

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Diagnóstico de las micosis profundas

DRA. MARIA TERESA LOBOS MIRANDA

Laboratorio Clínico de la Facultad de Medicina y Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Biológicas

Son infecciones viscerales o diseminadas producidas por hongos. La mayoría de las micosis profundas que vemos en Chile corresponden a las llamadas micosis oportunistas, las cuales son producidas por hongos microscópicos cosmopolitas, repartidos en la naturaleza como saprófitos o en nuestro organismo como comensales. Son hongos habitualmente inofensivos, pero que actúan como patógenos cuando en el huésped se dan condiciones favorables. En los últimos años se ha observado un aumento significativo de su incidencia, lo que se relaciona con el incremento del número de pacientes con alteraciones importantes en sus mecanismos de defensa contra la infección, paradójicamente secundarias al notable desarrollo tecnológico de la medicina actual, que ha sido capaz de prolongar la vida de personas con enfermedades muy graves y, hasta hace muy poco tiempo, irreversibles. Desafortunadamente, los espectaculares avances de la terapéutica, tales como tratamientos farmacológicos y quirúrgicos de las neoplasias, los trasplantes de tejidos y órganos, etcétera, se ven muchas veces malogrados por la aparición de infecciones por hongos oportunistas.

Por otra parte, las micosis causadas por algunos hongos dimórficos, tales como histoplasmosis y esporotricosis, que se observan tanto en individuos inmunocompetentes como inmunodeprimidos, sólo se presentan ocasionalmente en nuestro país, mientras que otras, como coccidioidomicosis y blastomicosis, nunca se han comunicado en Chile.

La magnitud del problema de las micosis profundas en nuestro país se desconoce, por lo que sólo se pueden entregar estimaciones subjetivas de su importancia relativa. A continuación revisaremos brevemente las micosis que vemos en Chile, considerando las características generales de los agentes causales y de su cuadro clínico, y describiremos con mayor profundidad su diagnóstico de laboratorio.

## CANDIDIASIS

Es la más común de las infecciones fúngicas en pacientes de alto riesgo y es también una de las más difíciles de diagnosticar con certeza. Los agentes causales son especies del género *Candida*, que son levaduras filamentosas con blastosporas. Existen aproximadamente 90 especies de este género, siendo la especie *Candida albicans* la más importante por su frecuencia en patología humana y porque es la única que habita normalmente en el tubo digestivo del hombre, origen de la infección endógenamente adquirida. Además, existe una decena de otras especies de *Candida*: *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, etcétera, que son habitualmente saprófitas de la piel. Por lo tanto, el reservorio más importante de *Candida* es el hombre, el cual la transmite a través de secreciones y deposiciones. La patogenia de las infecciones por *Candida* se muestra en la Figura 1.

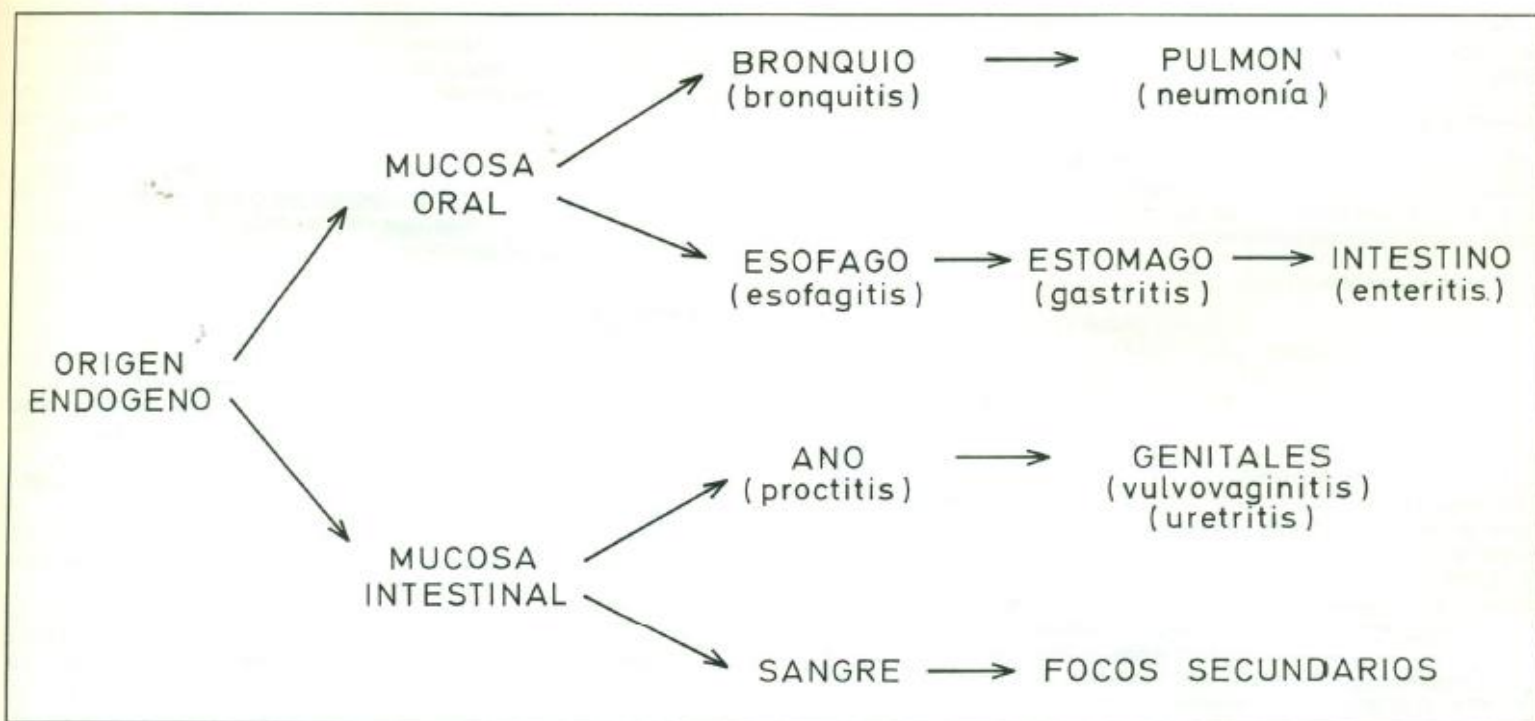
## FORMAS CLINICAS

**Infección localizada de mucosas.** Las infecciones superficiales por *Candida* pueden afectar mucosas, piel y fanéreos. En la mucosa oral se produce la "algora" o "muguet", que afecta a los recién nacidos, a los ancianos, a los enfermos con tratamiento antibiótico de amplio espectro prolongado y a los inmunosuprimidos en general. Si bien esta enfermedad no tiene mayor trascendencia en sí misma, puede servir para alertar al clínico respecto a su trastorno inmunitario y también puede constituir un foco de diseminación de la infección. Otra infección superficial frecuente es la vulvovaginitis, que suele causar molestias significativas y servir como fuente de infección al recién nacido. En la piel, puede afectar los pliegues (intertrigos, queilitis de la comisura labial) y los fanéreos, bajo la forma de onixis y perionixis.

**Infección profunda localizada.** Las infecciones profundas pueden adquirirse por inoculación directa, tal como la aspiración de *Candida* en la vía aérea, o por vía hematogena, como parte de una septicemia fúngica. El mecanismo más frecuente es la aspiración de hongos desde la cavidad oral o la extensión por continuidad de una infección de la cavidad orofaríngea. Menos frecuentemente puede ocurrir neumonía por inhalación de *Candida* del medio ambiente. El cuadro clínico se caracteriza por tos persistente y expectoración, que contiene levaduras filamentosas. Radiológicamente es posible observar lesiones que comprometen uno o más lóbulos, siendo los ápices generalmente respetados. En ocasiones puede semejar una TBC miliar con tos, fiebre y disnea. Otras veces pueden encontrarse signos de condensación y excepcionalmente derrame pleural. La neumonía primaria por *Candida* es rara, pero en algunos hospitales constituye el 10% de los casos de candidiasis profunda. Además de la infección pulmonar, puede haber pielonefritis como complicación de cateterización vesical, así como también osteoartritis y osteomielitis post-trauma o procedimiento quirúrgico.

**Candidiasis invasiva diseminada.** El foco primario suele ser endógeno, gastrointestinal. Ocurre generalmente en leucémicos, quienes presentan ulceraciones de la mucosa intestinal secundarias a quimioterapia, lo que crea un foco para la invasión tisular por el fenómeno de persopción, existiendo posteriormente diseminación hematogena a hígado, bazo y pulmón.

También puede producirse a partir de un foco exógeno a través de catéteres venosos o arteriales usados para antibioticoterapia o alimentación parenteral. En estos casos hay entrada de *Candida* saprófitas de la piel por el orificio del catéter. Además, las soluciones glucosadas constituyen un medio de cultivo ideal para levaduras. En esta forma de diseminación, los órganos principalmente comprometidos son corazón y riñones.



**Figura 1.** Representación esquemática de la patogenia de las micosis profundas de origen endógeno. Ver explicación en el texto.

Las candidiasis diseminadas pueden presentarse en:

1. Forma aguda, que se manifiesta con fiebre, taquicardia, taquipnea, calofríos e hipotensión.
2. Evolución insidiosa, manifestada sólo por fiebre. A medida que la infección progresa, hay falla orgánica hepática o renal evidente.
3. Deterioro físico progresivo sin fiebre. La mayoría de estos pacientes afebriles están recibiendo corticoides.
4. Fiebre de tipo hético e infiltrados pulmonares bilaterales, difusos.

**Candidemia transitoria.** La candidemia puede presentarse también como fenómeno transitorio sin trascendencia patológica, de forma similar a una bacteremia. Generalmente se asocia al uso de catéteres intravasculares. La candidemia ha sido comunicada hasta en un 16% de los pacientes que reciben alimentación parenteral. En los pacientes con catéter venoso central, la candidemia varía entre 0% y 7%. Es difícil determinar qué pacientes tienen candidemia transitoria y quiénes tienen infección diseminada, especialmente si se considera que las candidemias asociadas a catéter también podrían, secundariamente, comprometer órganos, en especial en pacientes inmunocomprometidos.

#### DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El mayor obstáculo para el manejo exitoso de las candidiasis diseminadas es la incapacidad para establecer el diagnóstico de certeza, lo que se traduce en que sólo 17% a 30% de pacientes efectivamente infectados reciben terapia antifúngica. Por otra parte, también son frecuentes los diagnósticos falsos positivos, que conducen a terapias antifúngicas innecesarias. Pese a los múltiples esfuerzos de diferentes grupos de investigación, aún no se ha desarrollado un método eficaz de diagnóstico rutinario de certeza. En la actualidad, se cuenta con los siguientes métodos:

#### Estudio micológico

**Examen directo al fresco** de muestras sospechosas, donde es posible la observación de levaduras yemantes y/o filamentosas. Este examen no es sensible y resulta muy poco específico, ya que no permite diferenciar colonización de infección, aunque la presencia de hifas sugiere esta última posibilidad.

**Cultivos.** En pacientes de alto riesgo de adquirir candidiasis invasiva se sugiere efectuar cultivos de sangre, orina y secreciones 2 veces por semana. Los resultados negativos permiten descartar el diagnóstico con una certeza mayor del 90%.

**Hemocultivos.** Para mejorar su rendimiento es conveniente preocuparse de los siguientes aspectos: debe obtenerse un volumen adecuado de sangre (mínimo 10 ml por muestra), del número total de hemocultivos y lugar de extracción (2 series de 3 hemocultivos cada uno, con venipuncturas alternadas y diferentes); medio de cultivo utilizado (en lo posible bifásicos); 10 días de tiempo de incubación, con resiembra periódicas; condiciones especiales de tensión de oxígeno. Es importante consignar en la orden del examen si la recolección de las muestras fue directa o a través de un catéter supuestamente colonizado.

Los hemocultivos positivos a *Candida* pueden deberse a:

a) Candidemia transitoria, que se caracteriza por ausencia de manifestaciones clínicas sugerentes.

b) Candidiasis invasiva, en la cual hay aislamiento simultáneo de *Candida* de sitios normalmente estériles, como líquido peritoneal o biopsias tisulares profundas. Además, puede existir evidencia clínica de candidiasis, como una lesión retinal típica. En pacientes neutropénicos, un hemocultivo positivo se asocia a candidiasis invasiva en más del 90% de los casos.

**Urocultivos.** Se recomienda la observación directa del sedimento, con la intención de pesquisar hifas o pseudohifas. Es fundamental la recolección de la muestra en condiciones de absoluta asepsia. Se debe efectuar recuento de colonias, considerándose generalmente significativo uno de más de 10.000 col. por ml en dos muestras diferentes.

**Cultivos de catéteres.** Está indicada la técnica semicuantitativa de Maki, considerándose positivo un resultado de más de 15 colonias por placa. Esta técnica consiste en el cultivo semicuantitativo de la superficie externa de un trozo de catéter de 4 a 5 cm de longitud.

Cultivos tisulares. Se utilizan muestras de heridas quirúrgicas, líquidos corporales estériles como LCR, líquido peritoneal, líquido pleural, etcétera.

### Estudio histológico

Se obtiene de diferentes órganos, tales como pulmón e hígado. Se utiliza especialmente la tinción de impregnación argéntica de Gomori-Grocott. Se observan levaduras, así como filamentos gruesos y ramificados y reacciones tisulares al hongo.

### Inmunodiagnóstico

Está basado en la detección de antígenos y anticuerpos específicos:

**Manana.** Es el antígeno más importante de la pared de *Candida*. Esta prueba diagnóstica no ha sido evaluada en gran escala en estudios prospectivos, aunque comunicaciones individuales sugieren que la presencia de manana en el suero es indicador de candidiasis invasiva. Además, la concentración de antígeno circulante puede ser usada como un índice del rendimiento de la terapia antifúngica. Su hallazgo en la sangre tiene una especificidad superior al 90% y una sensibilidad variable entre 50% y 100%. La falta de detección del antígeno se explica por la formación de complejos solubles y por neutralización a nivel de receptores en las células Kúpfer del hígado, motivo por el cual es recomendable efectuar mediciones seriadas. Es conveniente realizar un estudio cuantitativo, ya que valores sobre un límite determinado son más específicos. Se han utilizado técnicas como aglutinación por látex, contrainmunolectroforesis (CIE) y examen inmunoenzimático (ELISA). Por desgracia, este antígeno no se encuentra ampliamente disponible.

**Antígenos proteicos.** Son proteínas termolábiles citoplasmáticas y miceliarias. En la actualidad se encuentra comercialmente disponible el Cand-tec de Laboratorios Ramco. Es importante efectuar una medición cuantitativa, ya que un título 1:8 es altamente específico para candidiasis invasiva. En cambio, es posible detectar un título de 1:4 tanto en pacientes con candidemia transitoria como en candidiasis invasiva.

**Detección de productos metabólicos,** tales como arabinitol y manosa, por técnica de cromatografía gaseosa, la que sólo se realiza en laboratorios especializados.

**Determinación de anticuerpos.** Tiene una sensibilidad superior a 80% en pacientes con respuesta inmune intacta. Sólo hay limitación cuando ha transcurrido un lapso inadecuado para que el huésped produzca anticuerpos, ya que se necesitan por lo menos 10 días para que éstos sean detectables. Es difícil decidir cuándo es el momento oportuno, ya que generalmente se desconoce la duración de la infección. En los pacientes inmunocomprometidos, por otra parte, hay baja sensibilidad (27%-70%) por incapacidad del huésped para producir anticuerpos. La especificidad es del 80%, ya que hay falsos positivos por la limitada capacidad para discriminar entre colonización e invasión profunda tisular.

Hay múltiples técnicas para determinar anticuerpos: aglutinación, aglutinación en látex, hemoaglutinación pasiva, ELISA; radioinmunoanálisis (RIA), inmunodifusión pasiva, CIE, etcétera. En nuestro medio se utiliza la detección de precipitinas por inmunodifusión pasiva y por CIE. El sensible método de ELISA puede detectar anticuerpos anti-manana incluso en individuos normales, ya que no hay que olvidar que *Candida albicans* es un comensal. Los antígenos citoplasmáticos, en cambio, sólo toman contacto con el huésped en enfermedades invasivas. La técnica utilizada para detectarlos es la contrainmunolectroforesis. Dado que los antígenos de *Candida* son diferentes en su forma levaduriforme y miceliar y que esta última es la que se asocia a infección, la detección de anticuerpos anti-antígenos citoplasmáticos miceliarios es mejor índice de candidiasis invasiva que la detección de antígenos anti-levaduriformes.

### CRIPCOCOSIS

Es una infección subaguda o crónica cuyo agente causal es la levadura capsulada *Cryptococcus neoformans*. Es una enfermedad cosmopolita que se ha hecho cada vez más frecuente como infección oportu-

nista en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con SIDA o con alteraciones del sistema retículo-endotelial.

No está completamente aclarado el mecanismo de adquisición de la infección, pero probablemente se relaciona con la inhalación del hongo desde el ambiente. Si bien las deposiciones de palomas y otras aves contienen altas concentraciones de este agente, no se ha demostrado que ésta sea la fuente principal de infección. De una manera que recuerda la tuberculosis, la infección por *Cryptococcus* produce variadas manifestaciones clínicas, que van desde la infección asintomática hasta graves cuadros generalizados.

### FORMAS CLINICAS

**Pulmonar primaria.** Puede ser asintomática, silenciosa y no progresiva o sintomática, con tos, expectoración mucosa, algunas veces hemoptisis y dolor pleural. La fiebre es excepcional. Las manifestaciones radiográficas son variables, pero con frecuencia se observa una condensación que simula una masa pulmonar que se excava con escasa frecuencia. A partir de este foco pulmonar primario puede producirse una diseminación por vía hematogena, creándose focos secundarios. Con frecuencia la criptococosis se manifiesta sólo por las lesiones secundarias, especialmente meningoencefálicas, sin poderse detectar el foco pulmonar primario.

**Focos secundarios.** El *Cryptococcus neoformans* tiene especial afinidad por el sistema nervioso central, produciendo una meningoencefalitis difusa, de evolución subaguda, excepcionalmente febril. La criptococosis puede afectar además la piel, causando lesiones acneiformes ulceradas, generalmente como manifestación secundaria a generalización, y también lesiones de mucosas oral y nasal. Otras localizaciones menos frecuentes son las renales, hepáticas, óseas, articulares y oculares.

### DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

#### Estudio micológico

El examen directo al fresco del sedimento de LCR centrifugado a 5.000-6.000 rpm por 20 a 30 minutos, teñido con tinta china diluida de buena calidad, permite observar levaduras capsuladas. Es una técnica rápida y simple, con una alta especificidad. Desgraciadamente, la sensibilidad es baja, excepto en pacientes con SIDA, en los que existe una mayor concentración de microorganismos. El examen directo de secreciones respiratorias tiene también una baja sensibilidad y alta especificidad, aunque existe la posibilidad de colonización.

**Cultivos.** El aislamiento de *C. neoformans* es fácil, utilizando medio de Sabouraud sin ciclohexamida. El desarrollo comienza a las 48-72 horas, observándose colonias mucosas, brillantes, color ocre, desde el quinto día. El medio agar-malta permite observar con mayor facilidad las levaduras capsuladas.

#### Estudio histológico

La tinción de Gomori-Grocott permite ver la levadura rodeada de un halo claro, que corresponde a la cápsula, la que también puede teñirse con tinciones especiales. Obviamente el diagnóstico histológico es completamente específico.

#### Inmunodiagnóstico

**Detección de antígenos.** El método más utilizado es la detección de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* en muestras de LCR y sangre mediante aglutinación por látex. Es uno de los exámenes serológicos fúngicos más confiables. Es altamente sensible y específico para el diagnóstico de meningitis criptocócica (LCR) y de la forma diseminada (sangre). Resultados falsos negativos pueden producirse ocasionalmente por el efecto prozona, los que son corregidos por dilución de la muestra.

En pacientes con SIDA se ha observado *C. neoformans* de forma "seca", con escasa cápsula, lo que dificulta el diagnóstico serológico, por lo que en estos enfermos se requieren técnicas que aumenten la sensibilidad (ELISA).

La medición cuantitativa de anticuerpos es también útil para evaluar la evolución y pronóstico del paciente.

Determinación de anticuerpos. El débil poder antigénico del polisacárido capsular determina que este método sea de poco interés para el diagnóstico.

## ASPERGILOSIS

Son infecciones producidas por diferentes especies del género *Aspergillus*: *A. fumigatus*, responsable de aproximadamente 85% de las aspergilosis humana; *A. flavus*; *A. niger*; *A. nidulans*; *A. terreus*; etcétera. Todos estos hongos están ampliamente repartidos en la naturaleza, pueden actuar como alérgenos en sujetos inmunocompetentes y como patógenos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos o en los que presentan cavidades pulmonares preexistentes, como secuelas de TBC o bronquiectasias.

Los *Aspergillus* son hongos filamentosos septados, de crecimiento rápido, que se caracterizan por presentar colonias coloreadas de aspecto aterciopelado, algodonosas o pulverulentas. La coloración (blanco-amarillenta, verde, café, negra) depende de las esporas y puede variar con la edad de la colonia. Microscópicamente tienen una morfología característica que permite su fácil identificación.

Las especies de *Aspergillus* se encuentran en abundancia en el ambiente. La infección se produce generalmente por inhalación de las esporas, aunque también puede haber contaminación de heridas. La aspergilosis puede también adquirirse como infección nosocomial.

## FORMAS CLINICAS

**Respiratorias.** La aspergilosis puede afectar al aparato respiratorio de múltiples formas: actuando como antígeno, el hongo puede producir una forma especial de asma, caracterizada por obstrucción bronquial, fiebre e infiltrados pulmonares, llamada aspergilosis broncopulmonar alérgica. Además, el *Aspergillus* puede causar una neumonitis por hipersensibilidad. Por otra parte, estos hongos pueden producir infección propiamente tal del territorio respiratorio en pacientes con alteraciones de su respuesta inmune general, constituyendo las aspergilosis invasoras, que pueden adoptar las siguientes formas:

- Bronquitis aspergilar mucomembranosa. Hay desarrollo micelial en la pared de los bronquios gruesos. Clínicamente hay fiebre, tos, expectoración con abundantes colonias fúngicas.
- Bronconeumonía aspergilar. Cuadro muy grave, que se presenta en pacientes con enfermedad de base o con terapia que determine inmunosupresión. Se caracteriza por desarrollo del hongo en el parénquima pulmonar, afectando los vasos pulmonares, con tendencia a la trombosis, infartos y rupturas vasculares.
- Aspergiloma. Hay desarrollo del *Aspergillus* en cavidades residuales, generalmente post-tuberculosas. Clínicamente se caracteriza por pequeñas hemoptisis a repetición, observándose ocasionalmente hemoptisis masiva. Radiológicamente se observa una opacidad redondeada, circunscrita por un halo claro. El ovillo fúngico puede cambiar de posición al poner al paciente en decúbito. Frecuentemente existe engrosamiento pleural si la lesión se ubica en la periferia del pulmón.

**Otras localizaciones.** Estos hongos pueden afectar otros órganos, produciendo aspergilosis de cavidades perinasales o sinusitis aspergilar, aspergilosis ocular, otomicosis aspergilar, endocarditis en válvulas protésicas, generalmente post-recambio valvular. Con frecuencia, la infección se disemina desde el pulmón, ya sea por extensión a pleura o pericardio o por vía hematogena a cerebro, hígado, etcétera.

## DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

### Estudio micológico

El examen directo al fresco y con cultivos tiene una baja sensibilidad y especificidad en muestras de expectoración. Sin embargo, el aislamiento de este agente en muestras seriadas múltiples (por lo menos seis) en pacientes con condiciones predisponentes, se asocia a enfer-

medad invasora. En cambio, las muestras obtenidas por métodos invasivos, como por catéter telescópico protegido o lavado broncoalveolar, tienen alta sensibilidad y especificidad. El aislamiento debe hacerse en agar Sabouraud con cloramfenicol, pero sin ciclohexamida. La temperatura óptima de desarrollo es 30°C. Los hemocultivos tienen bajo rendimiento, menor al 1%.

### Estudio histológico

Permite la identificación de hongos filamentosos, septados, ramificados, de aspecto invasor. Los hongos aparecen rodeados de polimorfonucleares o incluidos en células gigantes de granulomas. Se usan diferentes métodos de tinción como hematoxilina-eosina (HES); ácido periódico de Schiff (PAS) e impregnación argéntica (Gomori-Grocott). El estudio histológico es un método diagnóstico de certeza.

### Diagnóstico inmunológico

Detección de anticuerpos. Es útil en aspergilosis broncopulmonar alérgica y aspergiloma. Frecuentemente son las evidencias más precoces para establecer etiología. Así, tenemos que precipitinas por inmunodifusión se detectan en cifras superiores al 90% de los pacientes con aspergiloma y en más del 80% de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica. Las técnicas utilizadas son contraelectroforesis (CIE), inmunolectroforesis (ELISA), RIA, IF. La utilidad de estos métodos es difícil de comparar. La técnica más ampliamente usada es la CIE, que tiene mayor sensibilidad que la inmunodifusión pasiva. Estos exámenes, que detectan anticuerpos, fallan o dan resultados conflictivos en pacientes inmunocomprometidos con aspergilosis invasiva. El mosaico antigénico del *Aspergillus fumigatus* está formado por 40 diferentes componentes, por lo menos. Hay dos bien estudiados con técnicas de inmunolectroforesis: el anticuerpo contra el antígeno catalítico tiene una sensibilidad de 88% y especificidad de 94%. El anticuerpo contra el antígeno con actividad quimiotrópica, en cambio, tiene una sensibilidad de sólo 53%. El desarrollo de técnicas que aumentan la sensibilidad, tales como ELISA, ha sido útil en inmunocomprometidos que producen bajos títulos de anticuerpos, ya que permite identificar inmunoglobulinas que no se detectan en pruebas de inmunoprecipitación. Si una muestra resulta negativa, es conveniente repetirla un tiempo después para pesquisar una eventual seroconversión.

Detección de antígenos. La detección de antígenos de *A. fumigatus* permite determinar la invasión al organismo mediante métodos no invasivos en pacientes que no tienen la capacidad de producir anticuerpos. El antígeno más importante es la galactomanana, que es un polisacárido de la pared celular. Su detección se efectúa por múltiples técnicas, tales como CIE (suero y orina), ELISA, RIA y látex. La sensibilidad de los diferentes métodos varía entre un 70% y 90%, mientras que la especificidad lo hace entre un 90% y 100%. Los exámenes falsos positivos pueden explicarse porque en algunos casos el antígeno forma complejos inmunes circulantes, que no pueden ser detectados. Además, su presencia en sangre puede ser sólo transitoria, debido a su captación específica por el sistema retículo-endotelial. En consecuencia, en los casos con resultados negativos, se aconsejan mediciones seriadas. Estas pueden ser útiles, además, en el control de la eficacia de la terapia antifúngica. El examen de orina es más sensible, ya que permite detectar antígenos que aparecen transitoriamente en la sangre. Debido a su elevado valor diagnóstico, es probable que la detección de antígenos reemplaze a todos los otros métodos.

## MUCORMICOSIS

Son infecciones causadas por hongos del orden mucorales. Estas enfermedades se conocen también como zigomicosis, debido a que estos hongos pertenecen a la clase *Zygomycetes*. Representan el prototipo de enfermedad por hongos oportunistas, ya que ellos resultan absolutamente inoocuos en los individuos con su aparato inmune íntegro. Las condiciones del huésped que favorecen su desarrollo son la ketoacidosis diabética y de otra naturaleza, los linfomas, quemaduras, traumas graves, evolución post-operatoria prolongada, etcétera.

Los agentes etiológicos son 4 géneros del orden mucorales; *Rhizopus* (*R. arrhizus* o *R. orizae*), *Mucor* (*Rhizo-mucor pusillus*), *Absidia* (*A. corymbifera*) y *Cunninghamella*. Estas especies están ampliamente distribuidas, son termotolerantes y se encuentran en frutas, suelo, etcétera, como componentes de desechos orgánicos. La enfermedad se adquiere por inhalación, contaminación de heridas o contaminación de alimentos con esporas ambientales.

## FORMAS CLÍNICAS

Estas micosis son las más agudas y fulminantes de las infecciones fúngicas, simulando una infección bacteriana. Las formas clínicas dependen de la puerta de entrada y del tipo de factores predisponentes. **Zigomicosis rinocerebral.** Generalmente se presenta en enfermos con acidosis de cualquier origen, especialmente en diabéticos descompensados, así como también en leucémicos con terapia esteroideal. Los principales agentes causales son del género *Rhizopus*. Las esporas penetran por las fosas nasales y siguen a las cavidades paranasales por invasión directa. La infección se disemina a través del etmoides y se localiza en la región retroorbitaria, prosiguiendo a través de los vasos, ya que tiene gran afinidad por las arterias, hacia meninges y lóbulos frontales. La enfermedad progresa rápidamente hacia la muerte, aunque ocasionalmente puede ser insidiosa y regresar cuando la acidosis diabética es controlada.

**Zigomicosis pulmonar.** Se desarrolla generalmente en pacientes con leucemia, linfoma o neutropenia grave. Se produce por inhalación de especies de los géneros *Absidia*, *Rhizopus* y *Cunninghamella*, las que penetran a los bronquios, produciendo trombosis vascular pulmonar e infartos pulmonares. Los hallazgos radiográficos muestran infiltrados no homogéneos, zonas de consolidación, con formación de cavidades. Generalmente, su evolución es progresiva y fatal, después de 3 a 30 días.

**Zigomicosis gastrointestinal.** Es el resultado de la ingestión o introducción del hongo por sondas nasogástricas, en personas mal nutridas o urémicas. Se compromete estómago e intestino grueso, produciendo úlceras que pueden perforar la pared gastrointestinal, determinando peritonitis.

**Zigomicosis cutánea.** Colonización e infección en áreas de la piel traumatizada, quemaduras, úlceras diabéticas, etcétera.

**Zigomicosis diseminada.** Se produce con frecuencia en casos de origen pulmonar y raramente a partir del tracto gastrointestinal. Se ha visto también endocarditis bacteriana subaguda asociada con cirugía cardíaca.

## DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

### Estudio micológico

Examen directo y cultivos. Tienen poca validez, porque los mucorales son contaminantes habituales y frecuentes de los laboratorios, por lo que se requiere confirmación histológica.

### Estudio histológico

El mejor método diagnóstico es el estudio de biopsias, curetaje de mucosa de senos paranasales, biopsia pulmonar, etcétera. Es importante un acercamiento agresivo para establecer el diagnóstico rápidamente, por lo que requiere un alto grado de sospecha clínica. Se observan hongos filamentosos, no septados, de paredes delgadas y diámetros irregulares.

### Inmunodiagnóstico

Se ha utilizado inmunodifusión, pero su sensibilidad (60%) y especificidad están lejos de ser óptimas. En general, los anticuerpos no son detectables con técnicas de rutina. En centros de referencia se usa la técnica de ELISA, que tiene una sensibilidad de 81% y especificidad de 93%. Esta técnica es recomendada como *screening* en pacientes diabéticos, drogadictos, quemados o inmunocomprometidos que presentan signología de zigomicosis rinocerebral, pulmonar o infección diseminada.

## MICOSIS POR HONGOS DIMORFICOS

Los hongos dimórficos son los que presentan una forma unicelular o levaduriforme *in vivo* y una forma filamentosos *in vitro* (cultivos). Producen múltiples y variados cuadros clínicos, pudiendo afectar a sujetos inmunocompetentes. Generalmente tienen hábitats especiales, por lo cual están circunscritos a determinadas zonas geográficas. Entre ellos cabe mencionar:

1. *Histoplasma capsulatum*. Se encuentra en Estados Unidos, América Central, Asia, África Central y del Sur y algunas regiones de Sudamérica. En Chile se han encontrado casos aislados.
2. *Blastomyces dermatitidis*. Agente de la blastomicosis norteamericana. Se la encuentra en el valle del Mississippi y algunos casos en Canadá.
3. *Coccidioides immitis*. Agente de la coccidioidomicosis. Distribución geográfica: Estados Unidos (California y Nuevo México), México, América Central y Venezuela.
4. *Paracoccidioides brasiliensis*. Agente de la blastomicosis sudamericana o paracoccidioidomicosis. Se distribuye en toda Sudamérica, con excepción de Chile.
5. *Sporotrix schenckii*. Agente de la esporotricosis. Tiene distribución mundial, habiéndose encontrado casos aislados en Chile.

A continuación haremos breve referencia a las micosis por hongos dimórficos observadas en Chile, aunque debe tenerse presente que son excepcionales.

## HISTOPLASMOSIS

En nuestro país se observa la forma clásica, producida por *Histoplasma capsulatum*. El hábitat del agente etiológico son los suelos enriquecidos con deposiciones de palomas, en un clima seco. La infección se produce por inhalación de esporas.

### Formas clínicas

En general, se puede decir que su patogenia es similar a la de la tuberculosis, produciendo variadas formas clínicas.

1. Forma pulmonar primaria benigna (50%). Se caracteriza por un síndrome febril, compromiso del estado general, infiltrados pulmonares que se calcifican.
2. Forma pulmonar secundaria generalizada. Lesiones pulmonares que tienden a la caseificación y a la necrosis. Hay diseminación ganglionar del hígado y bazo. Es frecuente su asociación con TBC y linfomas. Los casos no tratados son fatales.
3. Forma pulmonar terciaria. Se observan granulomas llamados histoplasmosis.

### Diagnóstico de Laboratorio

**Estudio micológico.** En el examen directo, se hace un frotis con coloración de Giemsa de muestras obtenidas por punción o biopsia de pulmón, hígado, bazo y ganglios. Es posible observar levaduras intracelulares. Los cultivos tienen un lento desarrollo, de aproximadamente un mes.

**Estudio histológico.** Se observa un granuloma histiocitario, con levaduras pequeñas e intracelulares.

**Inmunodiagnóstico.** Intradermorreacción a la histoplasmina: se considera positiva si la pápula sobrepasa 6 mm de diámetro. Es la primera reacción inmunológica que aparece en la histoplasmosis. Al igual que el PPD, sólo indica infección. Tiene valor diagnóstico en zonas no endémicas.

Determinación de anticuerpos: es indicadora de infección:

- a) Aglutininas: son positivas a partir de la segunda a tercera semana y se negativizan aproximadamente al cuarto mes.
- b) Los anticuerpos fijadores del complemento se desarrollan más tardíamente, pero persisten largo tiempo (hasta un año, aproximadamente).
- c) Precipitinas. Aparecen entre la tercera y cuarta semana. Se recomienda efectuar dos determinaciones para pesquisar seroconversión o alza significativa de título (4 diluciones). Los métodos más sensibles son la contraelectroforesis y el examen inmunoenzimático.

Detección de antígenos polisacáridos de bajo peso molecular en suero y orina por radioinmunoanálisis: son métodos que necesitan ser mejor evaluados.

## ESPOROTRICOSIS

Es una infección fúngica subaguda o crónica, que compromete tejidos superficiales y profundos. El agente es *Sporothrix schenckii*, distribuido ampliamente en zonas de clima templado: en Estados Unidos en la riberia de los ríos Mississippi y Missouri, Francia, Centroamérica y algunas regiones de Sudamérica. La infección se adquiere por inoculación directa del hongo. Presenta diferentes manifestaciones clínicas.

### Formas clínicas

**Esporotricosis primaria:** Puede adoptar distintas formas:

- Dermoepidérmica, sin participación linfática visible.
- Complejo cutáneo-linfático de extremidades (forma clásica) o cara. La forma clásica es la más frecuente, representando el 80% de los casos. Hay un chancro post-inoculación con fragmentos vegetales, que son restos del cuerpo extraño que produjo la inoculación, y gomas no ulceradas a lo largo de los vasos linfáticos.
- Complejo pulmonar. En este caso se produce por inhalación de esporas, simulando las diferentes formas de una TBC pulmonar.

**Esporotricosis secundaria.** Se produce por diseminación hematológica, a partir de formas cutáneas o pulmonares primarias.

### Diagnóstico de Laboratorio

**Estudio micológico.** Examen directo de secreción de nódulos: no revela frecuentemente formas fúngicas, pero permite observar los llamados cuerpos asteroides, que son formas esféricas características, de pared gruesa, rodeadas de una franja de material eosinófilo.

Cultivos: son indispensables, dado que proporcionan un rápido e irrefutable diagnóstico en aproximadamente 3-5 días. Las colonias son de color variable, desde blanco hasta negro, con variaciones sectoriales, plisadas, aterciopeladas, de consistencia elástica o membranosa. El aspecto microscópico es de filamentos septados y conidias de variadas formas.

**Estudio histológico.** En la dermis superficial y profunda es posible observar un infiltrado formado por linfocitos, microabscesos y polimorfonucleares. Raramente células levaduriformes. Es posible encontrar los cuerpos asteroides.

**Inmunodiagnóstico.** Intradermorreacción, con esporotriquina celular y metabólica: indican infección esporotricótica.

La detección de anticuerpos de tipo IgG, mediante los métodos de fijación del complemento, es de poco interés. En cambio, las técnicas de precipitación son recomendadas. Últimamente apareció un método de aglutinación de látex y examen inmunoenzimático, que necesita una evaluación prospectiva. \*

## REFERENCIAS RECOMENDADAS

- Manal, F., Drovot, E., Segretain, G. Cours de Mycologie Médicale, 1983. Inst. Pasteur Techniques Mycologiques.
- Lobos, T., Micosis profundas. Revista de Sanidad de Chile 1984; 1.
- Repetigny, L., Reiss, E. Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis. Rev Inf Dis 1984; 6:301-312.
- Ness, M., Rennard, S., Vaughn, W. and col. Detection of candida antigen in bronchoalveolar lavage fluid. Acta Citologica 1987; 347-352.
- Platenkamp, G.J., Van Duin, A.M., Porsuis, J.C. and col. Diagnosis of invasive candidiasis immune deficiency: a comparison of six detection methods in human serum. J Clin Pathol 1987; 40:1162-1167.
- Harding, S., Brody, J., Normansell, D. Antigenemia detected by enzyme-linked immunosorbent assay in rabbits with systemic candidiasis. J Lab Clin Med 1980; 95:959-966.
- Bisbe, J., Miro, J.M., Torres, J.M. and col. Diagnostic value of serum antibody and antigen detections in heroin addicts with systemic candidiasis. Rev Infect Dis 1989; 2:310-315.
- Weiner, M., Yount, W. Mannan antigenemia in the diagnosis of invasive candida infections. J Clin Inv 1976; 58:1045-1053.
- Weiner, M., Coast-Stephen, M. Immunodiagnosis of systemic by radioimmunoassay in experimental and human infections. J Infect Dis 1979; 140:989-993.
- Rüchel, R., Böning, B. A synoptical approach to the diagnosis of candidiasis relying on serological antigen and antibody tests on culture and evaluation of clinical data. Mycoses 1988; 31:87-105.
- Matthews, R., Burnie, J. Diagnosis of systemic candidiasis by an enzyme-linked dot immunobinding assay for a circulating immunodominant 47-Kilodalton antigen. J Clin Microbiol 1988; 459:463.
- Meckstroth, K.L., Reiss, E., Keller, J.W. Detection of antibodies and antigenemia in leukemic with candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay. J Infect Dis 1981; 44:24-32.
- Kerkering, T.H. Detection of candida antigenemia by counterimmunoelectrophoresis in patients with invasive candidiasis. J Infect Dis 1979; 140:659-664.
- Argyle, C. Identification of fungal cats. A new method for diagnosing visceral candidiasis. Clin Lab Med 1985; 5:331-354.
- Bailey, J.W., Sada, E., Brass, C., Bennett, J.E. Diagnosis of systemic candidiasis by latex agglutination for serum antigen. J Clin Microb 1985; 21:749-752.
- Gentry, L.O., Wilkinson, I.D., Lea, A.S., Price, M.F. Latex agglutination test for detection of candida antigen in patients with disseminated disease. Eur J Clin Microb 1983; 2:122-128.
- Lobos, T., Oddó, D., León, P. Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*. Rev Chil Micol 1984; 4:225-227.
- Lobos, T., Acuña, G., Espinoza, R. Cryptococcosis en el curso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev Med Chil 1990; 118:296-299.
- Murphy, J.W. Influence of cryptococcal antigen on cell-mediated immunity. Rev Inf Dis 1988; 10:432-435.
- Koshi, G., Anandi, V., Shastry, J.C. Coagglutination (CoA) test for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis. J Med Microbiol 1989; 29:189-194.
- Juneann, W.M. Influence of cryptococcal antigens on cell-mediated immunity. Rev Infect Dis 1988; 10: 19-41.
- Drovot, E., Othman, T. Immunité humorales dans la cryptococcose recherche des anticorps sériques par les techniques enzymoimmunologiques comparativement aux techniques classiques. Bull Soc Fr Myc Med 1979; 8:41-44.
- Zúñiga, C., Martínez, L., Lobos, T. Neumopatía por *aspergillus* en pacientes sometidos a trasplante renal. Rev Med Chil 1988; 116:876-881.
- Bennett, J.E. Rapid diagnosis of candidiasis and aspergillosis. Rev Infect Dis 1989; 9:398-402.
- Le Pape, P. et Deunff, J. Antigène glycoprotéique circulant d'*aspergillus fumigatus*. Detections dans le serum de sours par une technique ELISA. Bull Soc Fr Myc Med 1987; 16:169-172.
- Waller, J. Koenig, H., Herbrecht, R. Etude de 29 cas d'aspergilloses invasives survenues chez des malades immunocompromis. Bull Soc Fr Myc Med 1988; 17:103-106.
- Pinel, C., Grobon, V., Grillot, R. Aspergillose bronchopulmonaire intérêt des méthodes immunoenzymatiques dans le diagnostic serologiques. Bull Soc Fr Myc Med 1989; 18:321-324.
- Van Cutsem, J., Neulemans, L., Van Gerven, F. Detection de galactomannane dans le plasma a l'aide d'un test au latex dans l'aspergillose expérimentale invasive. Bull Soc Fr Myc Med 1990; 19:27-34.
- Dupont, B., Improvisi, L., Provost, F. Détection de galactomannane dans les aspergilloses invasives humaines avec un test au latex. Bull Soc Fr Myc Med 1990; 19:35-42.
- Oddó, D., Lobos, T. Zygomicosis: étude anatomo-clinique et mycologique de 17 cas. Bull Soc. Fr Myc Med 1986; 15:329-332.
- Rinaldi, M. Zygomycosis. Inf Dis Clin North Am 1989; 3:19-41.
- Kilne, M.W. Mucormycosis in children. Review of the literature and report of cases. Ped Infect Dis 1985; 4:672-674.
- Kaufman, L., Turner, L., McLaughlin, D. Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for zygomycosis. J Clin Microb 1982; 58:1045-1053.
- Oddó, D., Lobos, T., Etchart, M. Micosis inhabituales en Chile. Rev Med Chile 1988; 116:1135-1142.
- Marjolet, M., Maiga, Y.I., Morel, D. Essai d'isolements des souches d'histoplasma capsulatum intérêt de la recherche d'exo-antigenes. Bull Soc Fr Myc Med 1987; 16:367-372.