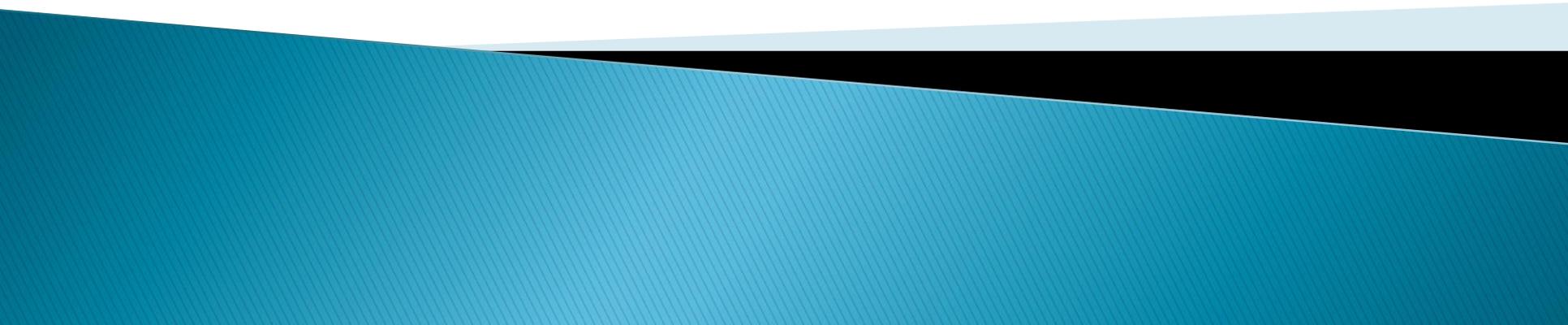
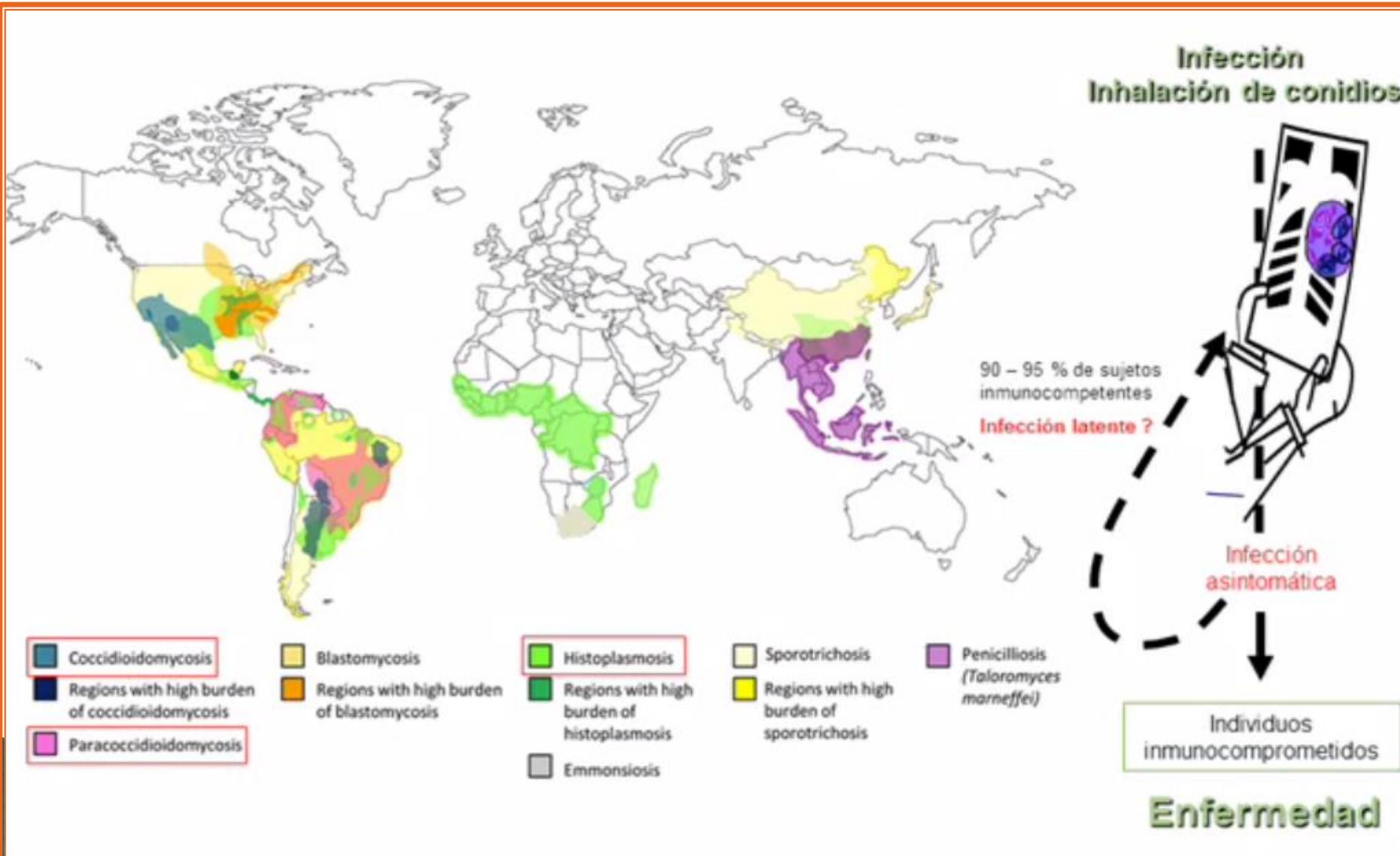


# MICOSIS SISTÉMICAS ENDÉMICAS



# Distribución mundial micosis endémicas



# Micosis Sistémicas Endémicas

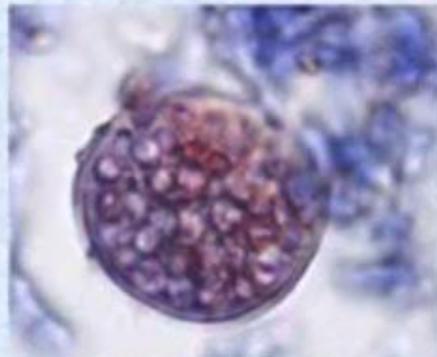
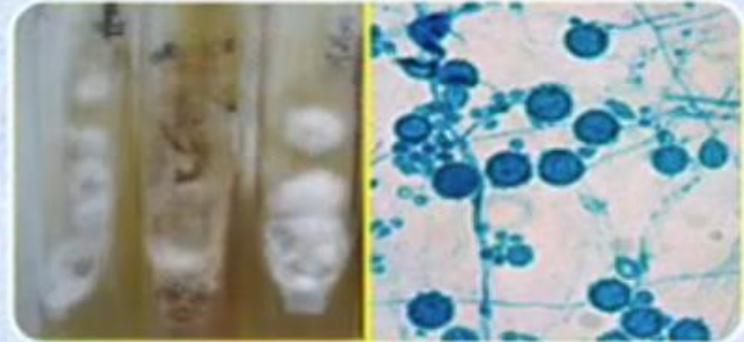
- ▶ Agentes etiológicos : {
  - Dimórfos
  - Geófilos
- ▶ Áreas geográficas delimitadas: {
  - Temperatura
  - Pluviometría
  - Suelo
- ▶ Ingresan habitualmente por Vía Inhalatoria

# Diagnóstico microbiológico



*Histoplasma capsulatum*

Levaduras **intracitoplasmáticas** en huésped.



*Coccidioides sp.*

Esférula en huésped.



Crecimiento micelial  
invitro 25-37 °C



*Paracoccidioides sp.*

Levaduras **multibrotadas** en huésped.



# Histoplasma capsulatum var capsulatum

Distribución Universal con predominio en áreas endémicas de América.



Cuenca  
Mississippi-  
Missouri

Cuenca  
Del Rio  
De la  
Plata

Suelos ricos en nitrógeno  
pH ácido, asociado a  
deyecciones de gallinas  
guano de murciélagos

T. Ambiental entre 15–25 °C

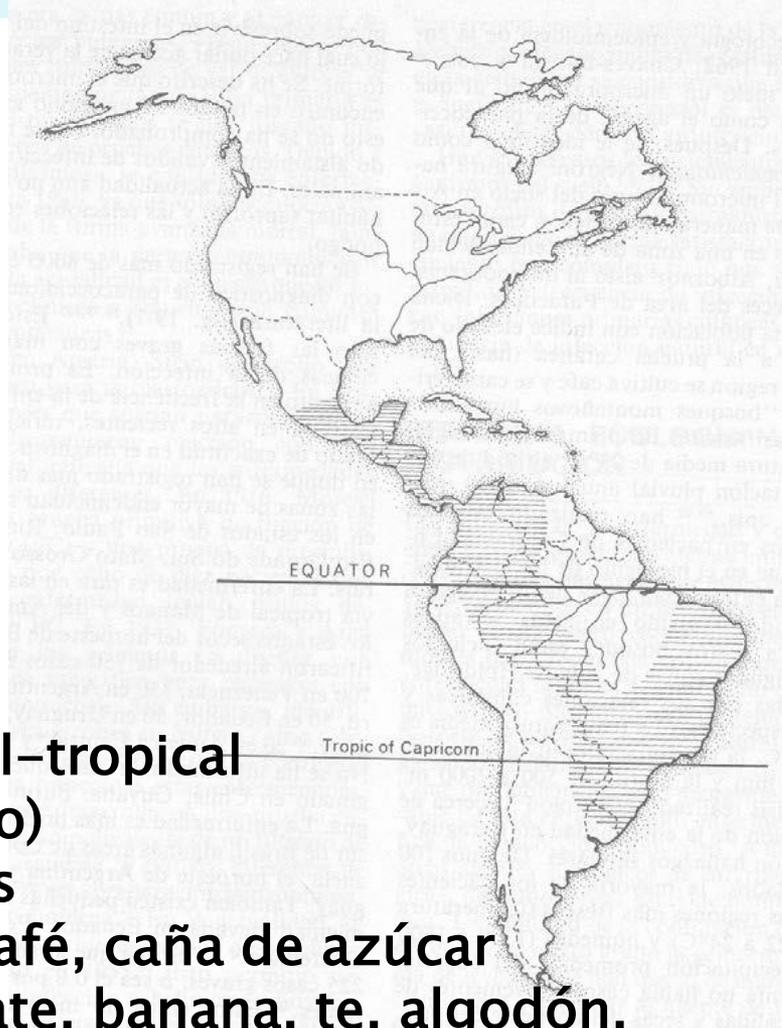


Brotos epidémicos

# Paracoccidioides brasilienses

## Áreas endémicas

### Ámerica latina

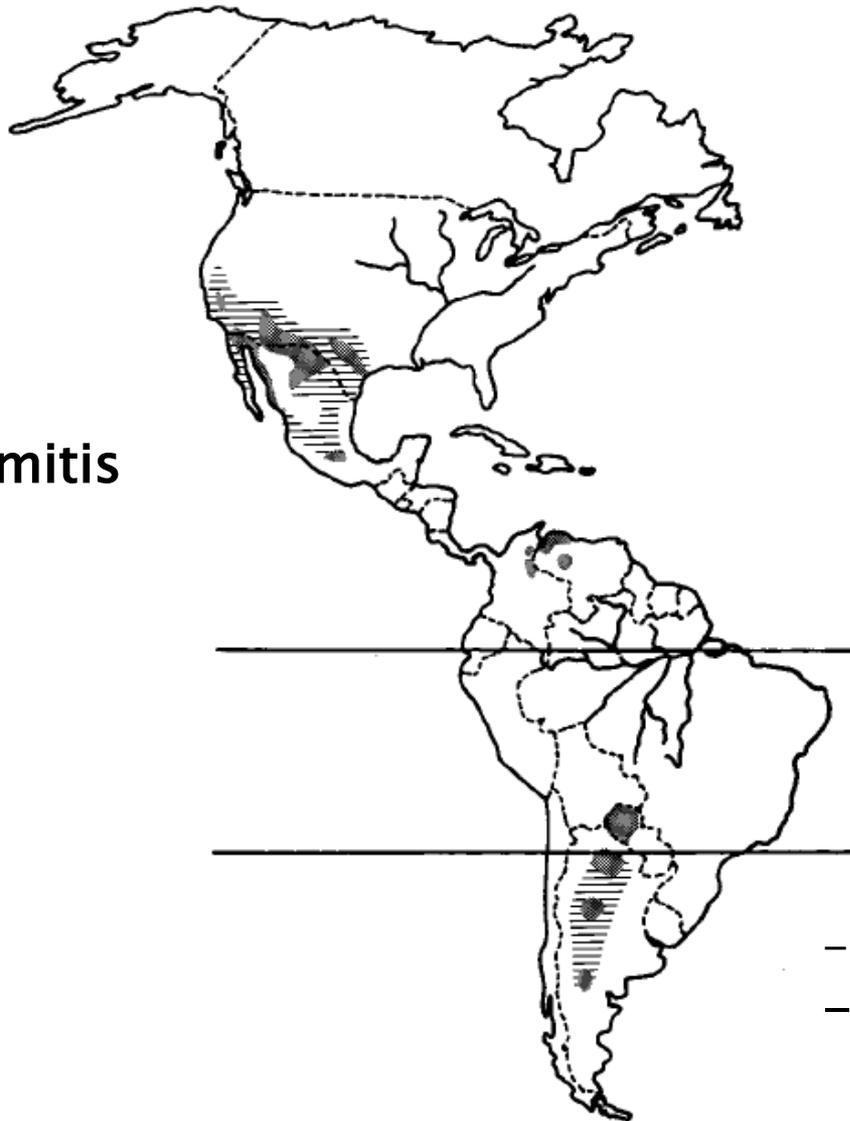


- Clima subtropical-tropical (cálido y húmedo)
- Suelos pH ácidos
- Área de cultivo café, caña de azúcar, tabaco, yerba mate, banana, te, algodón.



Corrientes  
Misiones  
Chaco,  
Formosa  
N de Entre R.  
y Santa Fe  
Orán (Salta)  
Tucumán

# Áreas endémicas. *Coccidioides posadasii*



*C. immitis*



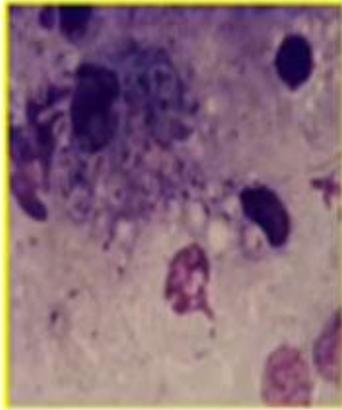
Región pre-  
Cordillerana  
Hasta el  
Paralelo 46 °S

- Clima seco desértico, ventoso
- Suelos áridos, arcillosos, pH alcal, con baja concentración de m.org
- Vegetación xerófila

# Diagnóstico convencional

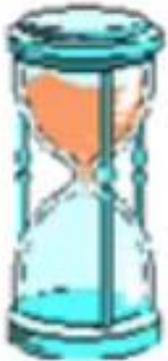
Examen  
microscópico

Cultivo



- Moderada sensibilidad diagnóstica
  - Procedimientos invasivos
  - Lentitud del cultivo micológico
- Diagnóstico enfermedad avanzada, tratamiento pobre

# Técnicas independientes del cultivo



Diagnóstico precoz



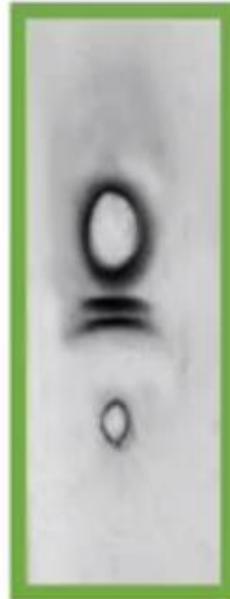
- Detección de antígenos
- Detección de anticuerpos
- Detección de ácidos nucleicos

# Técnicas serológicas para detección de anticuerpos

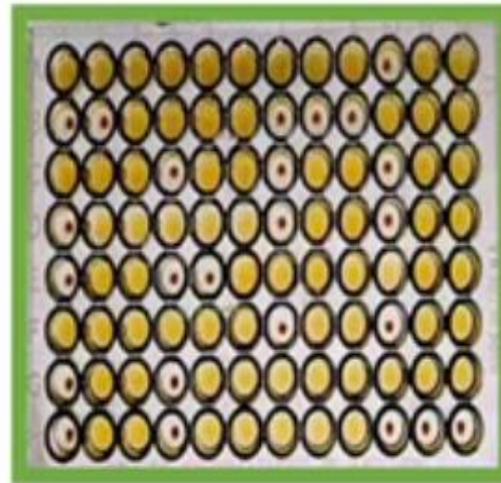
**ID**



**CIEF**



**FC**

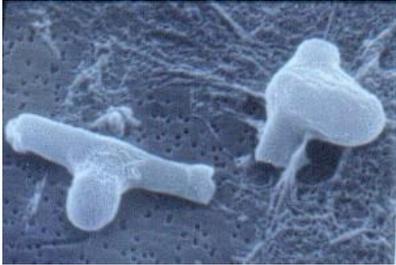


**ELISA**

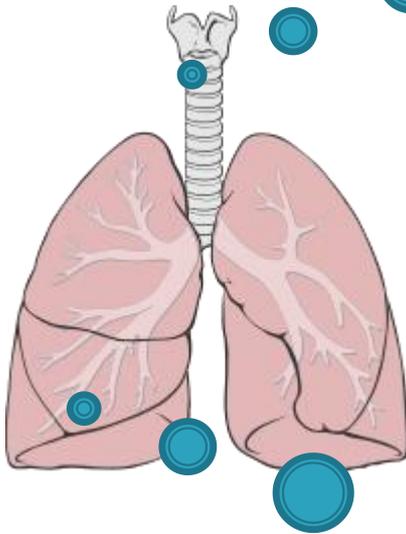


	ID	FC levadura	FC micelial	ELISA
Sensibilidad	50-100%	94%	72%	91-100%
Especificidad	100%	70-80%	70-80%	66-90%

# Interacción Hospedero – Hongo



Factores de  
Virulencia e  
inóculo



Edad, Sexo,  
Sistema inmune,  
factores  
genéticos

Infección  
Asintomática o  
Sintomática



Enfermedad  
Signo y síntomas

# Interacción Hospedero-Hongo

Elemento infectante.

CONIDIOS

Vía inhalatoria

Alveólo pulmonar

Migración a ganglios  
Linfáticos locales  
y órganos distales .-

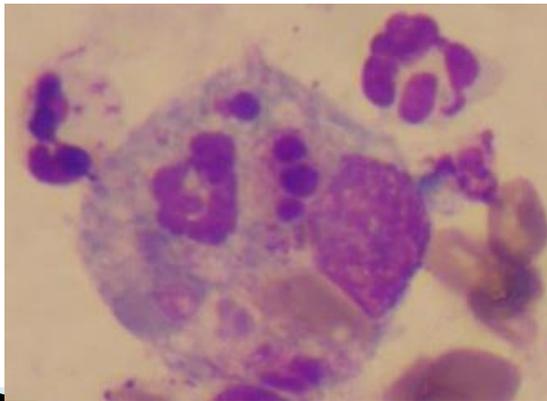
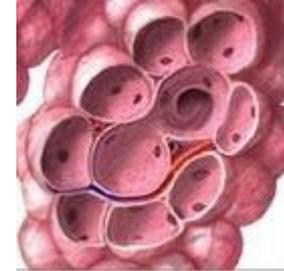
Multiplicación y cambio  
a fase levaduriforme

Fagocitosis

Células NK

Activación complemento

Macrófagos y neutrófilos



# Interacción Hospedero – Hongo

3er semana: Respuesta celular adaptativa

Respuesta TH 1

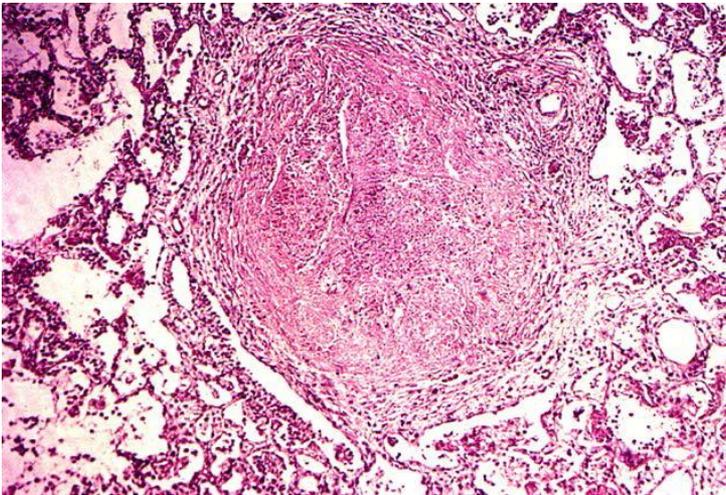
Respuesta TH 2

IL 12

IFN  $\gamma$

Linfocitos T helper

Producción de anticuerpos



Formación del granuloma

# Diagnóstico

## Micosis Infección.

**Interrogatorio:** lugar de residencia o visita a área endémica por actividades laborales o recreativas

**Prueba cutánea** o intradermoreacción evalúa **hipersensibilidad retardada** con **Ag específico**

- Lectura del resultado a 48 - 72 hs
- La prueba no da indicación temporal de la infección.-

**Reacción (+):** individuo infectado  
**Reacción (-):** individuo no infectado o en formas graves de la micosis (anergia)



# Diagnóstico

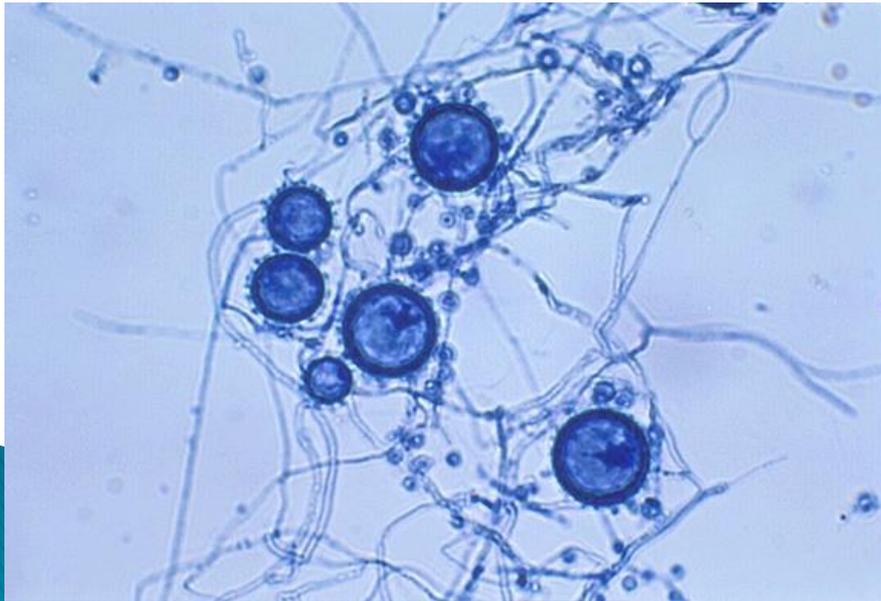
# Micosis Infección.

- ▶ **Clínico:** Signos y Síntomas
- ▶ **Micológico Directo:**
  - Toma de muestra.
  - Examen Directo (en fresco y coloraciones)
  - Cultivos a 28 °C y 37 °C
  - Dosaje de Antígenos
- ▶ **Micológico indirecto:** Serología (ID, CIEF)
- ▶ **Histopatológico**

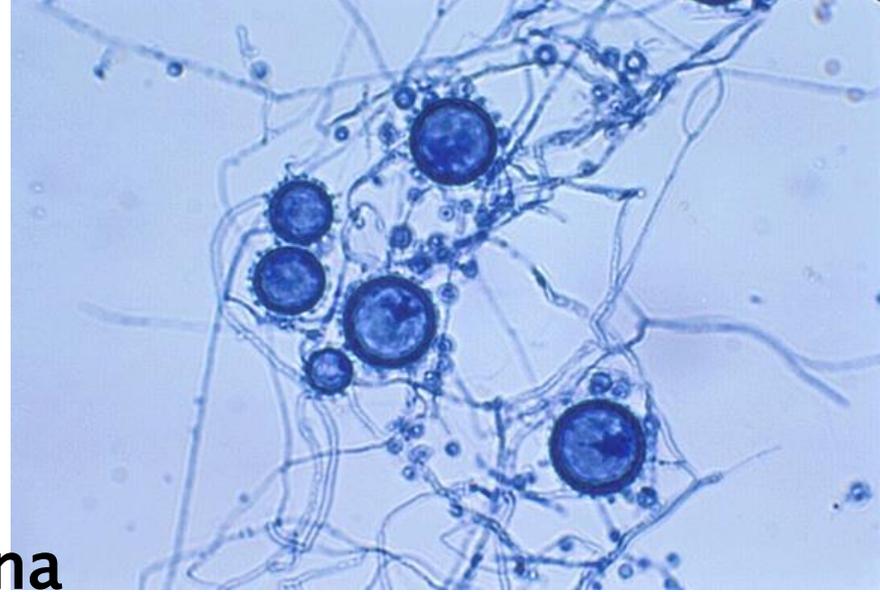
# HISTOPLASMOSIS

Es una enfermedad aguda, subaguda o crónica  
Que afecta principalmente al sistema retículo  
endotelial

Producida por un hongo dimorfo y sexuado  
*Histoplasma capsulatum*



# Micosis Infección.



–¿Cómo?

Inhalación de microconidias y fragmentos de la hifa en zona endémica.

–¿Cuándo y Quien?

En la infancia y adolescencia es más frecuente.

Ambos sexos

–98 % es benigna y Asintomática. Tiende a Calcificar (Pulmón y bazo)

Frecuencia de la infección: entre el 20% y 80 % de la Población aparentemente sana de áreas endémicas de Histoplasmosis.

# Micosis Enfermedad

## FACTORES PREDISPONENTES.

- ▶ Lugar de residencia actual o pasada.
- ▶ Edad
- ▶ Tipo de actividad laboral.
- ▶ Hábitos: Tabaquismo, etilismo.
- ▶ Antecedentes patológicos (Trasplante, VIH, DBT)
- ▶ Uso de drogas inmunosupresoras .

**Población de riesgo:** relacionados con demolición de gallineros palomares, geólogos, grutas con murciélagos trabajadores de vialidad, espeleólogos.

# Formas Clínicas

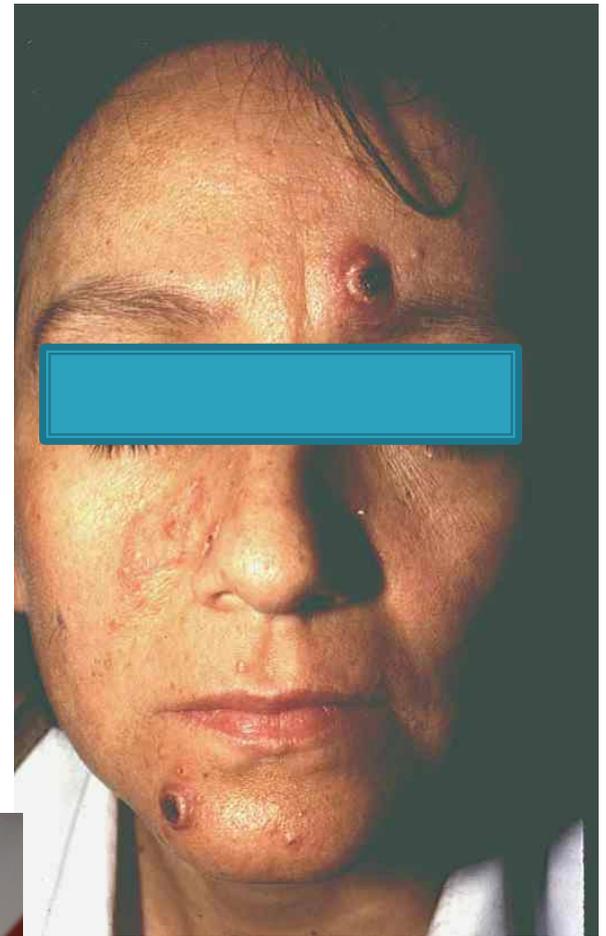
- ▶ Asintomática
- ▶ Pulmonar Aguda/Subaguda
- ▶ Pulmonar Crónica
- ▶ Diseminada:
  - Aguda
  - Subaguda
  - Crónica

Diseminada  
crónica



## Histoplasmosis aguda o subaguda

Geralmente asociado  
A HIV\_SIDA (5,3-6 %  
En Argentina)  
Enfermedad marcadora.

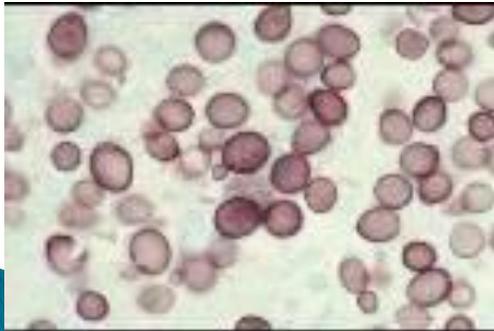
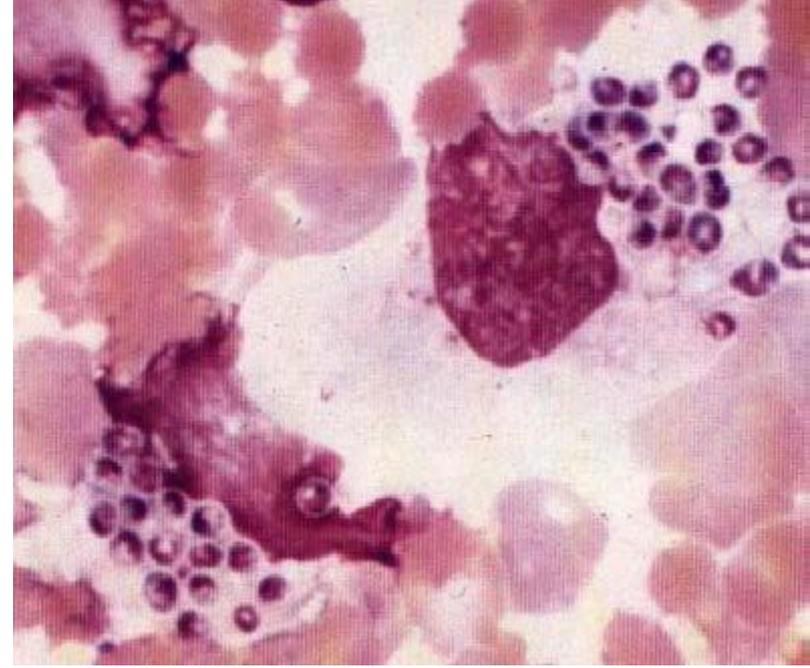


# Diagnóstico

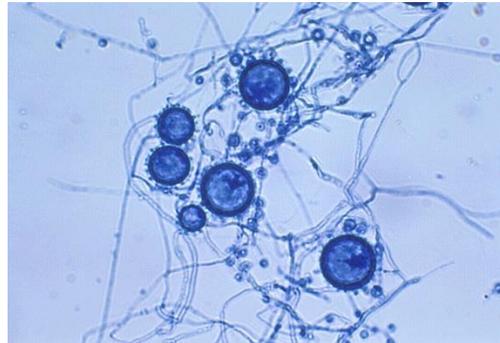
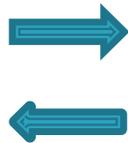
- Toma de muestra: Escarificación cutánea o de mucosa, LBA, Esputo PAMO, Hemocultivo (lisis-centrif)

- Exámen directo: Giemsa

- Cultivo: Sabouraud, BHI, Lactrimel



37 °C



28 °C



# “Herramientas que complementan el diagnóstico clásico”

- Detección de ácidos nucleicos



# Conclusión de la PCR para el diagnóstico de histoplasmosis

- Considerar la PCR en sangre en pacientes inmunocomprometidos, por su fácil accesibilidad y en quienes la toma de una muestra clínica invasiva en ocasiones es dificultosa o peligrosa.
- Es muy útil especialmente en pacientes inmunosuprimidos, en quienes la posibilidad de detectar anticuerpos es casi nula.
- De ser posible debemos complementar el estudio adicionando diversos materiales, para aumentar la sensibilidad diagnóstica.
- La PCR complementa a las técnicas microbiológicas clásicas (microscopía, cultivo y serología).
- Esta técnica nos permite diagnóstico precoz respecto de los cultivos, y esto conlleva al tratamiento rápido del paciente.

# Caso Clínico N° 6

- ▶ Paciente de sexo femenino de 41 años de edad que en el 2010 comenzó con un cuadro de vómitos y cefaleas.
- ▶ Diagnóstico de hidrocefalia con cultivos de LCR negativos (G.comunes - Micológico- TBC).
- ▶ Exámen Físico-Químico de LCR:
  - Glucorraquia 0,12 gr/ l
  - Proteinorraquia 3,26 gr/ l
  - Rcto celular: 36 leucocitos / mm<sup>3</sup>
- ▶ Cultivo G.Comunes
- ▶ Cultivo Micobacterias
- ▶ Cultivo Micológico

# Caso Clínico N° 6

- ▶ Es derivada a la ciudad de Bs. As. en donde se repiten los cultivos y se coloca una válvula de derivación peritoneal.
- ▶ A los 30 días regresa a la ciudad de origen en donde la válvula se obstruye y nuevamente es derivada a Bs. As. para su reevaluación.
- ▶ Se realiza recambio valvular, nuevamente con derivación peritoneal.
- ▶ Mejora clínicamente y regresa a Tucumán

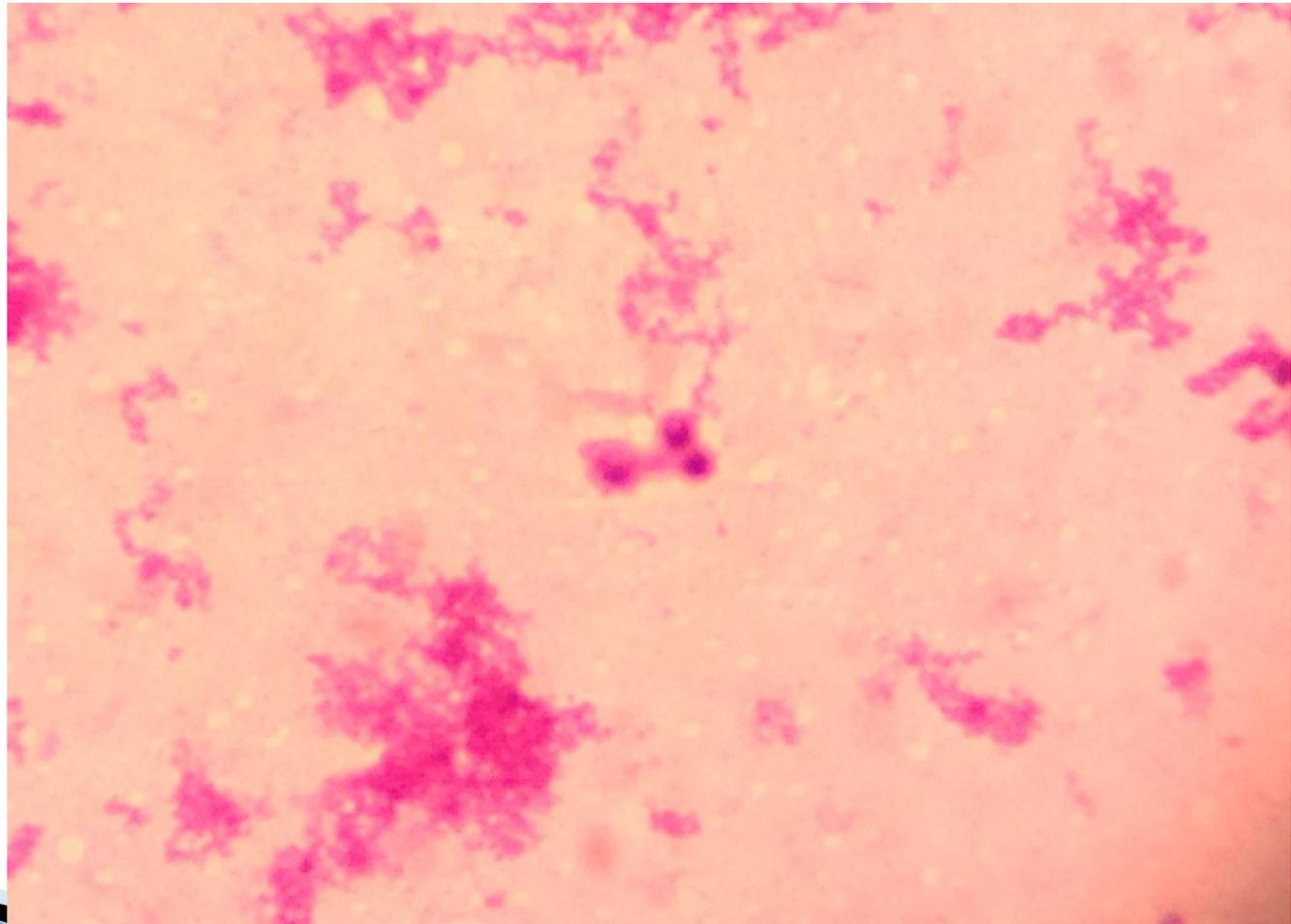
## Caso Clínico N° 6

- \* La válvula se vuelve a obstruir y nuevamente es derivada a la Ciudad de Bs. As. en donde se decide extraer la válvula y se realiza una cirugía laparoscópica en donde se observa reacción granulomatosa.
- \* Se extraen ganglios mesentéricos y ante la sospecha de TBC , inicia tratamiento .
- \* Leve mejora clínica.
- \* Se coloca una nueva válvula con derivación atrial
- \* En 2013 la paciente sufre una pequeña descompensación y se toma muestra de LCR en donde sospecha Histoplasmosis meníngea.

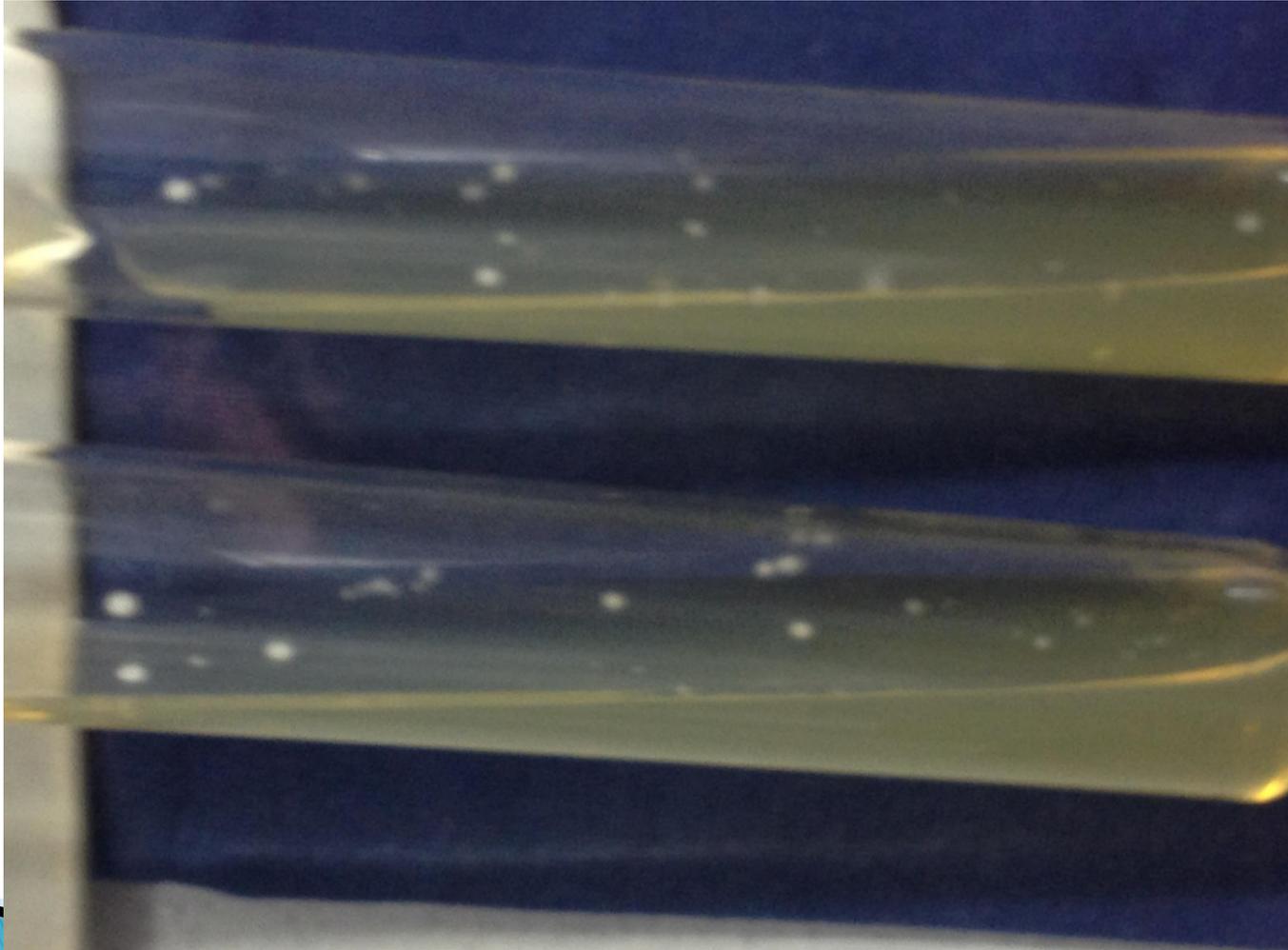
# Caso Clínico N° 6

- ▶ Inicia tratamiento con Anfotericina liposomal hasta completar tratamiento y es derivada a su ciudad de origen.
- ▶ En abril 2014 se toma muestra de LCR para control microbiológico.

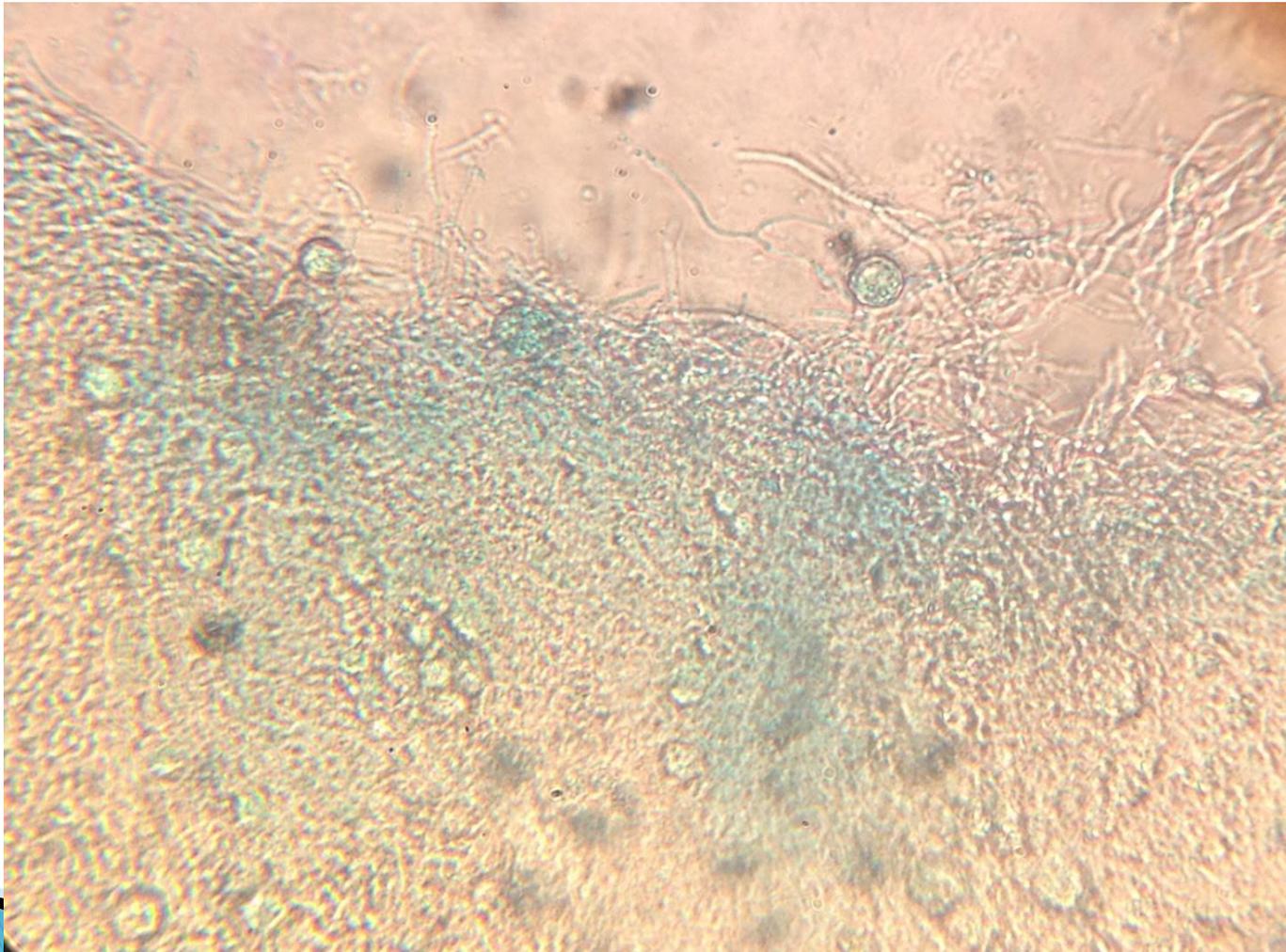
## Caso Clínico N° 6 – Coloración de Giemsa



# Caso Clínico N° 6 – Cultivos



## Caso Clínico N°6: *Histoplasma capsulatum*



# Caso clínico N° 6

- ▶ La paciente es derivada a la ciudad de Bs. As., para su reevaluación y tratamiento.–

# COCCIDIOIDOMICOSIS



# COCCIDIOIDOMICOSIS

- ▶ Es una micosis profunda granulomatosa y supurativa del hombre y los mamíferos, típica de las zonas áridas del continente americano.

- ▶ *Coccidioides immitis*

Arizona, USA

Michoacan, Valle de San Joaquín – Mexico

*Coccidioides posadasii* (America Latina)

# Coccidioidomicosis

- ▶ Coccidioidomicosis **primaria**: triada de la primoinfección (eritema nudoso, poliartralgias y conjuntivitis flictelunar).
- ▶ Coccidioidomicosis **progresiva**: diseminada **aguda** (cutánea, subcutánea, ganglionar, SNC, etc.) o diseminada **crónica**.

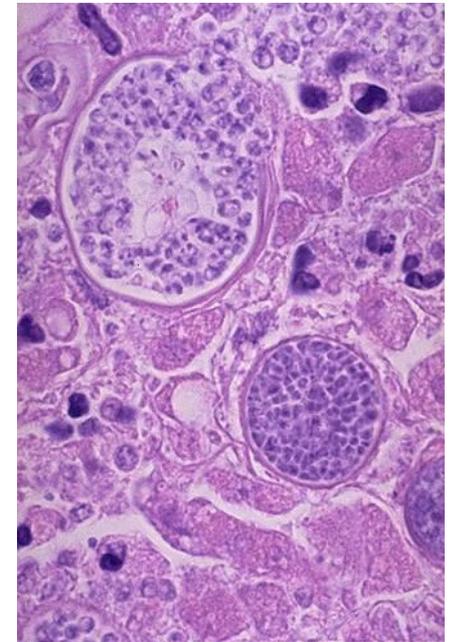
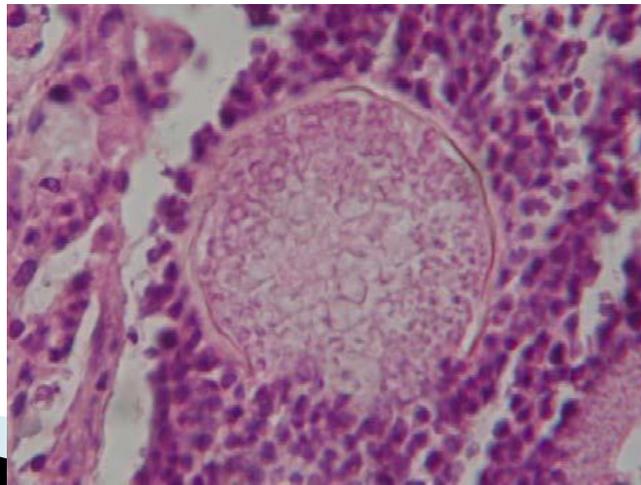
Asintomática en el 60% de los  
casos.

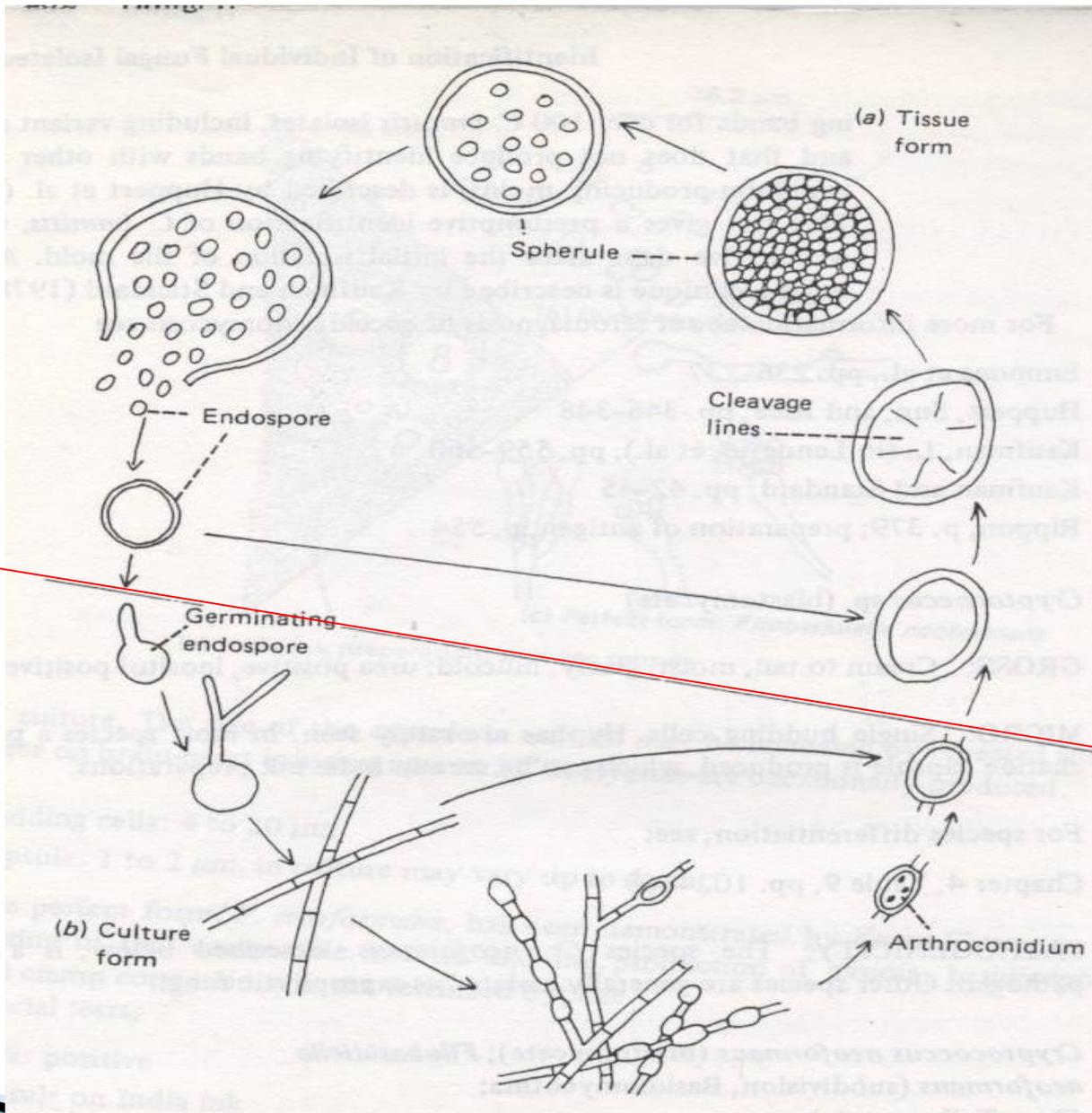
# Características morfológicas

**Fase Saprofítica:** Micelio ramificado tabicado hialino con Clamidoartroconidios o artroconidios



**Fase Parasitaria:** Esferas de 30 – 80  $\mu\text{m}$   
Pared doble gruesa y refringente con Endosporos en su interior





Ciclo de Fase Parasitaria (Tisular)

Ciclo de Fase Saprofítica (Suelo)

# Micosis Infección

- ▶ Elemento Infeccionante: Clamidoartroconidios o artroconidios.
- ▶ Residencia o visita a área endémica por actividades laborales o recreativas.
- ▶ Población susceptible: antropólogos, laboratoristas, excavadores, agricultores
- ▶ Es la Micosis Sistémica Endémica que más frecuente produce PRIMOINFECCIÓN SINTOMÁTICA (40%); Autolimitada



Triada clásica  
de primoinfección:

- Eritema Nodoso
- Conjuntivitis Flictelunar
- Artritis del desierto

**Inmunidad  
Celular**



**Prueba  
Cutánea  
Positiva.**

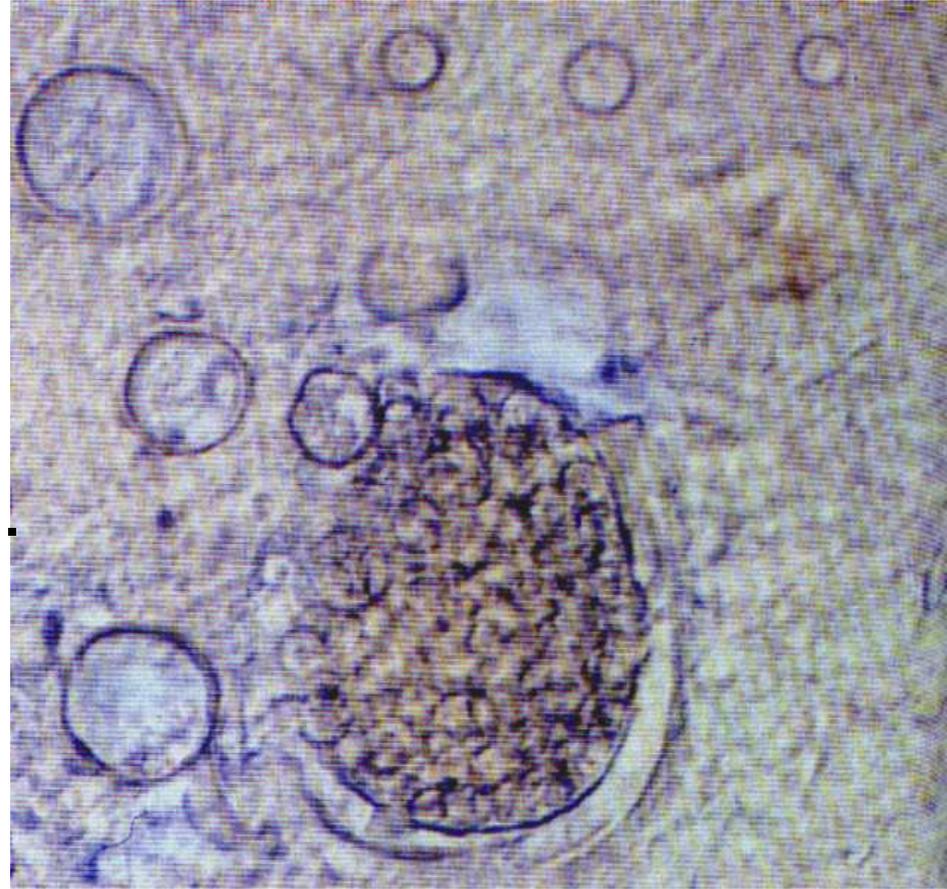
# Micosis Enfermedad – Factores predisponentes

- Lugar de residencia actual o pasada.
  - ▶ Edad
  - ▶ Sexo: testosterona (prevalencia en hombres).  
(progesterona prevalencia en embarazadas)
  - ▶ HLA-A 9, raza negra, grupo sanguíneo B
  - ▶ Tipo de actividad laboral#
  - ▶ Antecedentes patológicos (Trasplantes, VIH, DBT)
  - ▶ Uso de drogas inmunosupresoras
- # Población de riesgo: relacionados con geólogos, trabajadores de vialidad en zona endémica.

# Diagnóstico.

Toma de Muestra: BAL,  
Biopsias, LCR

Exámen Directo en Fresco:  
esferas de 30 - 60  $\mu\text{m}$  de  
diámetro pared gruesa  
refringente con endosporos.



# Diagnóstico.

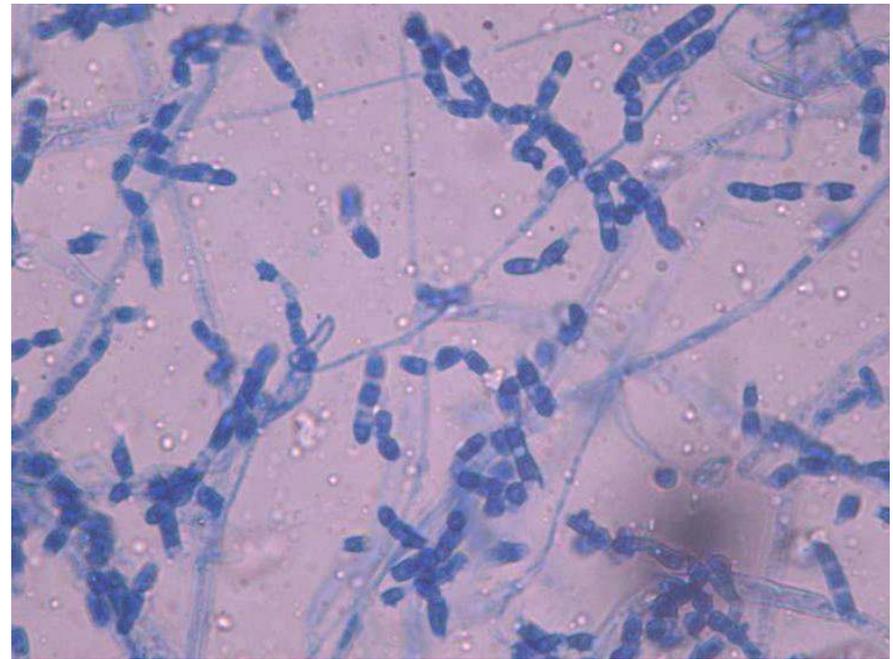
**Cultivos a 28 y 37 C:**  
micelio aéreo blanquecino

**Microscopia:**

Micelio ramificado hialino con Clamidoartroconidios o artroconidios.

**Dimorfismo:** inoculación en animales y en medios de cultivos especiales (medio de Converse)

**Dxt Indirecto:** Serología ID y CIEF



# PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Es una Micosis sistémica,  
granulomatosa y/o supurativa, de  
evolución subaguda o crónica



# Características morfológicas

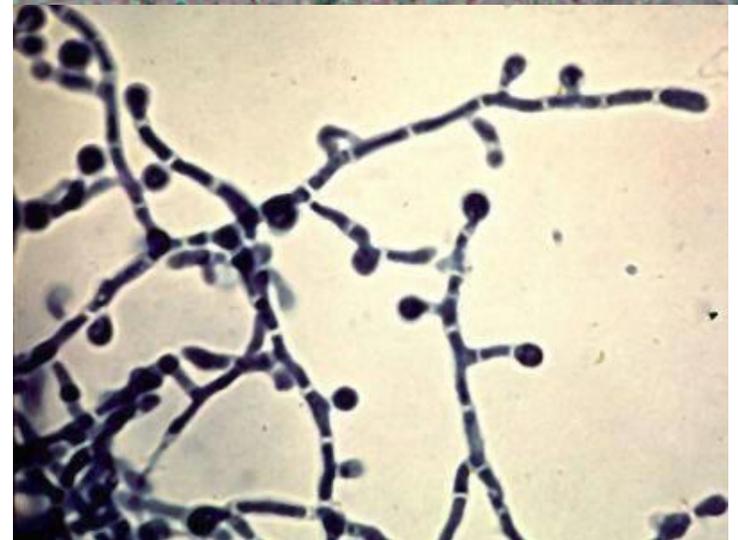
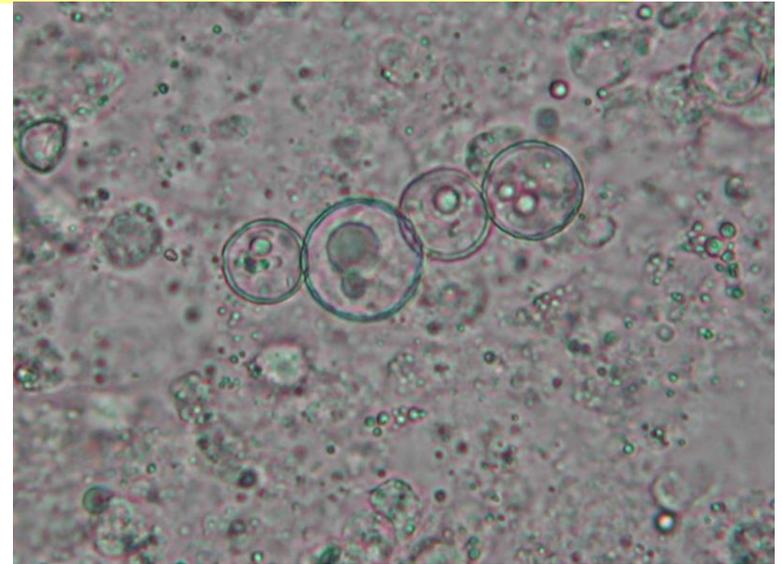
## Fase Parasitaria:

Levaduras multibrotante

## Fase Saprofitica:

Colonias con micelio aéreo corto, blanquecino

Microscopia: Micelio hialino, ramificado tabicado con microconidias



# Micosis Infección

- ▶ Inhalación de microconidios
- ▶ Primoinfección Asintomático.  
Hipersensibilidad tipo IV (Prueba cutánea +)

Las encuestas con intradermorreacción con paracoccidioidina en personas sanas del área endémica demuestran entre 5 y 60 % de infecciones asintomáticas -

# Micosis Enfermedad

- ▶ **Relación hombre/mujer:** 9:1 (Membrana plasmática del hongo posee receptores para el estradiol, lo que impide el pasaje de la forma saprofítica a parasitaria)
- ▶ **Formas Clínicas:**
  - Infanto–juvenil o Hepato–espleno–ganglionar.
  - Tipo Adulto: Unifocal o Pulmonar crónica
  - Multifocal o Diseminada crónica

Compromete ganglios linfáticos, mucosas, piel, labios, pulmones, glándulas suprarrenales.

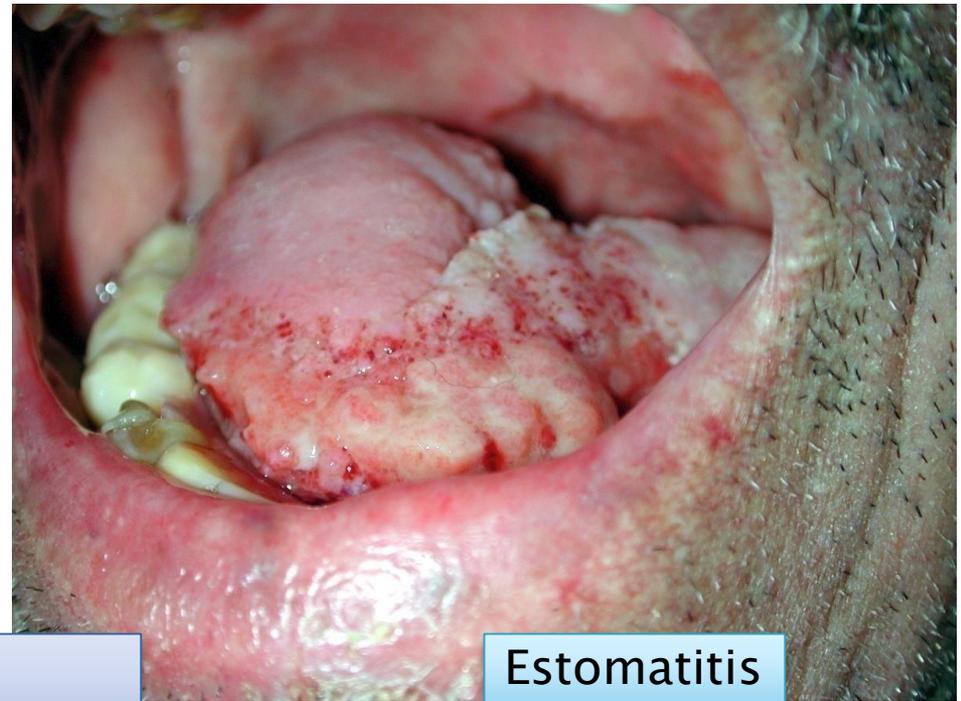
**(Cura con Fibrosis)**

# Formas Infanto-juvenil



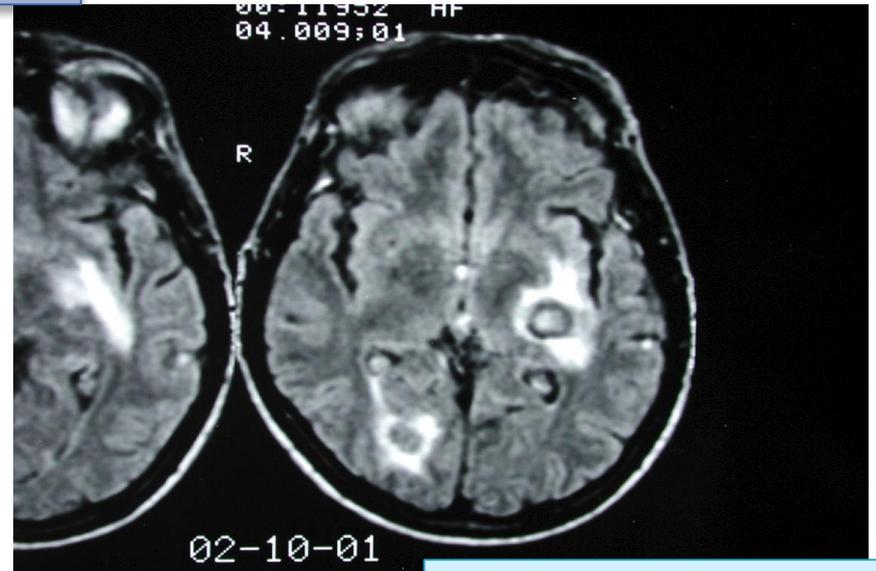
Lesión Osteolítica  
Humero





Formas  
Diseminadas

Estomatitis

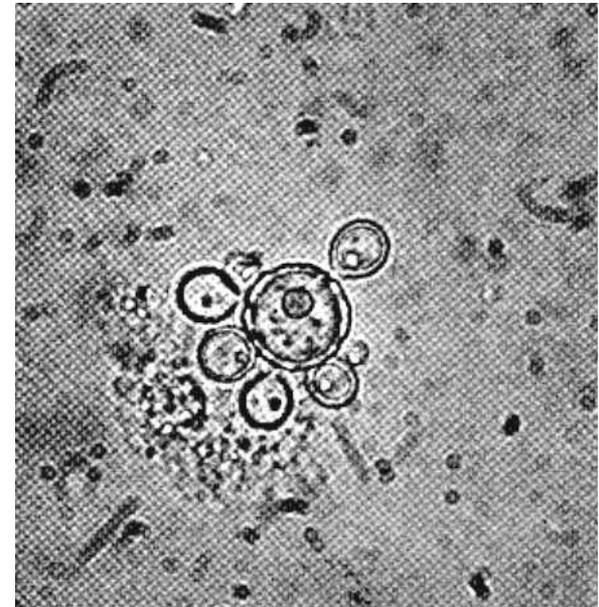


Abcesos cerebrales

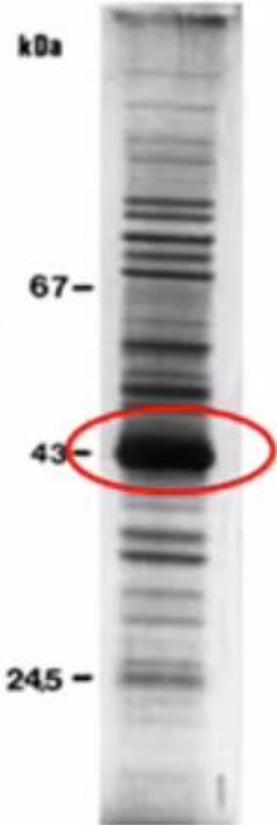
# Paracoccidioides: Diagnóstico

-Toma de Muestra: LBA, esputo, biopsias,  
Escarificaciones cutáneas o mucosas,  
Punción ganglionar.

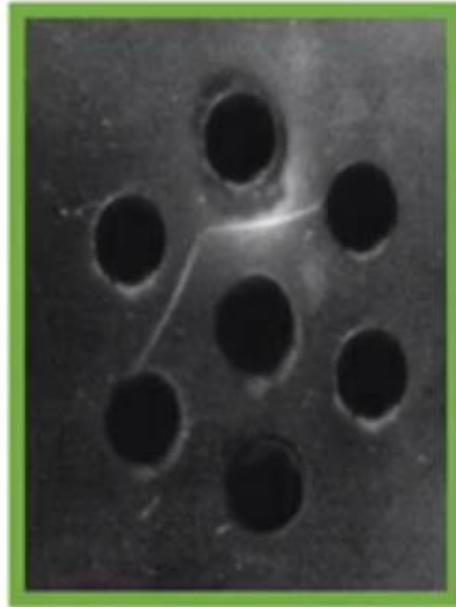
- Diagnóstico en Fresco:
- Levadura multibrotante 30 - 60  $\mu$   
diam. Pared gruesa y refringente  
con vacuolas lipídicas .



# Técnicas serológicas para detección de anticuerpos



**ID**



**CIEF**



**ELISA**

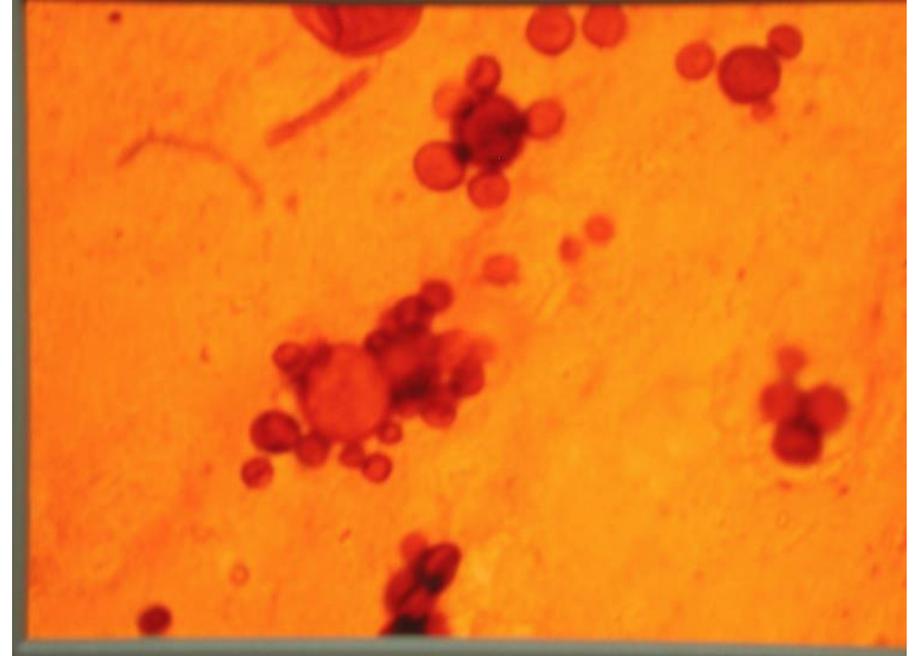


Suero  
BAL  
LCR

-Cultivo a 28 °C: Micelio hialino ramificado, tabicado con microconidios.



Cultivo a 37 °C: Levadura Multibrotante.



## Métodos Indirectos:

Serología: ID y CIEF

# Caso Clínico N° 7

- ▶ Paciente de sexo masculino de 51 años de edad, tabaquista, no etilista, ni consumidor de sustancias ilícitas. Consulta por tos crónica de más de un mes de evolución, disnea de esfuerzos progresiva de más de 2 meses y sudoración profusa de más de un mes de evolución.
- ▶ Al examen físico se observan nódulos subcutáneos.

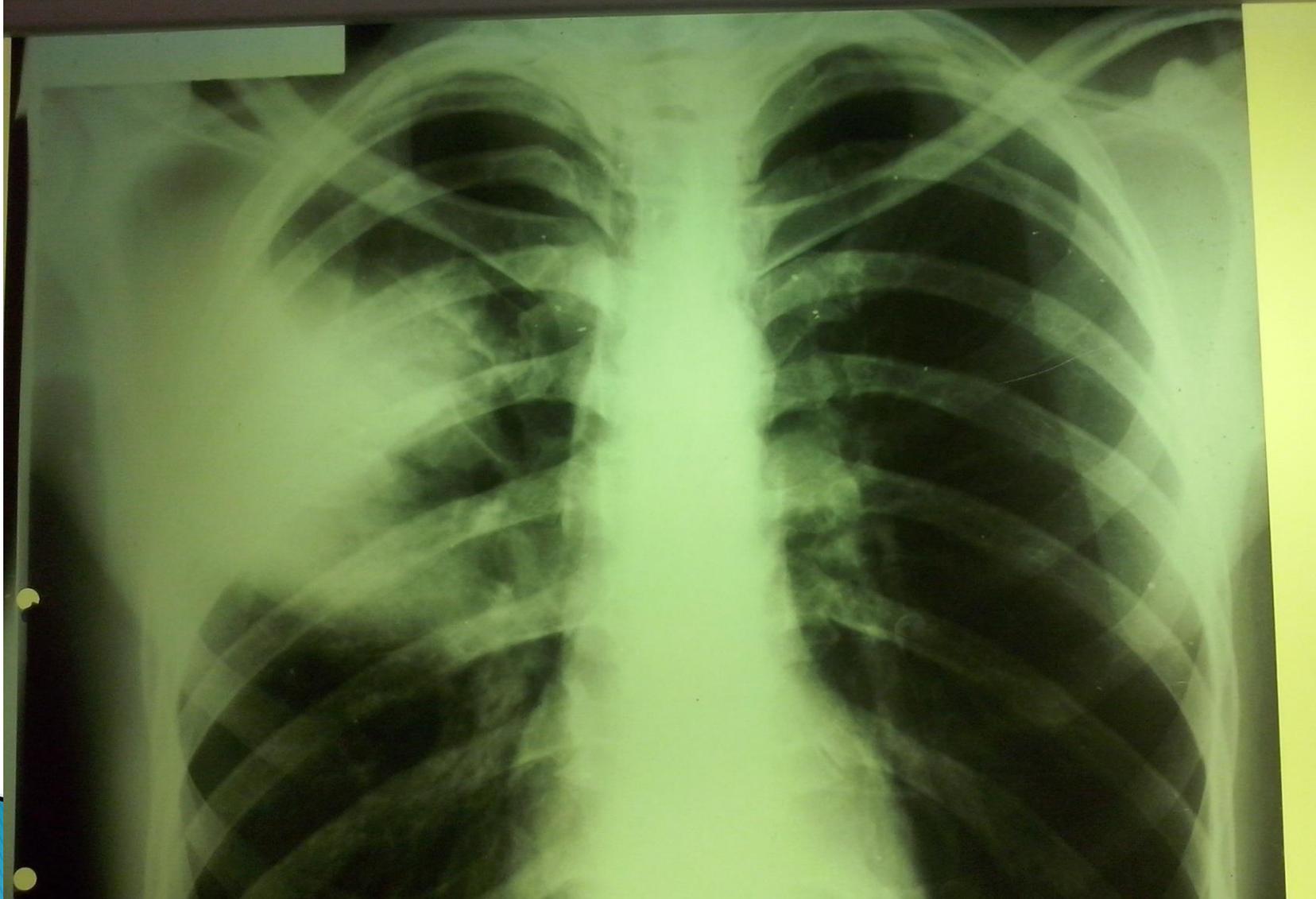
# Caso clínico N° 8



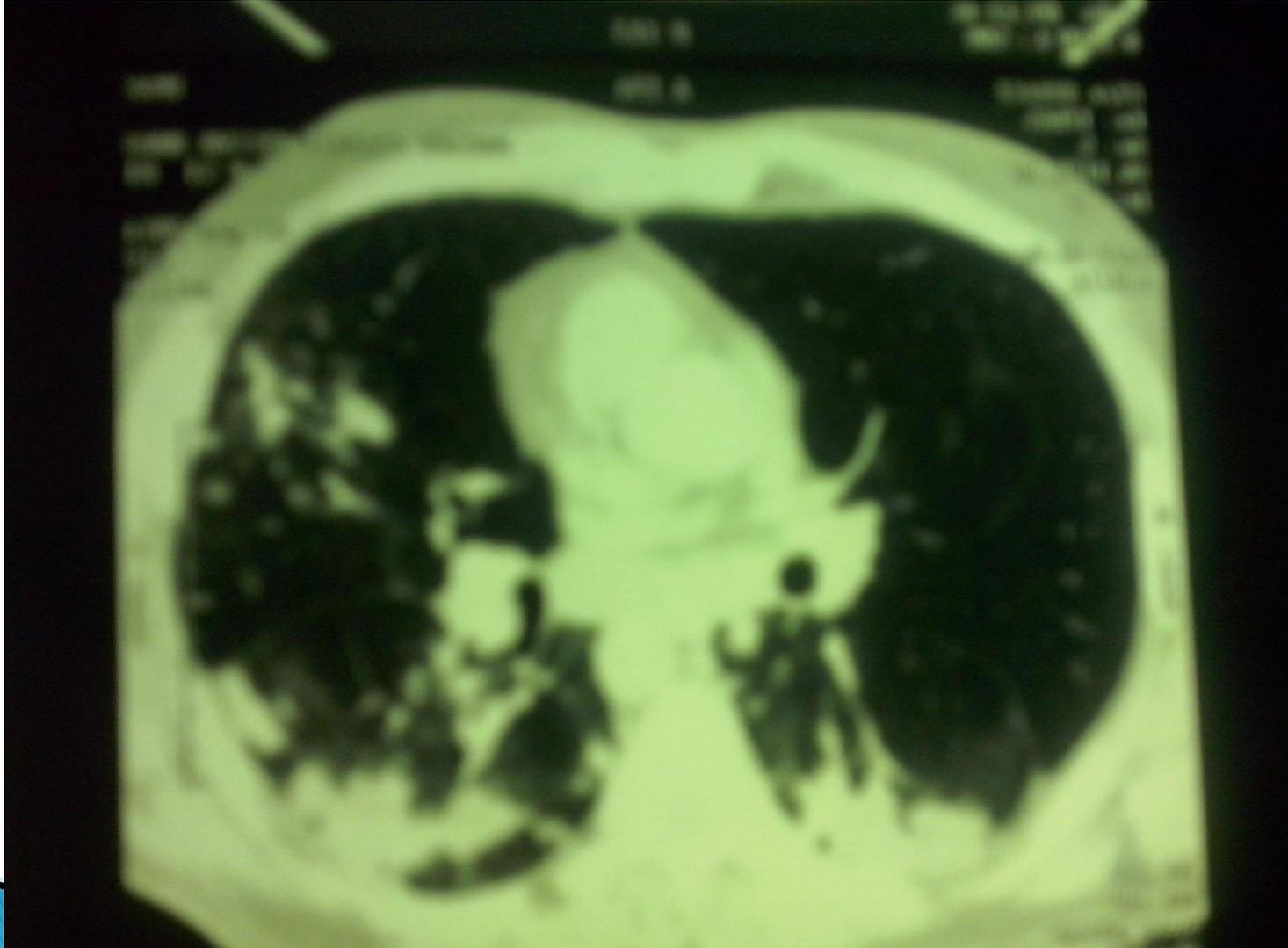
# Caso clínico N° 8

- ▶ Antecedentes de la enfermedad actual: neumonía hace un mes, tratado con Ceftriaxona + Claritromicina, no resolviendo su disnea luego de haber completado el tratamiento. Al momento de la consulta presenta importante candidiasis oral. Se trató con Fluconazol.
- ▶ Antecedentes laborales: chofer de larga distancia, a zonas del litoral (Iguazú y Posadas) donde permanecía algunos fines de semana en viviendas otorgadas por la empresa.
- ▶ Rx. de Tórax: compromiso intersticial bilateral, con infiltrados pulmonares bilaterales.

# Caso Clínico N° 8 : Rx. tórax



# Caso Clínico N° 8 - TAC torax



# Caso Clínico N° 8

- ▶ Datos de Laboratorio: Hcto 42 %      GB 4900  
VSG 48 mm      Glucemia 1,16gr/l  
Colagenograma normal.
- ▶ Serología para HIV:      Reactiva.
- ▶ Serología para Hepatitis B y C : Negativas.

# Caso clínico N° 8

- ▶ Muestra: Lavado Broncoalveolar
- ▶ Examen bacteriológico
- ▶ Examen Micobacterias
- ▶ Examen Micológico
- ▶ Serología para micosis profundas broncopulmonares

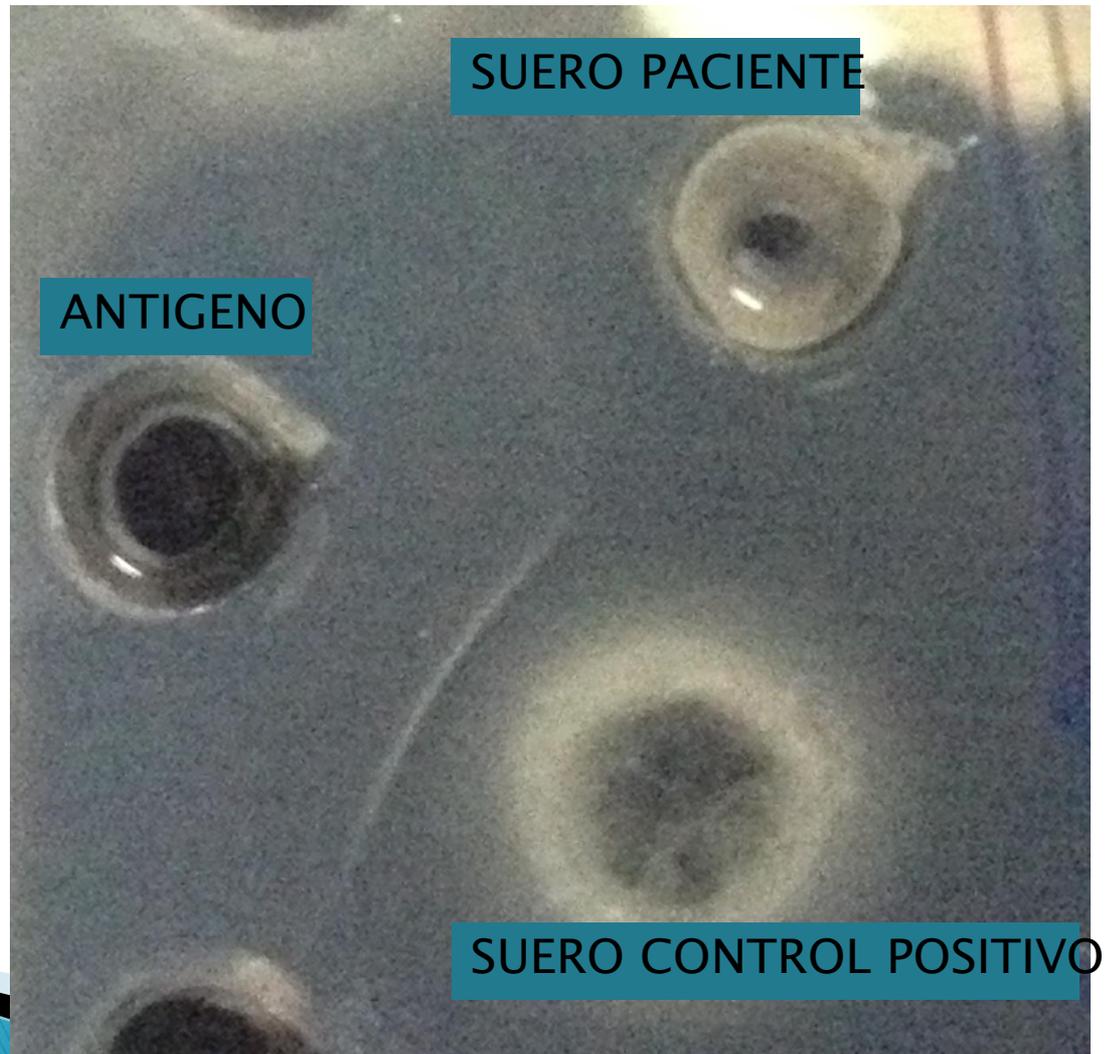
# Caso clínico N° 8: Examen directo



# Caso Clínico N° 8: Ex. directo



# Caso Clínico N° 8: IDR en agarosa *Paracoccidioides brasiliensis*



# Caso Clínico N° 9

- ▶ Mujer, 18 años, antecedente desnutrición. Dos meses previo presentó fiebre, tos y mal estado gral. Se suma ictericia y ascitis.
- ▶ Al momento del ingreso: Síndrome febril prolongado, síndrome ascítico edematoso e ictericia. Gran compromiso del estado gral.
- ▶ Examen físico: T 38 C°, adenopatías cervicales e inguinales, edema de miembros hasta región sacra, ascitis, ictericia generalizada. Abolición de la entrada de aire en ambas bases. Hepatomegalia de 7 cm por debajo del reborde costal. Onda ascítica +.
- ▶ Lab: GB 13700, HTO 20%, HB 6.5 g%, NA 133mml/L, K 3 mml/L, BT 7.5 mg/dl, BD 7 mg/dl, FAL 70U/L, KPTT 56", CT 196 mg/dl, TG 233 mg/dl, ALB 1,7 g/dl, PCR 128, VSG > 120 mm gama  
Gt 328 UI/ l - FAL 1038 UI/l - Amilasa 68 UI/ l - LDH 251

# Caso Clínico N° 9



# Caso Clínico N° 9

- ▶ Hemo x2 y Urocultivo, muestra de líquido ascítico y pleural. HIV y ADA, FAN, AntiDNA: **negativos**.
- ▶ Líquido pleural exudativo crónico, líquido ascítico inflamatorio crónico; cultivos negativos, FBC negativo.
- ▶ Ecografía abdominal: hepatomegalia no homogénea; esplenomegalia no homogénea con imágenes cálcicas; ascitis severa.

# Caso Clínico N° 9

▶ Examen de Líquido ascítico:

Xantocrómico - Turbio - No coagula

Glucosa : 104 mg/ l

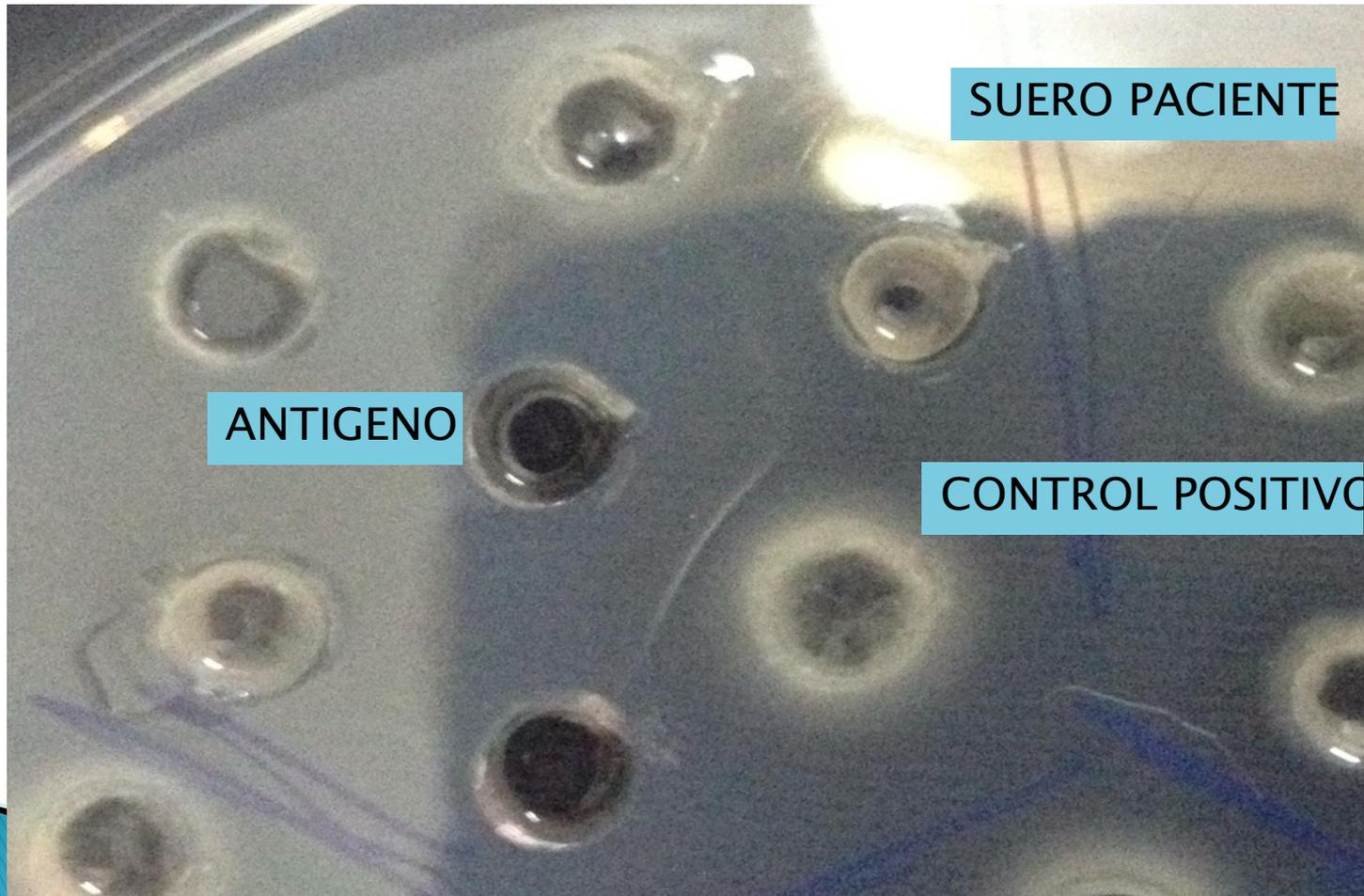
LDH : 177 UI/ l

Proteínas Totales: 4,9 gr/ dl

Rcto Celular: 528 cel/ mm<sup>3</sup> (predominio MN)

Reg. cantidad de hematíes

# Caso Clínico N° 9



# Caso Clínico N° 9

- ▶ Serología positiva para *Paracoccidioides brasilienses*, por lo que se inicia Anfotericina B 50 mg/día.
- ▶ Por laparotomía exploradora, se extraen ganglios retroperitoneales.
- ▶ Se informa reacción granulomatosa necrotizante. Se realiza coloración de PAS: elementos micóticos.
- ▶ Por el gran compromiso hepático se realiza PBH, confirmándose Hepatitis Granulomatosa por *Paracoccidioides brasilienses*. Alcanzados 2g. de Anfotericina, se continuó con Itraconazol con excelente evolución.

**MUCHAS GRACIAS.**