



ARTIGO ORIGINAL

Infecção por *Talaromyces marneffe* com mutação no gene IFNGR1 em paciente com autoanticorpos anti-interferon- γ negativos^{☆,☆☆}



Shiyang Li ^{ID}, Xianwei Cao ^{ID}, Zhuxiu Guo ^{ID}, Jian Wang ^{ID}, Jianbo Tong ^{ID} * e Zhibin Zhang ^{ID} *

Departamento de Dermatologia, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China

Recebido em 28 de janeiro de 2023; aceito em 24 de março de 2023

PALAVRAS-CHAVE

HIV;
Interferon gama;
Mutação;
Talaromyces marneffe

Resumo

Fundamentos: *Talaromyces marneffe* (TM) é um patógeno oportunista raro que infecta principalmente pacientes com baixa imunidade em comparação com aqueles que têm imunidade normal. Pode estar relacionado à deficiência imunológica ou a fatores genéticos.

Objetivo: Avaliar a mutação genética de um paciente infectado por TM em área endêmica com autoanticorpos anti-interferon- γ negativos e vírus da imunodeficiência humana (HIV) negativo.

Métodos: Extrair amostras de ácido desoxirribonucleico (DNA) do sangue periférico do paciente, detectar a mutação do gene por sequenciamento do exoma completo (WES) e realizar a verificação do sequenciamento de Sanger para o gene da mutação detectado.

Resultados: Foi detectada mutação no gene IFNGR1 (NM_001363526.1), validada utilizando o sequenciamento de Sanger. Os resultados mostraram mutação heterozigótica, c.4C > T (p.L2F), localizada no gene IFNGR1 (NM_001363526.1).

Limitações do estudo: O mecanismo do gene IFNGR1 não foi investigado no presente estudo.

Conclusões: A mutação do gene IFNGR1 pode ser fator de risco potencial para infecção por TM, e a presença de autoanticorpos anti-interferon- γ pode agravar os sintomas da doença.

© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.006>

☆ Como citar este artigo: Li S, Cao X, Guo Z, Wang J, Tong J, Zhang Z. *Talaromyces marneffe* infection with IFNGR1 gene mutation in a patient with negative Anti-Interferon- γ autoantibodies. An Bras Dermatol. 2024;99:233–7.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China.

* Autor para correspondência.

E-mails: jianbotong@sina.com (J. Tong), zzbpf0624@163.com (Z. Zhang).

Introdução

Talaromyces marneffe (TM) é um fungo patogênico bifásico oportunisto, dependente da temperatura, que geralmente infecta pacientes imunocomprometidos, predominantemente pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).¹ Nos pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), a taxa de infecção chega a 16,2% e é a principal causa de morte.² Entretanto, a infecção por TM também pode ocorrer em indivíduos HIV negativos sem imunossupressão significativa. A suscetibilidade do hospedeiro a essa infecção pode ser decorrente de deficiência imunológica ou de fatores genéticos. O IFNGR1 é um gene localizado no cromossomo 6, e o produto de expressão do gene é um receptor de interferon- γ (IFN- γ) que se combina com IFN- γ e participa da ativação de macrófagos e de processos anti-infecciosos. Os autoanticorpos anti-IFN- γ bloqueiam o IFN- γ , resultando em imunidade comprometida ou deficiência imunológica. Isso, por sua vez, torna o paciente suscetível a patógenos.

No presente estudo, os autores relatam um caso raro de infecção endêmica, não HIV, não imunossupressora, com autoanticorpos anti-IFN- γ negativos, e mutação no gene IFNGR1. As características dos casos de infecção por TM com mutações genéticas ou autoanticorpos anti-IFN- γ na literatura foram revisadas e resumidas.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, de 44 anos, da província de Jiangxi, China, foi internado no hospital em virtude de pápulas e nódulos generalizados que persistiam por dois meses. Havia dois meses, várias pápulas e nódulos vermelhos do tamanho de um grão de soja apareceram no tronco sem gatilhos conhecidos, sem dor ou prurido significantes. Após o ato de coçar, as lesões progrediram para erosão e apresentaram cicatrização deficiente. As lesões cutâneas aumentaram em número e tamanho, gradativamente, com ulceração no centro das lesões. O paciente alegou que costumava caminhar por florestas infestadas de ratos do bambu chinês (*Rhizomys sinensis*) antes de adoecer. Apresentava histórico de sífilis havia 17 anos, herpes genital havia cinco anos e solicitação de serviços sexuais. O paciente negou qualquer histórico de uso de drogas, atividade homossexual ou transfusões de sangue. Os sinais vitais na hospitalização eram estáveis. O exame físico revelou aspecto emaciado, hepatoesplenomegalia, linfadenopatias bilaterais nas regiões cervical, axilar e inguinal com exame neurológico normal. O exame dermatológico revelou pápulas, nódulos e abscessos eritematosos e acastanhados espalhados pelo corpo com tamanhos variados. Algumas lesões apresentavam ulcerações necróticas centrais umbilicadas; os abscessos eram flutuantes e apresentavam secreção purulenta branco-amarelada (fig. 1).

Os resultados dos exames laboratoriais foram os seguintes: contagem de leucócitos (leucócitos): $24,34 \times 10^9/L$; nível de hemoglobina (Hb): 62 g/dL; contagem de plaquetas: $366 \times 10^9/L$; contagem absoluta de neutrófilos (ANC): $20,93 \times 10^9/L$; nível de albumina: 18,4 g/L; nível de proteína C-reativa: 187,41 mg/L; velocidade de hemossedimentação (VHS): > 140 mm/h; nível de ferroproteína: 763 μ g/L. A detecção de marcadores imunológicos séricos do vírus da hepatite B (cinco itens) indicou que o antígeno de superfície

da hepatite B, o anticorpo de superfície e os anticorpos centrais eram positivos. A sorologia para HIV foi negativa, com autoanticorpos anti-IFN- γ negativos. Não foram encontradas doenças do tecido conjuntivo ou outras doenças de imunodeficiência. Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de abdome total e cervicotorácica sugeriu múltiplos linfonodos aumentados na região cervical, mediastino, região axilar bilateral, região hilar, retroperitônio e região inguinal bilateral com liquefação parcial e necrose.

Evidenciou-se sombra de densidade anormal subpleural no lobo inferior de ambos os pulmões, com efeito hipostático inicial. Culturas de secreções purulentas da erupção cutânea revelaram infecção por TM (fig. 2). O teste de galactomanana, cultura de punção de medula óssea, hemocultura, cultura de fezes e urina e cultura de lavado broncoalveolar não mostraram anormalidades óbvias. Além disso, a histopatologia de um linfonodo mostrou hiperplasia reativa sem evidência de elemento fúngico. Com o consentimento do paciente, amostras de ácido desoxirribonucleico (DNA) foram extraídas de seu sangue periférico. A mutação do gene IFNGR1 (NM.001363526.1) foi detectada utilizando sequenciamento do exoma completo (WES, do inglês *whole exome sequencing*). O resultado foi validado usando sequenciamento de Sanger para a mutação detectada, e a mutação heterozigótica c.4C>T (p.L2F) foi identificada no gene IFNGR1 (NM.001363526.1; fig. 3).

O paciente recebeu terapia antifúngica intravenosa com voriconazol de acordo com a cultura de TM e os resultados dos testes de sensibilidade aos medicamentos. No terceiro dia de administração, a temperatura corporal e a frequência cardíaca do paciente voltaram ao normal, as lesões cicatrizaram gradualmente e a linfadenopatia e a hepatoesplenomegalia melhoraram. Após sete dias de tratamento com voriconazol, o sequenciamento completo do exoma (WES), a proteína C-reativa e a contagem de plaquetas do paciente estavam dentro dos limites normais. Após um mês de tratamento, a lesão cutânea foi significativamente reduzida e o paciente continua em acompanhamento.

Discussão

Em 1956, pela primeira vez, no Instituto Pasteur, TM foi isolado do fígado de um rato do bambu chinês que morreu de histoplasmose.³ TM é um fungo bifásico dependente de temperatura, distribuído no Sudeste Asiático, norte da Índia e sul da China.⁴ A forma de levedura é sua principal forma patogênica. O principal modo de infecção do TM é por inalação dos esporos. No trato respiratório, o agente é convertido em leveduras, espalhando-se pelo corpo através do sistema sanguíneo.³ Em geral, a infecção pelo HIV é a condição subjacente mais importante que leva à infecção. Entretanto, nos últimos anos, o número de pacientes imunocompetentes e HIV negativos com infecções por TM também aumentou. Neste estudo, o paciente era HIV negativo, vivia no sul da China durante todo o ano e perambulava pela floresta infestada de ratos do bambu, o que apresentava alto risco de infecção.

A patogênese da infecção por TM não é totalmente compreendida e envolve principalmente o sistema fagocitário mononuclear. Uma vez estabelecida a infecção, os fungos se espalham colonizando os tecidos do hospedeiro,

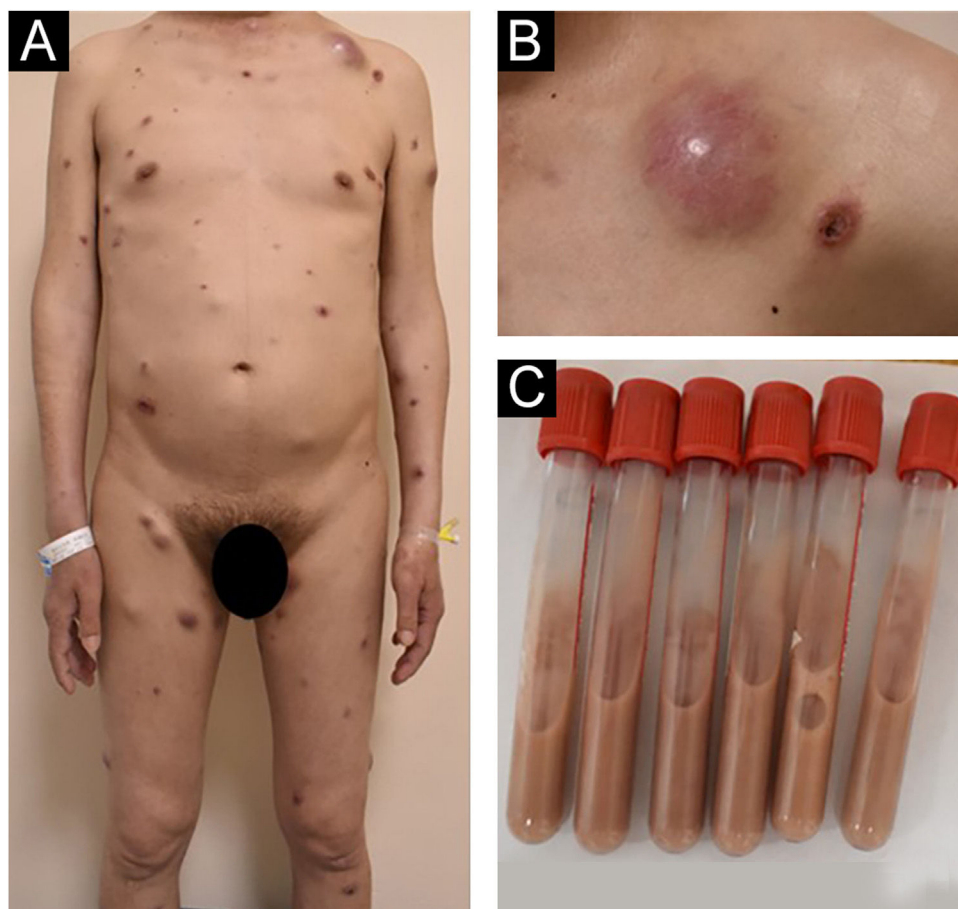


Figura 1 (A e B) O exame dermatológico revelou pápulas, nódulos e abscessos eritematosos e acastanhados espalhados pelo corpo com tamanhos variados. Algumas lesões exibiam ulcerações necróticas centrais umbilicadas, e os abscessos eram flutuantes e apresentavam secreção purulenta branco-amarelada. (C) O conteúdo do tubo de ensaio foi retirado de um abscesso.

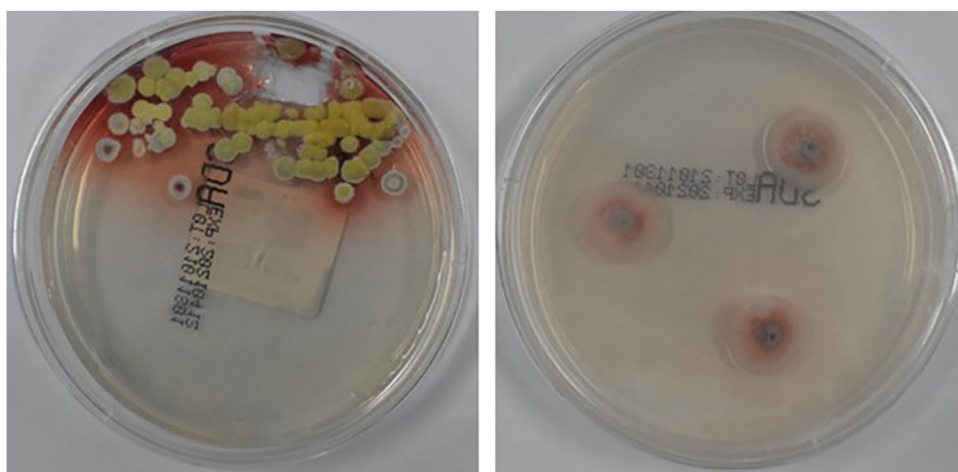


Figura 2 Colônias de *Talaromyces marneffei* foram cultivadas a partir de secreções purulentas das lesões cutâneas.

propagando-se, escapando dos sistemas de defesa do hospedeiro ou destruindo-os e danificando os tecidos do mesmo. As manifestações clínicas comuns da infecção por TM incluem febre, perda ponderal, tosse, anemia, pápulas umbilicadas generalizadas, linfadenopatia e pneumonia cavitária.⁵

Pacientes com diagnóstico tardio e tratamento antifúngico apresentam alta taxa de mortalidade, de cerca de 75%, independentemente da infecção pelo HIV.⁶ Chen Donghe et al.⁷ relataram casos de morte causados por atraso no diagnóstico e tratamento.

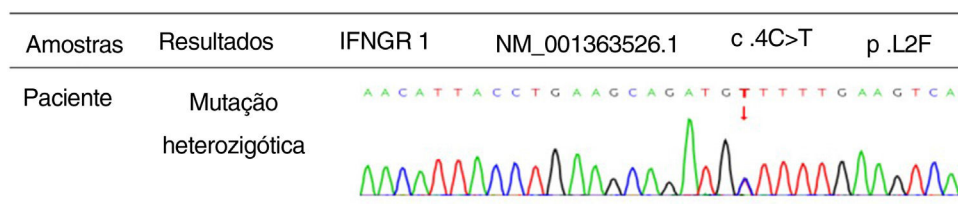


Figura 3 Validação do sequenciamento de Sanger: mutação do gene IFNGR1 foi detectada no paciente (c.4C > T; p.L2F).

Foi documentado que autoanticorpos anti-IFN- γ são o fator causal mais importante na infecção grave por TM em pacientes HIV negativos com imunodeficiência adquirida do tipo adulto.⁸ Entretanto, neste relato, o resultado do teste para autoanticorpos anti-IFN- γ do paciente foi negativo. Assim, especulou-se que as principais causas da infecção fossem dois fatores: o fator ambiental mencionado acima, e um outro, que poderia estar relacionado à mutação do gene IFNGR. IFNGR1 é um importante gene que codifica o receptor 1 do IFN- γ (IFN- γ R1), o qual está envolvido na composição de uma cadeia de ligação ao ligante do receptor de IFN- γ . A mutação IFNGR1 pode alterar a estrutura do receptor de IFN- γ , afetando assim a ligação e a transdução de sinal do receptor de IFN- γ e do IFN- γ , deixando de exercer eficazmente seus efeitos biológicos. O IFN- γ é uma importante citocina imunomoduladora produzida por células-T ativadas e células *natural killer* (NK; células T Th1 e CD8⁺). É um mediador-chave da resposta imune do hospedeiro. Após a ligação ao receptor do IFN- γ , o sinal transduzido através da via *Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK-STAT) pode ativar ou, de outro modo, regular a atividade funcional de macrófagos mononucleares de outras maneiras e induzir a capacidade de matar vários patógenos microbianos intracelulares e extracelulares e células tumorais.⁹ Isso pode promover a proliferação de linfócitos T e melhorar a função imunológica celular. Supõe-se que a mutação do gene IFNGR1 afete a ligação e produção de IFN- γ , causando deficiência imunológica ou imunidade prejudicada, aumentando assim o risco de infecção por TM. Além disso, a gravidade da doença depende do estado imunológico do hospedeiro, incluindo autoanticorpos neutralizantes anti-IFN- γ .^{8,10} Seis pacientes da revisão de literatura realizada pelos autores e o relatado aqui apresentavam mutação genética ou autoanticorpos anti-IFN- γ positivos. Após terapia antifúngica padronizada, o prognóstico foi bom, com baixa taxa de mortalidade. Apenas um paciente com mutação e autoanticorpos anti-IFN- γ positivos evoluiu a óbito.¹¹⁻¹⁶ Portanto, especula-se que a mutação genética seja fator de risco potencial para infecção por TM e que a presença de autoanticorpos anti-IFN- γ podem agravar os sintomas da doença. A coexistência de ambos pode levar a mau prognóstico e até aumentar o risco de morte.

A anfotericina B continua sendo o medicamento de preferência no tratamento da infecção por TM. Um estudo recente revelou que o voriconazol tem eficácia comparável à anfotericina.⁶ De acordo com os resultados do teste de sensibilidade aos medicamentos na cultura de TM e considerando que os efeitos adversos da anfotericina B, como reação à infusão, comprometimento da função hepática e renal, distúrbio eletrolítico, anemia e tolerância do paciente;¹⁷ podem agravar a condição do paciente, voriconazol foi

selecionado para o paciente do presente estudo. O voriconazol, administrado nesse paciente, é o agente antifúngico triazol sintético de segunda geração, com amplo espectro antifúngico e forte atividade antifúngica. É um medicamento eficaz e bem tolerado no tratamento da peniciliose,^{18,19} com relativamente poucos eventos adversos.

Não há nenhum caso relatado de infecção por TM com mutação do gene IFNGR1 não relacionada à AIDS, não imunossupressora, com anticorpos anti-IFN- γ negativos, até agora. Acredita-se que as mutações genéticas sejam fator de risco potencial para infecção por TM, e a presença de autoanticorpos anti-IFN- γ pode agravar os sintomas da doença.

Suporte financeiro

Este trabalho recebeu suporte financeiro do Science and Technology Research Project of Education Department of Jiangxi Province (n° GJJ200230) e Health Commission Jiangxi Provincial of China (n° 202130178).

Contribuição dos autores

Shiyang Li: Obtenção dos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Xianwei Cao: Obtenção de dados; elaboração e redação do manuscrito.

Zhuxiu Guo: Análise dos dados; revisão do manuscrito.

Jian Wang: Análise dos dados; revisão do manuscrito.

Jianbo Tong: Concepção do estudo, elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Zhibin Zhang: Concepção do estudo, elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Si Z, Qiao J. *Talaromyces marneffeii* infection. *N Engl J Med*. 2017;377:2580.
- Jiang J, Meng S, Huang S, Ruan Y, Lu X, Li JZ, et al. Effects of *Talaromyces marneffeii* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:233-41.
- Cao C, Xi L, Chaturvedi V. *Talaromyces* (Penicilliosis) due to *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffeii*: Insights into the Clinical

- Trends of a Major Fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen. *Mycopathologia*. 2019;184:709–20.
4. You CY, Hu F, Lu SW, Pi DD, Xu F, Liu CJ, et al. *Talaromyces marneffei* infection in an HIV-Negative child with a CARD9 mutation in China: a case report and review of the literature. *Mycopathologia*. 2021;186:553–61.
 5. He S, Lv D, Xu Y, Wu X, Lin L. Concurrent infection with *Talaromyces marneffei* and *Cryptococcus neoformans* in a patient without HIV infection. *Exp The Med*. 2020;19:160–4.
 6. Chen J, Zhang R, Shen Y, Liu L, Qi T, Wang Z, et al. Clinical characteristics and prognosis of penicilliosis among human immunodeficiency virus-infected patients in eastern China. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96:1350–4.
 7. Chen D, Chang C, Chen M, Zhang Y, Zhao X, Zhang T, et al. Unusual disseminated *Talaromyces marneffei* infection mimicking lymphoma in a non-immunosuppressed patient in East China: a case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2020;20:800.
 8. Guo J, Ning X, Ding J, Zheng Y, Shi N, Wu F, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffei* infections. *J Exp Med*. 2020;217:e20190502.
 9. Schreiber R, Farrar M. The biology and biochemistry of interferon-gamma and its receptor. *Gastroenterologia Japonica*. 1993;88–94, discussion 95–86.
 10. Chan JF, Lau SK, Yuen KY, Woo PC. *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffei* infection in non-HIV-infected patients. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5:e19.
 11. Tang BS, Chan JF, Chen M, Tsang OT, Mok MY, Lai RW, et al. Disseminated penicilliosis, recurrent bacteremic nontyphoidal salmonellosis, and burkholderiosis associated with acquired immunodeficiency due to autoantibody against gamma interferon. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:1132–8.
 12. Pan M, Qiu Y, Zeng W, Tang S, Wei X, Zhang J. Disseminated *Talaromyces marneffei* infection presenting as multiple intestinal perforations and diffuse hepatic granulomatous inflammation in an infant with STAT3 mutation: a case report. *BMC Infect Dis*. 2020;20:394.
 13. Zhang W, Ye J, Qiu C, Wang L, Jin W, Jiang C, et al. Rapid and precise diagnosis of *T. marneffei* pulmonary infection in a HIV-negative patient with autosomal-dominant STAT3 mutation: a case report. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14, 1753466620929225.
 14. Chen K, Tan J, Qian S, Wu S, Chen Q. Case report: disseminated *Talaromyces marneffei* infection in a patient with chronic Mucocutaneous Candidiasis and a novel STAT1 gain-of-function mutation. *Front Immunol*. 2021;12:682350.
 15. Lin L, Fan H, Zhang D, Lu G. *Talaromyces marneffei* infection associated with bronchiolitis obliterans in an HIV-negative child: a case report. *BMC Infect Dis*. 2022;22:468.
 16. Qiu Y, Pan M, Yang Z, Zeng W, Zhang H, Li Z, et al. *Talaromyces marneffei* and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection in a patient with high titer anti-interferon-gamma autoantibodies: a case report. *BMC Infect Dis*. 2022;22:98.
 17. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NLN, Lam NT, Thuy PTT, et al. A trial of itraconazole or Amphotericin B for HIV-associated *Talaromyces*. *N Engl J Med*. 2017;376:2329–40.
 18. Maia C, Rolão N, Nunes M, Gonçalves L, Campino L. Infectivity of five different types of macrophages by *Leishmania infantum*. *Acta Trop*. 2007;103:150–5.
 19. Liu D, Liang L, Chen J. In vitro antifungal drug susceptibilities of *Penicillium marneffei* from China. *J Infect Chemother*. 2013;19:776–8.