

Rev. Cienc. Tecnol.

Año 7 / N° 7a / 2005 / 13-17

MICOSIS SISTÉMICAS OPORTUNISTAS EN NUESTRO MEDIO

Vedoya, M. C. / Medvedeff, M. G. / Mereles, B. E. / Chade, M. E. / Silva, G.

Laboratorio de Micología. Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico. CIDEt. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Av. Mariano Moreno 1375. (3300), Posadas. Misiones. Argentina. Telefax: 54 3752-435118. E-mail: micologia@fceqyn.unam.edu.ar.

SYSTEMIC OPPORTUNISTIC MYCOSES OF OUR ENVIROMENT

ABSTRACT

We present a compilation of opportunistic systemic mycoses detected at the mycology laboratory of the Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales of the Universidad Nacional de Misiones, Argentina, during the year 2003.

Our laboratory covers patients from the Regional Central Hospital "Dr. Madariaga" and the main clinical centres of Posadas City, capital of Misiones, Argentina.

Samples were processed according to the classical diagnostic algorithm: direct microscopic observation of samples, in vitro culturing and taxonomic identification of isolated fungi. In some cases, serological techniques were used, allowing for fungal antigens or circulating antibodies to be detected.

Ninety two samples in total were processed, from which 6 *Cryptococcus neoformans*, 5 *Candida albicans*, 1 *Candida krusei* y 1 *Aspergillus fumigatus* were isolated.

We highlight the importance of the isolation and identification of these fungi from human samples, in particular when clinical signs are not clear.

KEY WORDS: opportunistic systemic mycoses, *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp*, *Aspergillus fumigatus*.

RESUMEN

Nos proponemos en el presente trabajo realizar una revisión de la situación actual de las micosis sistémicas oportunistas en el último año.

Las muestras se recibieron en el laboratorio de micología de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, servicio que presta a pacientes internados y ambulatorios del Hospital Regional Ramón Madariaga y otros centros asistenciales de la ciudad de Posadas (noreste de la República Argentina).

Las muestras se procesaron de acuerdo al esquema básico de diagnóstico clásico: observación microscópica directa de la muestra patológica procedente de la lesión, cultivo de la misma para aislamiento final e identificación de la especie fúngica implicada. Se aplicaron, además, métodos alternativos al cultivo como técnicas serológicas que permitieron la detección de antígenos fúngicos y anticuerpos circulantes.

Se procesaron 92 muestras de las cuales se aislaron 6 *Cryptococcus neoformans*, 5 *Candida albicans*, 1 *Candida krusei* y 1 *Aspergillus fumigatus*.

Cabe destacar la importancia del diagnóstico de este tipo de micosis, sobre todo cuando el cuadro clínico se presenta con características semejantes a otras patologías más frecuentes, algunas veces tratadas erróneamente por no contar con el diagnóstico de laboratorio.

PALABRAS CLAVES: micosis sistémicas oportunistas, *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp*, *Aspergillus fumigatus*.

INTRODUCCIÓN

Las micosis oportunistas han aumentado en los últimos años en forma considerable y estamos asistiendo a un incremento importante de infecciones sistémicas producidas por hongos [1]. Los hongos considerados oportunistas poseen virulencia inherente muy baja, por lo que las defensas del huésped tienen que estar muy disminuidas para que se establezca una infección. Entre los agentes etiológicos más frecuentes se encuentran: *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, entre otros.

El establecimiento de las infecciones oportunistas depende primero de que se haya alterado la resistencia del huésped, más que del tamaño del inóculo. No tienen un área geográfica restringida. El aumento de la frecuencia de estas infecciones ha ido en paralelo con el uso de antibióticos, citostáticos, inmunosupresores, esteroides y procedimientos invasivos, quemaduras extensas, traumatismos, heridas graves, diabetes, trasplantes, neutropenia severas, disgamma globulinemias, agranulocitosis, linfomas, SIDA y otras enfermedades mortales. La respuesta celular usual es necrótica supurante que a menudo está pobremente organizada en una reacción granulomatosa [2].

Las enfermedades ocasionadas por levaduras del género *Candida* afectan piel, mucosas y, en ocasiones, a los órganos internos, pudiendo dar origen a micosis sistémicas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos [3].

La criptococosis es una infección exógena, cosmopolita, de evolución crónica o subaguda, producida por *Cryptococcus neoformans*. La *criptococosis* puede producirse en sujetos normales, pero afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades debilitantes. Es la micosis sistémica que con mayor frecuencia se asocia al SIDA y una de las principales causas de muerte de estos pacientes [4].

La *aspergilosis* puede presentarse de múltiples formas clínicas, principalmente asociadas al aparato respiratorio y a la piel, en personas inmunocompetentes (aspergiloma), atópica (aspergilosis broncopulmonar alérgica) o inmunosuprimidas (aspergilosis pulmonar invasora) [5]. El aspergiloma o aspergilosis intracavitaria ha aumentado su frecuencia con la administración de tuberculostáticos cada vez de mayor eficiencia [6].

El objetivo de este trabajo fue presentar los hallazgos de hongos oportunistas, aislados en muestras clínicas de pacientes internados y ambulatorios, con diagnóstico presuntivo de micosis sistémicas del Hospital Regional Ramón Madariaga y otros centros asistenciales de la ciudad de Posadas (Misiones), durante el año 2002.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras clínicas

Las muestras procesadas fueron: esputos seriados, lavado broncoalveolar (BAL), suero, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), material de biopsia, líquido pleural, hisopado de fauces, secreción bronquial, sonda y materia fecal.

Examen directo de las muestras

Se realizaron observaciones microscópicas directas de los materiales en busca de elementos fúngicos con:

- KOH en concentraciones del 10 al 40%.
- Tinta china.
- Coloraciones (Giemsa, Gram, Kinyoun).

Cultivo de las muestras clínicas

Se realizaron cultivos en:

- Agar glucosado Sabouraud (Merck-Merck Química Argentina).
- Agar selectivo para hongos patógenos (Merck-Merck Química Argentina).
- Agar Infusión cerebro corazón (Merck-Merck Química Argentina).
- CHROMagar *Candida* (CHROMagar París, Francia).
- Corn meal agar-tween 80 (Britania. Bs. As. Argentina).
- Agar extracto de semilla de girasol.
- Los cultivos se incubaron a 28°C y a 37°C. Las placas se observaron diariamente y aquellas en las que no se detectó desarrollo fúngico se descartaron a los 30 días.

Identificación de agentes etiológicos aislados

Se realizaron de acuerdo con las características culturales y micromorfológicas de los cultivos desarrollados en medio agar glucosado Sabouraud, CHROMagar *Candida*, Corn meal agar-tween 80, agar extracto de semilla de girasol, agar infusión cerebro corazón. En hongos levaduriformes se recurrió, además, a técnicas auxiliares de identificación: auxonograma, zimograma, urea de Christensen. [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Inmunodiagnóstico

Las técnicas serológicas empleadas fueron:

- Inmunodifusión doble, con aspergilina (*A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*).
- Contraelectroforesis, con aspergilina (*A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*).
- Aglutinación con partículas de látex sensibilizadas con suero de conejo anti polisacárido capsular de *Cryp-*

tococcus neoformans, para determinar presencia de antígeno capsular en muestras de LCR, suero y orina (IMMY Latex Crypto antigen detection system. EEUU) [13, 14].

Los antígenos de las tres especies de *Aspergillus* utilizados en las técnicas de precipitación en medio sólido, fueron proporcionados por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos Malbrán.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sobre un total de 92 muestras clínicas de pacientes internados y ambulatorios, con diagnóstico presuntivo

de micosis sistémicas, el porcentaje de micosis causadas por hongos oportunistas fue de un 13%.

Las muestras procesadas, frecuencia de muestras positivas, agentes etiológicos involucrados y factores predisponentes se detallan en la (Tabla N° 1).

Los porcentajes de agentes etiológicos identificados sobre el total de muestras positivas se detallan en el gráfico N° 1.

De los seis casos de criptococosis registrados, cinco fueron de muestras de LCR procedentes de pacientes con SIDA y una muestra de LCR de una paciente del sexo femenino con una severa inmunodepresión no aso-

Tabla1: Tipo y número de productos biológicos procesados, frecuencia de muestras positivas, agentes etiológicos involucrados y factores predisponentes asociados.

Muestras	Procesadas	Positivas	Agentes etiológicos	Factores predisponentes
Espuito	22	2	<i>C. albicans</i>	SIDA Quimioterapia
Biopsia	1	-	-	-
Hisopado de fauces	2	-	-	-
Lavado broncoalveolar	3	1	<i>C. albicans</i>	Leucemia
Líquido cefalorraquídeo	8	6	<i>C. neoformans</i>	SIDA Inmunodepresión no asociada al SIDA
Líquido pleural	3	-	-	-
Sangre para lisis centrifugación	4	-	-	-
Materia fecal	1	1	<i>C. albicans</i>	SIDA
Secreción bronquial	1	-	-	-
Sonda + hemocultivo	1	1	<i>C. krusei</i>	Herido por arma blanca
Suero	46	1	<i>A. fumigatus</i>	Tuberculosis + tabaquismo
Totales	92	12		
% muestras positivas		13 %		

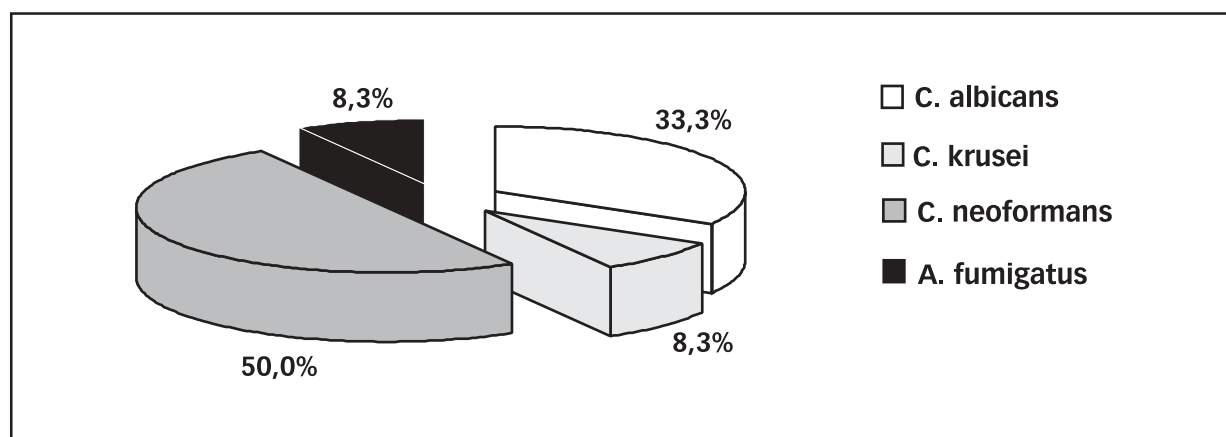


GRÁFICO 1: Porcentaje de agentes etiológicos aislados sobre el total de muestras positivas.

ciada al SIDA, que falleció sin que se determinara el origen de la misma. En tres de las seis muestras se hizo el diagnóstico de laboratorio por aislamiento del agente etiológico y en las restantes mediante la detección del antígeno capsular por aglutinación con partículas de látex. Es un método altamente sensible y específico que permite detectar aproximadamente el 99% de las criptococosis. La criptococosis continúa siendo una de las enfermedades marcadoras más graves de SIDA, y la que determina mayor tasa de mortalidad dentro de las micosis asociadas al HIV (14, 15).

Se detectaron en cinco muestras clínicas, levaduras del género *Candida*, procedentes de pacientes con factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad. La especie aislada con mayor frecuencia fue *C. albicans*, una aislada de lavado broncoalveolar de un paciente con leucemia con un recuento de levaduras mayor a 100.000 UFC/ml; otras dos, de muestras de esputo seriado provenientes de un paciente sometido a quimioterapia a causa de un tumor laríngeo y otra de un paciente con SIDA.

Una *C. krusei* fue recuperada de una sonda vesical y hemocultivo de un herido grave por arma blanca.

Por inmunodifusión doble se diagnosticó un caso de aspergilosis producida por *Aspergillus fumigatus*, en un paciente de 47 años de edad de sexo masculino con antecedentes de tabaquismo y tuberculosis (16, 17, 18, 19).

La incidencia mundial de las micosis sistémicas producidas por hongos oportunistas ha aumentado considerando el mismo un tributo al progreso de la ciencia médica (20). Además, se hace necesaria la identificación del agente etiológico hasta género y especie debido a la frecuente aparición de especies resistentes a los antifúngicos (21).

Es conveniente que los datos aportados por el laboratorio de Micología en el caso de micosis oportunistas, sean sumados a una correlación clínico-patológica y de ser posible a un meticuloso y exhaustivo estudio del material anatomopatológico (22). Esta situación es un desafío para nuestro grupo de investigación, ya que sigue siendo una dificultad la obtención de todos los datos clínicos, no por falta de interés del personal médico sino por el exceso de tareas, dado el incremento de pacientes en los servicios de salud pública. De más está aclarar que el otro gran inconveniente es el económico para realizar estudios complementarios y anatomopatológicos.

CONCLUSIÓN

Es de destacar que el hallazgo de un 13% de micosis sistémicas producidas por agentes oportunistas, representa un problema para la salud pública del que no se

poseen datos epidemiológicos. Hay que considerar, que estas patologías se pueden presentar con características clínicas semejantes a otras más frecuentes y podrían ser tratadas erróneamente por no contar con el diagnóstico etiológico de laboratorio. Por lo tanto, es imprescindible una estrecha comunicación entre el médico y el personal del laboratorio de micología para valorar el aislamiento de especies fúngicas oportunistas, y así encaminar un correcto tratamiento. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponton, J. *Diagnóstico microbiológico de las micosis*. Rev. Iberoam. Micol. 19: p. 25-29. 2002.
2. Rippon, J. W. *Micosis Generalizadas. Infecciones por hongos patógenos verdaderos e infecciones por hongos oportunistas*. In: RIPPON JW (Eds). Tratado de Micología Médica. Interamericana McGraw-Hill, México. p. 402-410. 1990.
3. Torres Rodríguez, J. M. *Candidosis sistémicas*. In: Torres Rodríguez J. M.; Del Palacio Hernanz, A.; Guarro Artigas, J.; Negroni Briz, R.; Periro Miguens M. (Eds). Micología Médica. Masson, Barcelona. p. 167-181. 1993.
4. Torres Rodríguez, J. M. *Criptococosis*. In: Torres Rodríguez, J. M.; Del Palacio Hernanz, A.; Guarro Artigas, J.; Negroni Briz, R.; Periro Miguens, M. (Eds). Micología Médica. Masson, Barcelona. p. 183-190. 1993.
5. Quindós, G. *Las micosis en el amanecer del Siglo XXI*. Rev Iberoam Micol. 19: p. 1-4. 2002.
6. Negroni, P.; Negroni, R. *Aspergilosis*. In: Micosis Cutáneas y Viscerales. Negroni P., Negroni R. López Libreros, Buenos Aires. p. 200-202. 1990.
7. Davel, G.; Canteros, C.; Roderio, L. *El laboratorio y el diagnóstico de las micosis sistémicas*. Ed. Departamento de Micología. Instituto Nacional de Microbiología. "Dr. Carlos Malbrán". Buenos Aires, 1995.
8. López Martínez, R.; Méndez Tovar, L. J.; Hernández Hernández, F.; Castañón Olivares, R. *Micología Médica, procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*. Trillas, México. 1995.
9. Koneman, E. W.; Roberts G. D. *Micología. Práctica de laboratorio*. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires. 1987.

- 10. Negroni, R.**
Lecciones de clínica micológica. Ed. La Agenda, Argentina. 1997.
- 11. Negroni, R.; Guelfand, L.**
Manual de procedimientos para laboratorios de Micología Médica. Ed. Federación Bioquímica de la Pcia. de Buenos Aires. 1.999.
- 12. Berenguer, J.**
Diagnóstico de laboratorio de la criptococosis. Rev Iberoam Micol. 13: p. S82-S83. 1996.
- 13. Pontón, J.**
Diagnóstico inmunológico de las infecciones fúngicas. Rev Iberoam. Micol. p. S8-S12. 1993.
- 14. Guerrero, A.; Navas E.; Redondo, E.; Hermida, J. M.; Sanchez Souza, A.**
Criptococosis. Diagnóstico clínico y experiencia hospitalaria en la era del SIDA. Rev Iberoam Micol. 11: p. 77-80. 1994.
- 15. Negroni, R.; Arechavala, A.; Robles, A. M.; Bianchi, M.; Bava, A.; Helou, S.**
Revisión clínica y evolución terapéutica de pacientes con criptococosis asociada al SIDA. Rev Iberoam Micol. 12: p. 12-15. 1995.
- 16. Blanco J. M.; Guedeja Marrón J.; Caballero J.; García, M. E.**
Aspergilosis: mecanismos de patogenicidad implicados y aproximación al diagnóstico de laboratorio. Rev Iberoam Micol. 15: p. 10-15. 1998.
- 17. Marticorena, B. R.; Masih D. T.**
Aspergillosis Pulmonar, nuestra experiencia. Rev. Arg. Micol. 3: p. 5-8. 1980.
- 18. Negroni, R.; Bonvehi, P. E.**
Aspergillosis semi-invasiva su tratamiento con itraconazol por vía oral. Rev. Arg. Micol. 1: p. 33-38. 1990.
- 19. Acuario, R.; Orozco, S.; Reinoso, E. H.**
Tratamiento médico de la aspergillosis intracavitaria (API) no quirúrgica. Rev Arg Micol. 2: p. 28-34. 1992.
- 20. Trick, W. E.; Jarvis W. R.,** Epidemiology of nosocomial fungal infection in the 1990s. Rev Iberoam Micol. 15: p. 2-6. 1998.
- 21. Peman, J.; Canton, E.; Orero, A. *Et al.***
Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España. Rev Iberoam Micol. 19: p. 30-35. 2002
- 22. Puras Gil, A. M.; Montes Díaz, M.; Fernández Seara, P.; López Cousillas, A.**
Expresión morfológica de las infecciones fúngicas graves. Participación del patólogo en el diagnóstico. Rev Iberoam Micol. 17: p. 34-40. 2000.

Recibido: 14 de Diciembre de 2003.

Aprobado: 16 de Septiembre de 2004.