirat paru
 - Serologi:
 - deteksi antigen galaktomannan (aspergilosis akut)
 - Deteksi antibodi (aspergilosis kronik)
- Pengobatan: anti jamur; voriconazole lini pertama terapi aspergilosis paru akut

TERIMA KASIH