

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Micoses endémicas em doentes sob imunomoduladores

Endemic mycoses in patients on immunomodulatory treatment

/ Rute Aleixo¹ / Cândida Abreu²

¹ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

² Assistente Hospitalar Graduada – Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar São João e Faculdade de Medicina do Porto, Portugal

Instituto de Inovação e Investigação em Saúde (I&S). Grupo de I&D em Nefrologia e Doenças Infecciosas. Instituto Nacional de Engenharia Biomédica (INEB)

Correspondência:

Cândida Abreu

Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 - 319, Porto, Portugal
e-mail: candida.abreu@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
25/05/2015

Artigo aceite para publicação em
12/08/2015

/ Resumo

No arsenal terapêutico das doenças inflamatórias os imunomoduladores, dos quais se destacam os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α), em monoterapia ou em associação, são cada vez mais prescritos, com indelével vantagem para os doentes. A terapêutica com inibidores do TNF α , especialmente se em associação com outros imunomoduladores, apresenta risco acrescido de infeção granulomatosa, nomeadamente por fungos endémicos. Dentro destes, destaca-se a infeção por *Histoplasma capsulatum*.

O *Histoplasma*, *Blastomyces* e *Coccidioides spp*, os três principais fungos endémicos, têm localização restrita a zonas da América do Norte e Central, áreas da África subsariana, Médio Oriente e Índia, causando doença essencialmente pulmonar. Nos hospedeiros sob imunomoduladores a infeção tende a ser grave e as manifestações inespecíficas, pulmonares, extrapulmonares ou disseminadas. A inespecificidade de sintomas contribui para que a infeção fúngica não seja diagnosticada, ou o seja tardiamente, com implicações na evolução e desfecho clínico. A doença é ainda de mais difícil diagnóstico em áreas não endémicas, onde é raramente observada.

Contudo, devido à elevada mobilidade populacional é necessário estar atento ao potencial risco epidemiológico de micose endémica nos doentes sob terapêutica imunomoduladora. A abordagem dos doentes que desenvolvem infeção fúngica endémica sob terapêutica com inibidores do TNF α pressupõe implementação precoce de antifúngicos e a suspensão do inibidor do TNF α . Dos casos descritos na literatura mais de 98% surgiram em doentes sob associação de imunomoduladores, mais frequentemente em doentes tratados com infliximab. A duração da terapêutica antifúngica, a retoma de imunossuppressores e as medidas preventivas da infeção fúngica endémica são também abordadas.

Palavras-chave: histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose, imunomoduladores, anti-TNF α .

/ Abstract

*Inflammatory diseases are widely treated with immunomodulators, including tumour necrosis factor alfa (TNF α) inhibitors, and frequently with more than one drug. Patients treated with TNF α inhibitors, especially if in association with other immunomodulators, are at significant risk for granulomatous infection, namely endemic fungi, being the most common *Histoplasma capsulatum*.*

Histoplasma, Blastomyces and Coccidioides spp, the three most common endemic fungi, have a restrict distribution on North and Central America and some regions in Sub-Saharan Africa, Middle East and India, causing more commonly pulmonary disease. In the immunosuppressed host the infection tends to be severe and disseminated and mortality has been high. Patients may present atypical and severe pulmonary, extrapulmonary or disseminated disease, and the fungal infection can be mistaken or lately diagnosed and treated. The disease is even more difficult to diagnose out of endemic areas. Globalization, travel and migration change the scenario of these diseases and attention should be paid to epidemiological risks concerning patients under immunomodulators. The management of patients who develop endemic fungal infection while receiving TNF α inhibitor therapy entails early use of antifungal agents and should include discontinuation of the TNF α inhibitor. More than 98% of the cases published in the literature were diagnosed in patients treated with two or more immunomodulatory drugs, more commonly in patients treated with infliximab. Antifungal therapy duration, restarting immunosuppressors after the disease and preventive measures of endemic fungus infection are debated.

Key-words: *histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, immunomodulators, anti-TNF α .*

/ Introdução

O paradigma no tratamento das doenças inflamatórias, resultante da disponibilização dos novos fármacos imunomoduladores, alterou a história natural destas doenças com um ganho indelével na qualidade de vida dos doentes¹⁻³. Doentes com doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática e até mesmo esclerose múltipla (citando apenas as mais comumente diagnosticadas) são agora muito mais eficazmente tratados, graças a uma plêiade de fármacos biológicos – em que se incluem inibidores dos fatores de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) – e a um sempre crescente número de anticorpos monoclonais^{2,3}. Contudo, e paralelamente a este ganho, surgem receios em relação ao risco infeccioso que se lhes possa associar³. Frequentemente várias classes de fármacos como tiopurinas, inibidores da calcineurina e corticoides são prescritos em associação a fármacos biológicos, o que aumenta o risco infeccioso². Particularmente em relação aos anti-TNF α , o risco

de infeções por agentes intracelulares e de infeções granulomatosas (das quais se salienta a tuberculose e infeções por outras micobactérias, a infeção grave por *Listeria monocytogenes* e as infeções micóticas) está aumentado, já que estes fármacos impedem ou diminuem a capacidade de formação de granulomas e dificultam assim a contenção da infeção^{1,2,4}.

Muito se tem escrito relativamente a algumas destas infeções mais comuns em associação a anti-TNF α , como a tuberculose, a listeriose invasiva e a pneumocistose^{1,4}. As micoses endémicas (histoplasmose, blastomicose e coccidioidomicose), igualmente infeções granulomatosas – comumente associadas a infeções respiratórias em zonas endémicas – constituem um risco nesta população de doentes imunomodulados. Se bem que com uma distribuição em áreas geográficas restrita, a capacidade que os fungos causadores das micoses endémicas têm de permanecer latentes e serem reativados anos depois^{5,6} coloca em risco uma maior faixa de população e, muito em particular, os doentes sob

anti-TNF α . Acresce que estes doentes vão sendo cada vez mais velhos, sendo a idade em si um fator de risco para infeções micóticas⁷.

Considerando a cada vez maior mobilidade populacional – pelo aumento do turismo, deslocações por trabalho, programas de cooperação internacional e migração – o risco é potenciado^{5, 7-9}. De facto têm sido descritos cada vez mais casos destas micoses em zonas não endémicas, ocorrendo na sua maioria em doentes imunossuprimidos^{5, 7-9}. Nestes doentes a doença adquire frequentemente um carácter disseminado e grave, associando-se a uma mais elevada taxa de mortalidade¹. Assim, urge um diagnóstico precoce, que só será possível se houver suspeição clínica. Contrariamente ao que se passa com a tuberculose, não há *guidelines* no rastreio de micoses endémicas antes de iniciar terapêutica com agentes anti-TNF α ¹⁰.

Com a presente revisão pretende-se alertar para o risco das micoses endémicas em doentes imunomodulados, revendo o que está descrito e estabelecido na literatura bem como aspetos em discussão, após breve revisão de zonas de endemia e considerações sobre a clínica, diagnóstico e terapêutica, com especial atenção às especificidades do doente imunomodulado.

/ Materiais e Métodos

Realizou-se pesquisa em bases de dados da PubMed e MEDLINE. Foram analisados todos os artigos publicados em revistas indexadas sujeitas a revisão por pares entre 1 de janeiro de 1995 e 1 de março de 2015 referentes a micoses endémicas em doentes imunomodulados, utilizando os termos "*endemic mycosis*", "*endemic fungi*", "*fungal infection*", "*Histoplasma capsulatum*", "*histoplasmosis*", "*Blastomyces spp*", "*blastomycosis*", "*Coccidioides*", "*coccidioidomycosis*" "*anti-TNF*", "*immunomodulators*", "*immunossuppression*".

/ Micoses endémicas: áreas de distribuição e incidência

De distribuição assimétrica, as três mais importantes micoses endémicas (histoplasmose, coccidioidomicose e blastomicose) tendem a ocorrer em áreas climáticas específicas⁸. A histoplasmose é a infeção fúngica endémica mais comum e a mais amplamente disseminada, encontrando-se descrita em mais de 60 países^{1, 8}. A variante americana é mais prevalente, causada pelo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (com predisposição para climas tropicais, surgindo maioritariamente na América Central e do Sul, costa Este dos EUA, Vales do Rio Mississipi e Ohio, Sudoeste mexicano, Índia e Médio-Oriente) – Figura 1. A histoplasmose causada pela variante africana (*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*) é muito mais rara, sendo descrita em Madagáscar, África Central e Ocidental – em especial Nigéria e República do Níger^{7, 8, 11-15}.

A histoplasmose é a micose endémica mais frequentemente adquirida pelos viajantes europeus⁹. Têm sido descritos alguns

casos autóctones causados por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* na Europa, maioritariamente em Itália (solo do vale do rio Pó)^{9, 14}. Também foram descritos casos autóctones na Hungria, Roménia, Alemanha, Grã-Bretanha, Turquia, antiga União Soviética, Espanha e Portugal^{8, 9, 14}, podendo assim ser considerada uma doença emergente em países não-endémicos⁹.

A blastomicose, provocada pelo fungo dimórfico *Blastomyces dermatidis*, surge maioritariamente no Canadá e Este dos EUA, entre os Vales dos Rios Ohio e Mississipi, mas também na África Central e Oriental^{5, 8} – Figura 1.

Já a coccidioidomicose, causada pelo *Coccidioides immitis*, tem uma distribuição mais limitada em estados americanos (Califórnia – maioritariamente Vale de San Joaquin – Arizona, Texas, Nevada, Utah e Novo México) – Figura 1. A variante causada pelo *Coccidioides posadasii* distribui-se por algumas regiões dos EUA, norte mexicano e áreas da América Central (Guatemala, Honduras, Nicarágua) e do Sul (Argentina, Paraguai, Venezuela, Colômbia, Brasil)^{8, 16, 17}.

A incidência destas doenças em áreas endémicas é difícil de determinar com precisão, por não serem de declaração obrigatória na maioria dos estados/áreas geográficas e terem um amplo espectro de manifestações clínicas¹⁸⁻²⁰. Nos EUA foi estimado, por teste cutâneo de deteção de histoplasmina, que 60 a 90% dos habitantes dos Vales dos Rios Ohio e Mississipi já contactaram com *Histoplasma*²¹. Um estudo americano relativo ao ano de 2002 evidencia que a mortalidade hospitalar por histoplasmose foi de 8% nos adultos, estando sob imunomoduladores 14% desses doentes hospitalizados²². Outro estudo abordando histoplasmose sintomática, entre 1998 e 2008, verificou mortalidade de 4% aos 6 meses²³.

Nas zonas endémicas para coccidioidomicose há estudos, utilizando testes de deteção antigénica cutânea, que apontam para prevalência de 30% de infeção na população²⁴. Cerca de 130.000 casos foram declarados aos CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (EUA) entre 1998 e 2011, mas só no ano de 2012 foram declarados 17.000^{18, 25, 26}.

/ Risco e impacto das micoses endémicas em doentes sob anti-TNF α

O fator de necrose tumoral alfa é essencial para a formação e manutenção do granuloma e estimula a produção de interferão, que leva à fagocitose e atividade antifúngica²⁷⁻³⁰. Por outro lado, o uso de inibidores de TNF α diminui a resposta celular, também esta importante na defesa contra as infeções fúngicas. Em 2002 foram relatados os primeiros 10 casos de histoplasmose associados a anti-TNF α ³¹; dois anos após, Wallis³² mostrou que havia risco significativo de micoses endémicas em doentes sob infliximab. Parece ser consensual que em quase todos os casos a doença surge nos doentes sob anti-TNF α com associação de imunomoduladores (98% em 281 casos, publicados por Tsiodras et

a/ em 2008³) e maioritariamente são casos de histoplasmose. Também é globalmente aceite que os casos de histoplasmose representem maioritariamente infeção primária atendendo a que a reativação de doença latente parece ser rara, mesmo em áreas endémicas^{31, 33, 34}.

Histoplasmose

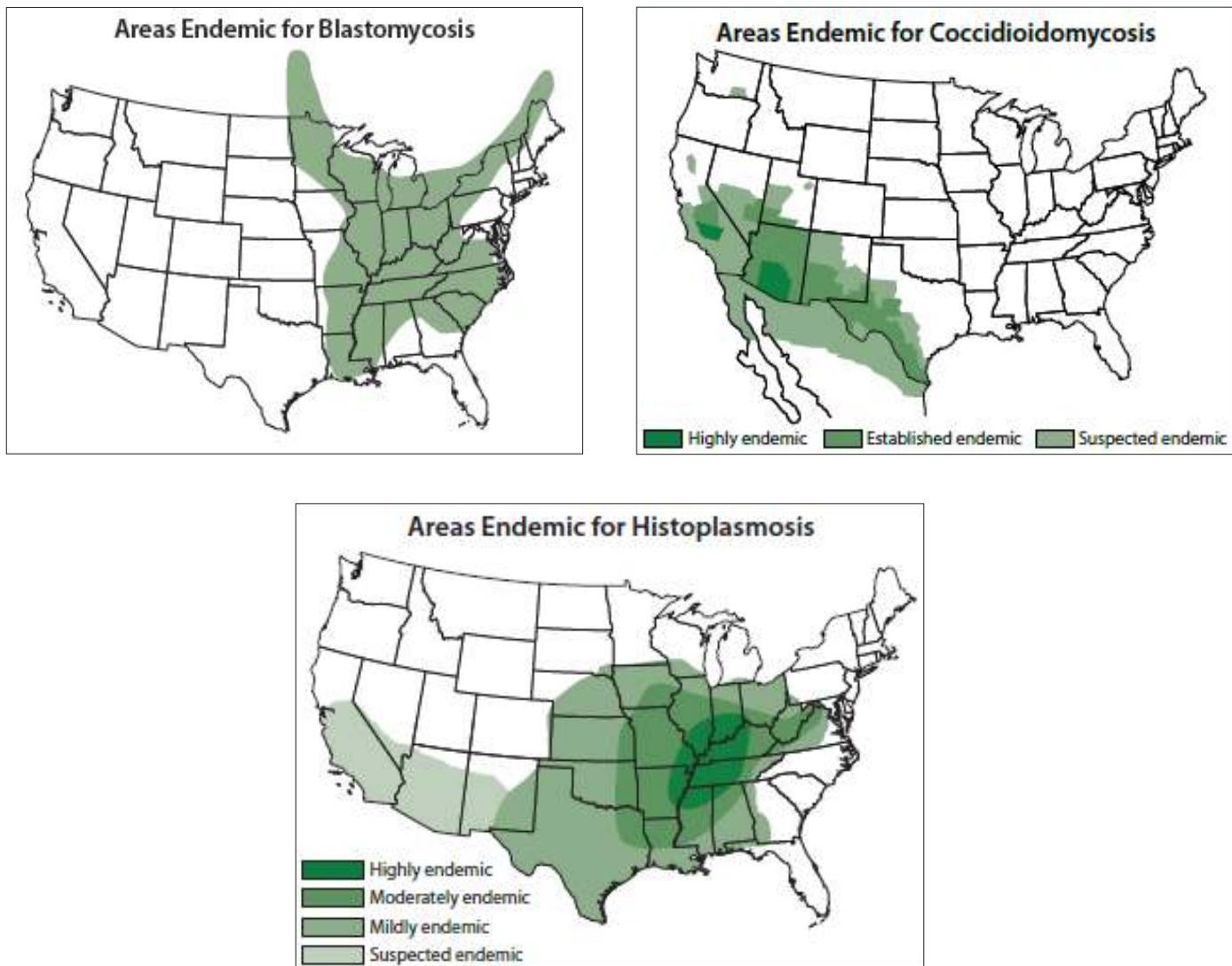
Dos primeiros 10 casos relatados em 2002³¹ todos estavam medicados com associações de imunomoduladores, 9 faziam infliximab e 1 etanercept. Nos doentes medicados com infliximab

as manifestações clínicas surgiram 1 a 20 semanas após a primeira (e em alguns doentes única) dose do fármaco.

Em 2008 a Food and Drug Administration (FDA)³⁷ registava 240 casos de histoplasmose em doentes tratados com infliximab (207 casos), etanercept (17 casos) e adalimumab (16 casos); um caso foi mais tarde associado ao certolizumab pegol.

A incidência de histoplasmose em doentes tratados com anti-TNF α foi estimada em 18,78 por 100 000 pessoas para o infliximab e 2,65 por 100 000 pessoas para o etanercept³⁵. Contudo, esta

Figura 1 – Áreas endémicas de *Histoplasma*, *Blastomyces* e *Coccidioides* nos EUA



incidência tem grande variabilidade geográfica e pode ser mesmo mais elevada em zonas endémicas³⁵. Em áreas endémicas para o fungo, a histoplasmose em doentes sob anti-TNF α tem sido diagnosticada três vezes mais do que tuberculose¹⁰. A mortalidade associada à infeção foi em alguns estudos de 20%¹⁰.

Coccidioidomicose

Dada a restrição geográfica do *Coccidioides* (*C. immitis* no sul da Califórnia e *C. posadasii* nas outras áreas) é difícil estimar a incidência em doentes sob anti-TNF α . Ainda assim foi estimada uma incidência de doença sintomática, sendo esta de 5,58 por 100 000 pessoas tratadas com infliximab, e de 0,88 por 100 000 pessoas no tratamento com etanercept³⁵.

Dos primeiros 13 casos em doentes sob anti-TNF α publicados, 12 estavam medicados com infliximab (associado a metotrexato em 11 destes) e um com etanercept³⁶. Tsiodras e co-autores referem (em 2008) estarem publicados na literatura 29 casos de coccidioidomicose, 27 (93%) dos quais associados a infliximab e dois (7%) a adalimumab³; todos estavam concomitantemente medicados com corticoide ou metotrexato.

Blastomicose

Classicamente este fungo dimórfico, *B. dermatitidis*, causador da blastomicose, não é considerado agente de infeção oportunista nos doentes imunossuprimidos, já que a infeção pelo fungo induz imunidade celular de células T e imunidade associada a neutrófilos⁵. Em doentes tratados com anti-TNF α foram registados pela FDA (Adverse Event Reporting System) sete casos até meados de 2008³⁷.

/ Portas de entrada dos agentes fúngicos

Tal como noutras infeções fúngicas, a porta de entrada dos fungos endémicos no hospedeiro humano é a inalação de conídios, que sofrem transformação e divisão no alvéolo pulmonar^{4,5}. Enquanto agentes patogénicos intracelulares, são incorporados por neutrófilos e macrófagos, replicando-se no seu interior. A infeção pode desencadear resposta imune celular (infeção ativa) ou o fungo pode permanecer quiescente, muitas vezes durante anos^{4,38}. O pulmão é, assim, o local de infeção inicial a partir do qual pode haver disseminação linfática e hematogénea^{8,38}.

Pode ainda ocorrer infeção cutânea primária por inoculação direta, se bem que seja muito pouco frequente^{5,38}. Os casos existentes foram descritos em indivíduos feridos com objetos contaminados ou mordidos por animais infetados; no local de inoculação é descrito um nódulo ou úlcera, frequentemente acompanhado de linfangite ou linfadenopatia regional, sem sinais ou sintomas sistémicos na maioria dos casos^{5,38}.

A transmissão pelo contacto direto com pessoas ou animais infetados é ainda mais rara e ocorre apenas excepcionalmente^{6,44}.

/ Manifestações Clínicas

O espectro de doença vai desde infeção subclínica e autolimitada a doença disseminada progressiva, sendo o estado de imunidade do hospedeiro determinante na apresentação e evolução^{8,9,45}. A doença pode assumir um carácter pulmonar agudo, crónico ou disseminado^{1,4,5,38,46}. Na histoplasmose, a infeção pulmonar pode resolver até sem terapêutica mas pode persistir pneumonite ou inflamação dos gânglios mediastínicos. Pericardite, artrite e eritema nodoso podem ocorrer. A doença disseminada significa falência da resposta imune e está associada a atingimento gastrointestinal, medular (pancitopenia), hepatoesplenomegalia e lesões cutâneas⁴⁷.

Na blastomicose a doença extrapulmonar (atingindo pele, osso, sistema genito-urinário) está descrita em 25-40% dos doentes com infeção crónica⁴⁸. É considerada infeção oportunista em fase tardia de SIDA e em transplantados sob terapêutica imunossupressora.

A coccidioidomicose habitualmente apresenta-se como uma pneumonia aguda ou subaguda; contudo a doença pode ser progressiva ou disseminada. As complicações extrapulmonares que são escassas na população caucasiana (0,5%) podem ser muito frequentes nos doentes sob imunossupressores⁴⁹. Em 29 doentes com coccidioidomicose sob imunomoduladores, 15 tinham formas pulmonares e 4 infeção disseminada³.

Nas apresentações de doença crónica há que considerar os diagnósticos diferenciais com micobacterioses por *M. tuberculosis*, *M. avium* e *M. kansasii*¹⁶.

/ Teoria explicativa do efeito do TNF α

A citocina TNF- α aparenta ser a mais influente na defesa do organismo contra o fungo, limitando a formação e manutenção de granulomas e estimulando a resposta inflamatória celular; é, pois, aceite que exista uma maior suscetibilidade à reinfeção sintomática e um maior risco de reativação em doentes sob o efeito de inibidores do TNF α ^{2-4,11,38,39}. Nestes indivíduos, o fungo quiescente pode ser ativado após início de terapêutica imunossupressora, despoletando doença, muitas vezes disseminada^{2,5,7,16,39-41}. A reativação do fungo no caso da histoplasmose é, para alguns autores¹⁰, rara mas mais frequente no caso da coccidioidomicose⁴² e blastomicose (até 25% dos casos nos doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana)⁴³. No entanto outros autores dizem ser a histoplasmose associada a anti-TNF α sugestiva de reativação, já que os sintomas surgem tão cedo quanto as 1-4 semanas após a administração de anti-TNF α . Há também um caso de histoplasmose descrito num doente residente fora de zona endémica, mas que tinha habitado anteriormente em zona de endemia para o fungo³⁹.

/ Diagnóstico

Em doentes imunomediados com história de estada em zonas de micose endémica, sintomas respiratórios que não resolvem com o tratamento habitual do quadro respiratório e que se prolongam no tempo devem fazer suspeitar de infeção micótica⁵⁰. Quadros respiratórios graves, com insuficiência respiratória e síndrome de dificuldade respiratória aguda podem, nesses doentes, ser tradutores de infeção micótica⁵⁰. A suspeição clínica assume assim o primeiro passo no diagnóstico.

Laboratorialmente, o diagnóstico baseia-se em cinco pilares (Tabela 1): a cultura fúngica, que é o *goldstandard* mas demorada; a histopatologia dos tecidos afetados; a pesquisa de anticorpos (estudo serológico); a determinação de antígenos específicos do fungo (sangue e/ou urina e testes cutâneos) e, mais recentemente, a deteção de material genético do fungo por técnica de biologia molecular, que poderá vir a ganhar maior relevância futuramente^{1, 5, 8, 13, 46, 51, 52}. No hospedeiro imunomodulado a resposta serológica pode não ser positiva numa percentagem de casos importante (falsos-negativos). A deteção dos antígenos pode ainda ser útil na avaliação da resposta terapêutica ou na reinfeção⁵³.

Em Portugal para além de cultura é possível realizar teste antigénico para *Histoplasma*, *Coccidioides* e *Blastomyces* no

Instituto Ricardo Jorge. Na suspeita clínica do diagnóstico e dado serem fungos dimórficos, o laboratório deve ser informado, já que a cultura deverá incluir sementeira em meios ricos com incubação a 35°C (onde o fungo se apresenta sob a forma de levedura) e em meios mais pobres com incubação a 25°C (onde o fungo tem forma filamentosa).

As técnicas de biologia molecular para *Histoplasma* vão estando disponíveis em alguns hospitais.

Histoplasmoses

Na suspeita de histoplasmoses a avaliação deve incluir duas hemoculturas e cultura do lavado broncoalveolar, deteção antigénica de polissacarídeos capsulares de *Histoplasma* (antigenemia e antigenúria) e serologia⁵⁴. O diagnóstico histopatológico utiliza coloração pela metenamina de prata, que revela os pequenos fungos ovais com protuberância, sugestivos de *H. capsulatum*. No hospedeiro sob imunomoduladores, até 40% dos doentes com histoplasmoses sintomática não são capazes de montar uma resposta de anticorpos, o que impede a utilização fiável de testes serológicos^{52, 53}. O antígeno histoplasmina pode ser detetado na urina, soro, líquido cefalorraquidiano ou lavado bronco-alveolar^{52, 53}. A sensibilidade antigénica é de 90% quando o teste é realizado na urina, e de 80% quando realizado no soro,

Tabela 1 – Avaliação diagnóstica nos doentes com micose endémica

Teste Diagnóstico	<i>Histoplasma</i>	<i>Blastomyces</i>	<i>Coccidioides</i>
Cultura (<i>goldstandard</i>)	Lavado broncoalveolar, aspirado de medula óssea, hemocultura Maior sensibilidade em doentes com carga fúngica elevada ^{5, 14}	Lavado broncoalveolar, aspirado de medula óssea, hemocultura	Lavado broncoalveolar, aspirado de medula óssea, hemocultura Rápido crescimento quando comparado com as outras micoses endémicas ¹
Biopsia com Histopatologia	Sobretudo útil em doença disseminada ¹⁴	Método de resultado mais rápido ¹	Método de resultado mais rápido ¹
Deteção Antigénica (Teste não invasivo, Rápido; 24-48h)	Teste cutâneo com histoplasmina Teste urinário e no soro: sensibilidade elevada; útil no imunodeprimido Reação cruzada com blastomicose e paracoccidioidomicose Útil para monitorizar eficácia pós-início de terapêutica e avaliar infeção recrudescente ^{5, 14, 46}	Teste urinário: importância no diagnóstico rápido de doença grave Reação cruzada com histoplasmoses ^{1, 5}	Teste cutâneo com coccidoína Teste urinário: a aguardar maior experiência na sua utilização ¹
Serologia (baixas especificidade e sensibilidade)	Reação cruzada com outras micoses Útil em infeção crónica (2 a 6 semanas pós-contágio) Exame positivo mesmo anos após primoinfeção ^{5, 14, 46}		Mais útil do que nas outras micoses nos doentes imunomediados ¹⁷
Testes de Biologia Molecular	Confirmação de diagnóstico ⁴⁶	Confirmação de diagnóstico ⁵	Confirmação de diagnóstico ¹⁷

ocorrendo no entanto falsos-positivos por reação cruzada com blastomicose e coccidioomicose⁵⁵. A realização seriada de teste antigénico no soro pode ser útil na avaliação da resposta à terapêutica ou nos casos de suspeita de reinfeção⁵³.

Blastomicose

O diagnóstico da blastomicose baseia-se na cultura e análise histopatológica do lavado bronco-alveolar, biópsia pulmonar ou cutânea⁴³. Na biópsia surgem leveduras em gemulação com base alargada, assemelhando-se a um oito. O *Blastomyces dermatidis* é facilmente isolado a partir de secreções respiratórias, sendo a expectoração e lavado bronco-alveolar positivos em 86% e 100% dos casos, respetivamente. As serologias não têm sensibilidade e especificidade significativa para o diagnóstico; o teste de deteção antigénica na urina apresenta reação cruzada com histoplasmose⁵⁶⁻⁵⁸.

Coccidioomicose

O exame histopatológico do tecido afetado é a forma mais rápida de chegar ao diagnóstico. As *Coccidioides spp* apresentam-se como esférulas grandes e podem ser visualizadas com colorações como a hematoxilina e eosina ou coloração pela prata. A cultura, ao contrário da histoplasmose e blastomicose, é rápida mas obriga a cuidados laboratoriais para evitar a dispersão dos artroconídios¹. A cultura de *Coccidioides* a partir de expectoração tem baixo valor diagnóstico (positiva em 10-20% dos casos), devendo por isso ser realizada a partir de lavado bronco-alveolar¹⁷. Os testes serológicos são de sensibilidade e especificidade questionável, apesar de muito utilizados⁵⁹. Um teste urinário antigénico para *Coccidioides spp* foi recentemente desenvolvido e pode vir a ser útil no diagnóstico⁶⁰. A deteção de material nuclear do fungo por técnica de PCR é outra forma de diagnosticar¹⁷.

/ Terapêutica

A Sociedade de Doenças Infeciosas Americana (IDSA) atualizou em 2007 as *guidelines* de tratamento da histoplasmose⁴⁷ e em 2008 as da Blastomicose⁶¹; normas no tratamento da coccidioomicose foram publicadas em 2005⁴⁹.

O tratamento depende da gravidade da doença, mas é expectável que muitos dos doentes sob anti-TNF α tenham doença pulmonar moderada a grave ou doença disseminada e, nessas circunstâncias, uma formação lipídica de anfotericina B é indicada para início de terapêutica (Tabela 2). Nos doentes com formas não ligeiras, o tratamento deve ser iniciado logo que feitas as colheitas para diagnóstico laboratorial e mesmo antes da sua confirmação. Logo que haja melhoria clínica a terapêutica pode ser alterada para itraconazol oral, devendo ser completados pelo menos 12 meses de terapêutica. De salientar que o itraconazol tem má biodisponibilidade, demorando cerca de uma semana a atingir níveis estáveis e tem muitas interações medicamentosas que requerem a atenção do clínico.

Logo que haja suspeição do diagnóstico de histoplasmose, blastomicose ou coccidioomicose o anti-TNF α deve ser suspenso.

Nos casos em que a imunossupressão não possa ser revertida, e nos doentes que têm recidiva apesar da terapêutica adequada, pode ser necessário manter itraconazol para lá da duração usual da terapêutica¹.

/ Reintrodução de anti-TNF α após micose endémica

Só quando as culturas ficam negativas e há controlo do antigénio urinário (no caso da histoplasmose) é que deve ser considerada a reintrodução de anti-TNF α e, segundo alguns autores, sempre sob itraconazol – admitindo-se a sua suspensão ao fim de 1 ano após o início da terapêutica¹.

No caso da coccidioomicose a retoma de anti-TNF α é menos clara, sobretudo se há doença do sistema nervoso central, mesmo que esse envolvimento implique por si só manter itraconazol para o resto da vida; pelo menos um doente teve recidiva da doença micótica anos mais tarde, mesmo sob terapêutica com itraconazol³⁶.

/ Prevenção

Nos doentes a submeter a imunomodulação a primeira questão a colocar será se pode ter havido exposição prévia a micoses endémicas e, eventualmente, presença de sintomas que evoquem a doença. Nas áreas endémicas deve ter-se um particular cuidado com atividades que facilitem a inalação de esporos (em particular sempre que exista revolver de solos) tais como agricultura, avicultura (limpeza de aviários), jardinagem, construção civil, arqueologia e espeleologia^{17,45}. Nesses doentes o rastreio serológico da coccidioomicose prévio à imunomodulação mostrou-se útil na avaliação pré-transplante de órgãos sólidos, mas não há prova de que seja igualmente útil na pré-imunomodulação com inibidores do TNF α . O mesmo se passa em relação à histoplasmose e também em relação à blastomicose, nesta pela ausência de anticorpos específicos e sensíveis¹. Os testes de antigénios, no soro ou urinários, também não são passíveis de serem considerados testes de rastreio.

Nos doentes que já fazem algum tipo de imunossupressão terapêutica, acresce que muitas vezes não há uma resposta de anticorpos, e os testes de antigénios farão sentido em situações muito particulares – como por exemplo no doente que teve histoplasmose documentada e em que o rastreio seriado de antigénio urinário a cada 2-3 meses pode ajudar na deteção de eventual reativação, aquando do início de anti-TNF α ⁴⁷. É no entanto evidente que se a maior parte das infeções micóticas forem infeções de novo³⁶ o rastreio serológico perde importância. Por isso doentes imunomodulados que pretendam viver ou viajar para regiões endémicas, bem como realizar atividades com risco de exposição a solos contaminados devem ser desencorajados, pelo risco de contraírem infeção^{14, 17, 31, 62}.

Tabela 2 – Esquema terapêutico nos doentes com infeção micótica endémica (segundo guidelines da IDSA)

		Terapêutica de Primeira Linha	Alternativa Terapêutica	
Histoplasmosose ⁴⁷	Pulmonar Aguda	Ligeira a moderada	Por norma desnecessária. Se sintomas >1 mês: Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, seguido de 200mg 1-2x/dia durante 6-12 semanas)	—
		Moderadamente Grave a Grave	Anfotericina B lipossómica (3-5 mg/kg/dia EV durante 1-2 semanas) seguido de Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, e depois 200mg 2x/dia durante 12 semanas) §	Se baixo risco de nefrotoxicidade: Anfotericina B desoxicolato (0,7-1mg/kg/dia EV) Se complicações respiratórias: Metilprednisolona (0,5-1mg/kg/dia EV durante as primeiras 1-2 semanas de terapêutica antifúngica)
	Pulmonar Crónica	Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, seguido de 200mg 1-2x/dia durante ≥1ano; considerar prolongar até 18-24 meses pelo risco de infeção recrudescente) §	—	
	Disseminada	Ligeira a Moderada	Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, e depois 200mg 2x/dia durante ≥12 meses) §	—
Moderadamente Grave a Grave		Anfotericina B lipossómica (3 mg/kg/dia durante 1-2 semanas) seguido de Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, e depois 200mg 2x/dia durante pelo menos 12 meses) §	Se baixo risco de nefrotoxicidade: Anfotericina B desoxicolato (0,7-1mg/kg/dia EV) Pode ser preferível aplicar outro tipo de formulação lipídica (5mg/kg/dia), devido a custos ou tolerabilidade	
Blastomicose ⁵¹	Pulmonar Aguda	Ligeira a moderada	Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, seguido de 200mg 1-2x/dia durante 6-12 meses) §	—
		Moderadamente Grave a Grave	Anfotericina B lipossómica (3-5 mg/kg/dia EV) ou Anfotericina B desoxicolato (0,7-1mg/kg/dia EV) durante 1-2 semanas) seguido de Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, e depois 200mg 2x/dia durante 6-12 meses) §	—
	Disseminada §§	Ligeira a Moderada	Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, e depois 200mg 1-2x/dia durante 6 a 12 meses) §	—
		Moderadamente Grave a Grave	Anfotericina B lipossómica (3-5 mg/kg/dia EV) ou Anfotericina B desoxicolato (0,7-1mg/kg/dia EV) durante 1-2 semanas ou até melhoria sintomática seguido de Itraconazol (200mg 3x/dia durante 3 dias, e depois 200mg 2x/dia durante pelo menos 12 meses) §	—
Coccidioidomicose ⁴⁹	Pulmonar Aguda	Ligeira a Moderada	Itraconazol, Fluconazol ou Itraconazol (200-400mg/dia durante 3-6 meses)	—
		Moderadamente Grave a Grave	Anfotericina B, podendo ser substituída no período de convalescença por Itraconazol (200mg 2-3x/dia) ou Fluconazol (400-800mg/dia) ou Ketaconazol (400mg/dia) §§§	Fluconazol em doses elevadas
	Pulmonar Crónica	Itraconazol (200mg 2-3x/dia) ou Fluconazol (400-800mg/dia) ou Ketaconazol (400mg/dia) durante pelo menos 1 ano.	Se terapêutica não for eficaz: - Substituir azol - Aumentar a dose do azol - Terapêutica alternativa com Anfotericina B	
	Grave/Disseminada	Itraconazol (200mg 2-4x/dia) ou Fluconazol (200mg 2-10x/dia) ou Anfotericina B (maior gravidade) §§ §	Ketaconazol	

§ Verificar os níveis sanguíneos de itraconazol de forma a garantir uma exposição adequada à terapêutica (viável após no mínimo 2 semanas de tratamento).

§§ Doentes com blastomicose osteoarticular deverão receber terapêutica antifúngica durante pelo menos 12 meses.

§§§ Anfotericina B pode ser administrada na forma anfotericina B desoxicolato (0,5-1,5mg/kg/dia EV) ou — em doentes cuja terapêutica não foi eficaz/apresentem intolerabilidade à terapêutica — na forma lipossómica (2-5mg/kg/dia EV, por vezes em doses ainda mais elevadas). A duração do tratamento deve ser de pelo menos 1 ano.

Acresce ainda referir que nos doentes sob anti-TNF α não existe nenhuma recomendação formal de utilização de antifúngico, nomeadamente do itraconazol enquanto profilaxia¹.

/ Conclusões

Dado que vivemos num mundo de mobilidade e saúde global, em que as doenças inflamatórias são cada vez mais tratadas com fármacos biológicos – entre os quais os inibidores de TNF α , que assumem um papel importante e se associam a maior incidência de infeções granulomatosas – a doença micótica endémica parece-nos justificar atenção (Tabela 3).

Em todos os doentes candidatos a fármacos anti-TNF α o risco epidemiológico de infeção micótica deve ser investigado. Sabe-se que a histoplasmose e a coccidioidomicose são as duas micoses endémicas mais frequentemente associadas a anti-TNF α e que dentro destes o infliximab parece representar o maior risco, seguido de adalimumab e etanercept. Se, num doente sob anti-TNF α e com risco epidemiológico de infeção fúngica endémica, surgirem sintomas ou sinais evocadores da doença (febre, arrepios, anorexia, mal estar e tosse, dispneia) o diagnóstico deve ser considerado. Na avaliação deve ser realizada biópsia dos tecidos afetados (pulmão, pele, gânglios linfáticos, fígado, medula óssea) para exame histopatológico com pesquisa de fungos, alertando o patologista para a hipótese de micose endémica. Da mesma forma, e se disponível, devem ser pesquisados os antígenos fúngicos. Se a suspeição é grande e os sintomas exuberantes a terapêutica, idealmente com anfotericina B, deve

ser iniciada mesmo antes da confirmação diagnóstica, devendo ainda suspender-se o anti-TNF α . Sabe-se que doentes sob anti-TNF α possuem um maior risco de infeções rapidamente progressivas, graves e disseminadas, e que a terapêutica precoce é fundamental.

A retoma do anti-TNF α após infeção micótica deve ser ponderada caso a caso. Acresce ainda que a necessidade de prolongar terapêutica antifúngica na reintrodução de anti-TNF α é ainda pouco esclarecida, sobretudo para a blastomicose e coccidioidomicose, relativamente às quais há menos dados na literatura.

Nos doentes com história recente de infeção por *Histoplasma*, com pneumonia associada a antigenúria e antigenemia ou teste serológico positivo nos últimos dois anos, alguns autores indicam profilaxia antifúngica com itraconazol por três meses antes de iniciar inibidor do TNF- α , mantendo o esquema terapêutico até pelo menos um ano pós-início da terapêutica⁵⁴.

A importância das medidas preventivas da infeção micótica endémica, dos dados epidemiológicos e o diagnóstico precoce são de momento as principais formas de proteção do doente sob anti-TNF α . A acumulação de experiência, sobretudo nos países de endemia, virá a ser importante no lidar da doença em hospedeiros imunomediados.

Tabela 3 – Aspetos Práticos

Ideias a reter:

- A terapêutica com imunomoduladores, em especial em associação com os inibidores do TNF- α , está associada a um maior risco de infeção micótica endémica.
- O risco epidemiológico para a infeção micótica deve ser equacionado em todos os doentes previamente à prescrição de anti-TNF α .
- As micoses endémicas em doentes imunossuprimidos tendem a ser graves, com manifestações variáveis e inespecíficas, sejam elas pulmonares ou disseminadas, podendo ser rapidamente progressivas.
- O diagnóstico laboratorial baseia-se na cultura, histopatologia, pesquisa de antígenos, serologia e mais recentemente em técnicas de pesquisa de ADN do fungo.
- O diagnóstico tardio está associado a elevada taxa de mortalidade.
- Em doentes imunomodulados o diagnóstico ou forte suspeita de micose endémica deve levar a suspensão do anti-TNF α .
- A terapêutica da micose endémica em hospedeiros imunomodulados faz-se habitualmente com anfotericina B, seguida de itraconazol oral por períodos prolongados.
- A reintrodução de anti-TNF α após micose endémica é alvo de discussão, não estando claramente definidas as condições e situações em que pode ser feita com segurança.

/ Bibliografía

1. Smith JA, Kauffman CA. Endemic fungal infections in patients receiving tumour necrosis factor- α inhibitor therapy. *Drugs*. 2009;69(11):1403-15.
2. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(5):291-302.
3. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(2):181-94.
4. Bennett JE, Dolin R, and Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth ed: Saunders; 2014.
5. Kauffman CA. Endemic mycoses: blastomycosis, histoplasmosis, and sporotrichosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):645-62, vii.
6. Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(3):321-31.
7. Kauffman CA. Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):550-5.
8. Bonifaz A, Vazquez-Gonzalez D, Perusquia-Ortiz AM. Endemic systemic mycoses: coccidioidomycosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and blastomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(9):705-14; quiz 15.
9. Norman FF, Martin-Davila P, Fortun J, Dronda F, Quereda C, Sanchez-Sousa A, et al. Imported histoplasmosis: two distinct profiles in travelers and immigrants. *J Travel Med*. 2009;16(4):258-62.
10. Ordonez ME, Farraye FA, Di Palma JA. Endemic fungal infections in inflammatory bowel disease associated with anti-TNF antibody therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(11):2490-500.
11. Deepe GS, Jr. Modulation of infection with *Histoplasma capsulatum* by inhibition of tumor necrosis factor- α activity. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 3:S204-7.
12. Anderson AM, Mehta AK, Wang YF, Jing Q, Easley K, Nguyen ML. HIV-associated histoplasmosis in a nonendemic area of the United States during the HAART era: role of migration from endemic areas and lack of antiretroviral therapy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2010;9(5):296-300.
13. Kauffman CA, Hedderwick SA. Treatment of systemic fungal infections in older patients: achieving optimal outcomes. *Drugs Aging*. 2001;18(5):313-23.
14. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses*. 2006;49(4):274-82.
15. Gugnani HC, Muotuo-Okafor F. African histoplasmosis: a review. *Rev Iberoam Micol*. 1997;14(4):155-9.
16. Taroumian S, Knowles SL, Lisse JR, Yanes J, Ampel NM, Vaz A, et al. Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1903-9.
17. Desai NR, McGoey R, Troclair D, Simeone F, Palomino J. Coccidioidomycosis in nonendemic area: case series and review of literature. *J La State Med Soc*. 2010;162(2):97-103.
18. Coccidioidomycosis Statistics [Internet]. 2015 [cited March 5, 2015]. Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/statistics.html>.
19. Histoplasmosis Statistics [Internet]. 2015 [cited March 5, 2015]. Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/histoplasmosis/statistics.html>.
20. Blastomycosis Statistics [Internet]. 2015 [cited March 5, 2015]. Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/blastomycosis/statistics.html>.
21. Manos NE, Ferebee SH, Kerschbaum WF. Geographic variation in the prevalence of histoplasmin sensitivity. *Dis Chest*. 1956;29(6):649-68.
22. Chu JH, Feudtner C, Heydon K, Walsh TJ, Zaoutis TE. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):822-5.
23. Ledtke C, Tomford JW, Jain A, Isada CM, van Duin D. Clinical presentation and management of histoplasmosis in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(2):265-70.
24. Dodge RR, Lebowitz MD, Barbee R, Burrows B. Estimates of *C. immitis* infection by skin test reactivity in an endemic community. *Am J Public Health*. 1985;75(8):863-5.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Increase in Reported Coccidioidomycosis – United States, 1998–2011. March 29, 2013. Report No.: 62(12).
26. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Final 2012 Reports of Nationally Notifiable Infectious Diseases. August 23, 2013. Report No.: 62(33).
27. Allendoerfer R, Deepe GS, Jr. Regulation of infection with *Histoplasma capsulatum* by TNFR1 and -2. *J Immunol*. 2000;165(5):2657-64.
28. Djeu JY, Blanchard DK, Halkias D, Friedman H. Growth inhibition of *Candida albicans* by human polymorphonuclear neutrophils: activation by interferon- γ and tumor necrosis factor. *J Immunol*. 1986;137(9):2980-4.
29. Bekker LG, Freeman S, Murray PJ, Ryffel B, Kaplan G. TNF- α controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol*. 2001;166(11):6728-34.
30. Beaman L. Effects of recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor on in vitro interactions of human mononuclear phagocytes with *Coccidioides immitis*. *Infect Immun*. 1991;59(11):4227-9.
31. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2565-70.
32. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1261-5.
33. Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1279-82.
34. Vail GM, Young RS, Wheat LJ, Filo RS, Cornetta K, Goldman M. Incidence of histoplasmosis following allogeneic bone marrow transplant or solid organ transplant in a hyperendemic area. *Transpl Infect Dis*. 2002;4(3):148-51.
35. Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 3:S194-8.
36. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1959-66.
37. Information for Healthcare Professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab) [Internet]. [cited March 10, 2015]. Available from: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/rketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm.
38. Smith JA, Riddell Jt, Kauffman CA. Cutaneous manifestations of endemic mycoses. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(5):440-9.
39. Jain VV, Evans T, Peterson MW. Reactivation histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor alpha in a patient from a nonendemic area. *Respir Med*. 2006;100(7):1291-3.
40. Mertz LE, Blair JE. Coccidioidomycosis in rheumatology patients: incidence and potential risk factors. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1111:343-57.

41. Dewsnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, Diaz M, Rendon A, Cloud GA, et al. Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis? *Ann Intern Med.* 1996;124(3):305-10.
42. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1536-44.
43. McKinnell JA, Pappas PG. Blastomycosis: new insights into diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chest Med.* 2009;30(2):227-39, v.
44. Laniado-Laborin R. Expanding understanding of epidemiology of coccidioidomycosis in the Western hemisphere. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:19-34.
45. Desai SA, Minai OA, Gordon SM, O'Neil B, Wiedemann HP, Arroliga AC. Coccidioidomycosis in non-endemic areas: a case series. *Respir Med.* 2001;95(4):305-9.
46. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):115-32.
47. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):807-25.
48. Crampton TL, Light RB, Berg GM, Meyers MP, Schroeder GC, Hershfield ES, et al. Epidemiology and clinical spectrum of blastomycosis diagnosed at Manitoba hospitals. *Clin Infect Dis.* 2002;34(10):1310-6.
49. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1217-23.
50. Pfaff BL, Agger WA, Volk TJ. Blastomycosis diagnosed in a nonhyperendemic area. *WMJ.* 2014;113(1):11-8; quiz 9.
51. Gomez BL. Molecular diagnosis of endemic and invasive mycoses: advances and challenges. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(1):35-41.
52. Wheat LJ. Nonculture diagnostic methods for invasive fungal infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9(6):465-71.
53. Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6(11):1207-21.
54. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Wheat LJ. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):85-92.
55. Wheat J, Wheat H, Connolly P, Kleiman M, Supparatpinyo K, Nelson K, et al. Cross-reactivity in *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses. *Clin Infect Dis.* 1997;24(6):1169-71.
56. Martynowicz MA, Prakash UB. Pulmonary blastomycosis: an appraisal of diagnostic techniques. *Chest.* 2002;121(3):768-73.
57. Durkin M, Witt J, Lemonte A, Wheat B, Connolly P. Antigen assay with the potential to aid in diagnosis of blastomycosis. *J Clin Microbiol.* 2004;42(10):4873-5.
58. Spector D, Legendre AM, Wheat J, Bemis D, Rohrbach B, Taboada J, et al. Antigen and antibody testing for the diagnosis of blastomycosis in dogs. *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):839-43.
59. Ampel NM. Coccidioidomycosis: a review of recent advances. *Clin Chest Med.* 2009;30(2):241-51, v.
60. Durkin M, Connolly P, Kuberski T, Myers R, Kubak BM, Bruckner D, et al. Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the *Coccidioides* antigen enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2008;47(8):e69-73.
61. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, Bradsher RW, Pappas PG, Threlkeld MG, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1801-12.
62. Vikram HR, Blair JE. Coccidioidomycosis in transplant recipients: a primer for clinicians in nonendemic areas. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(6):606-12.
63. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG. Coccidioidomycosis pneumonia in a nonendemic area associated with infliximab. *South Med J.* 2007;100(5):517-8.
64. Ellickalputhenpura BE, Torres HA. Histoplasmosis: an asymptomatic to life-threatening infection. *JAAPA.* 2012;25(12):18, 25-6.