



**Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina.
Departamento de Microbiología, Parasitología e
Inmunología. Catedra 1.**

Teórico 20 - Microbiología II

Micosis Diseminadas Oportunistas

Dra Gabriela López Daneri Médica
Infectologa. Centro de Micología,
Facultad de Medicina UBA

Bibliografía

MICOLOGÍA MÉDICA. UNA VISIÓN ACTUAL,
Compiladoras Landaburu María Fernanda, Mujica
María Teresa. Editorial eudeba .

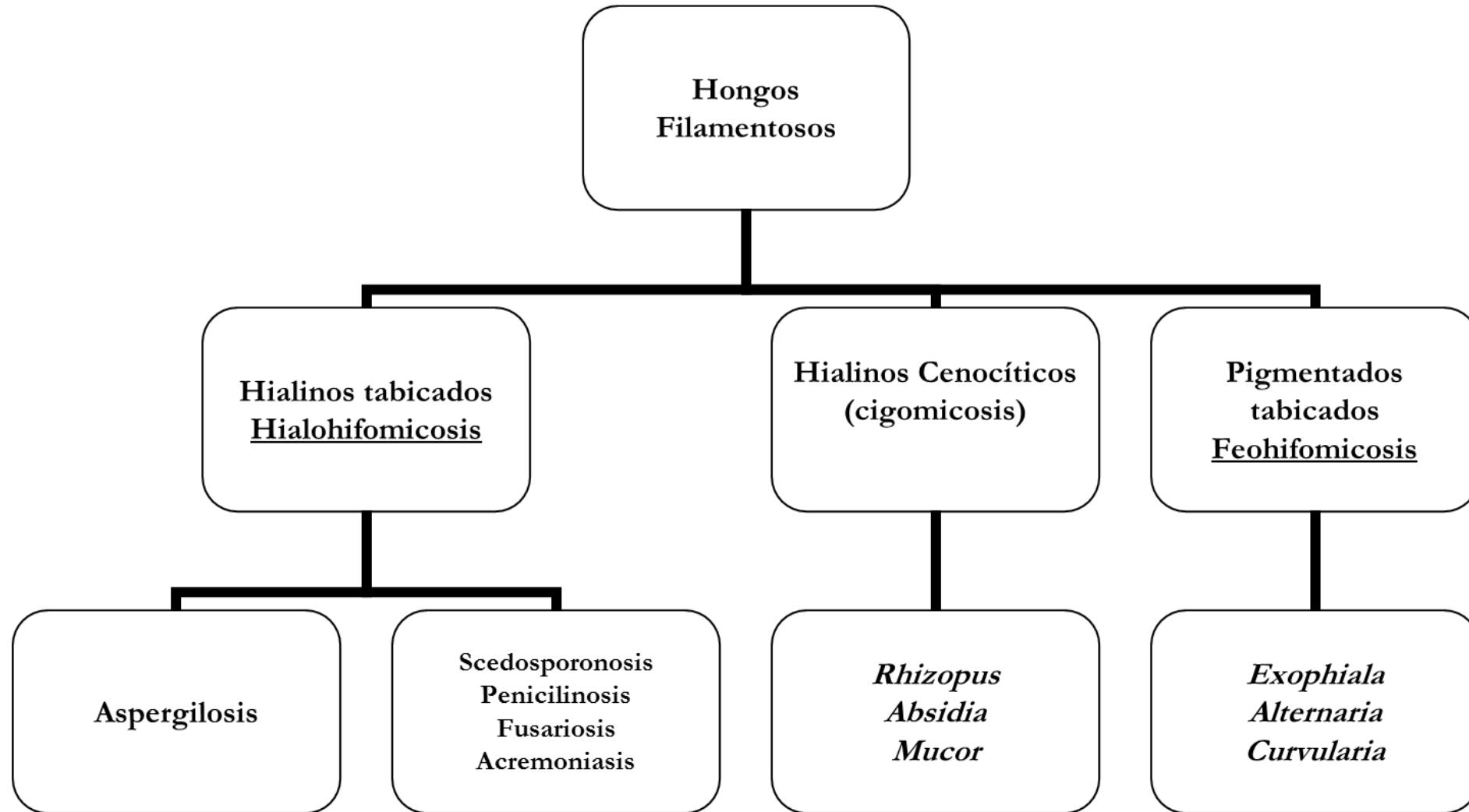
Capítulo XV Aspergilosis.

Capítulo XIX Hialohifomicosis

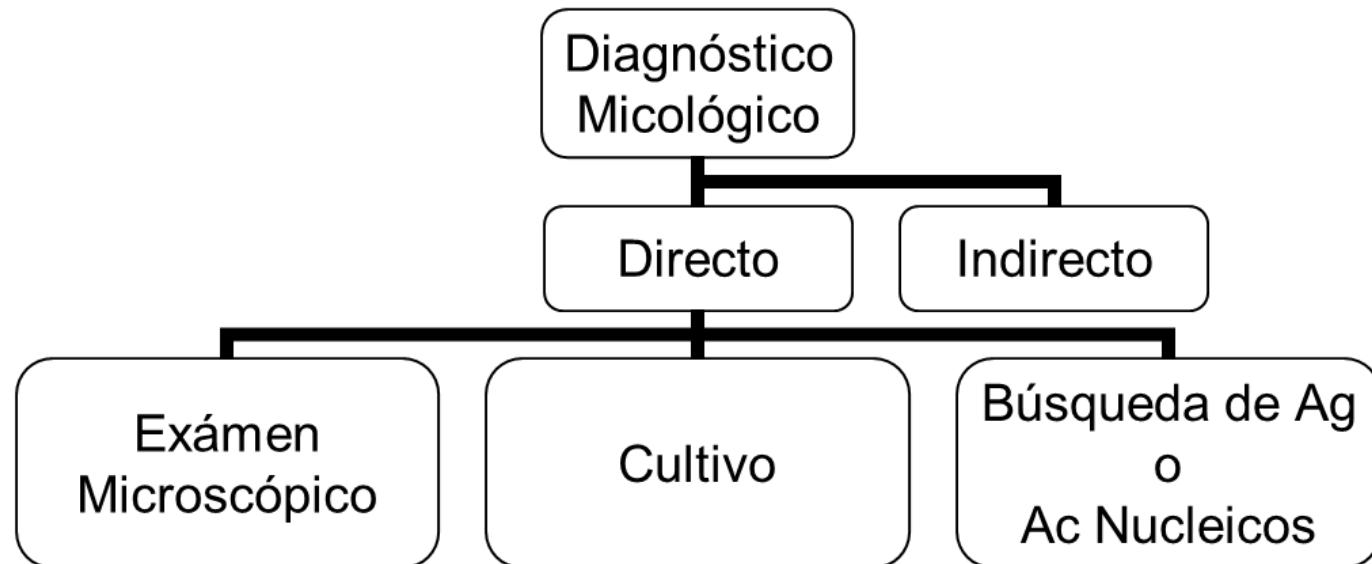
Micosis oportunista

- **Fuente de infección exógena**
- **Hospederos:**
 - **Deficiencia del sistema inmune**
 - Inespecífico.
 - Específico
 - **Alteraciones anatómicas o fisiológicas**

Micosis Oportunistas



Micosis Oportunistas



Micosis oportunistas

Diagnóstico: Dificultades

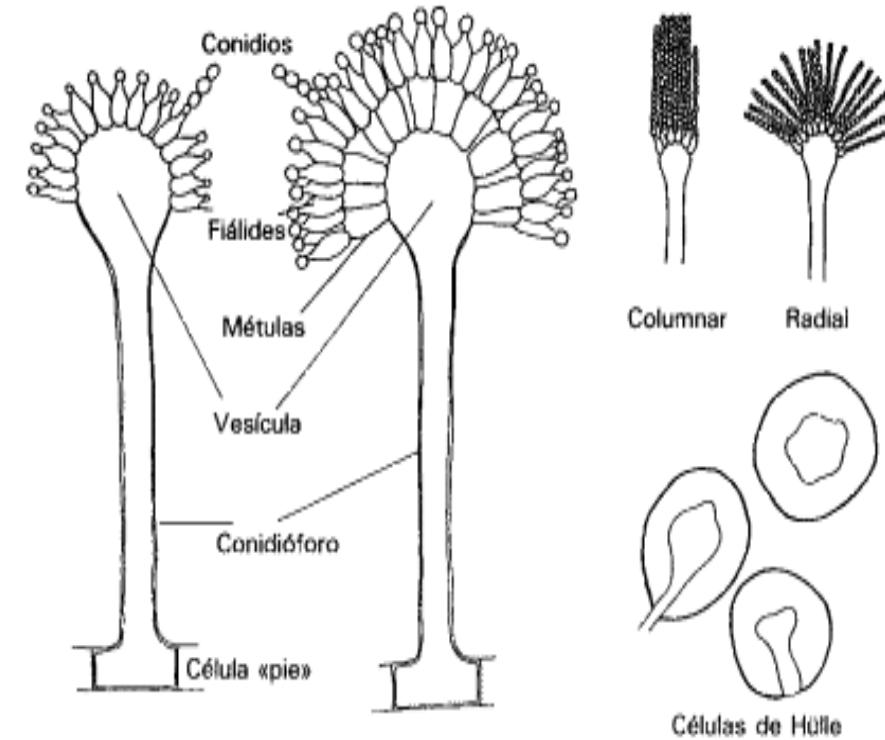
- En micosis invasoras el Gold Standard es demostrar las invasión fúngica de los tejidos, con cultivo del agente causal.
- No siempre puede realizarse por las condiciones clínicas del paciente:
 - Neutropenia
 - Plaquetopenia



Aspergillosis

Aspergillus

- Hongos de micelio hialino, ramificado y tabicado



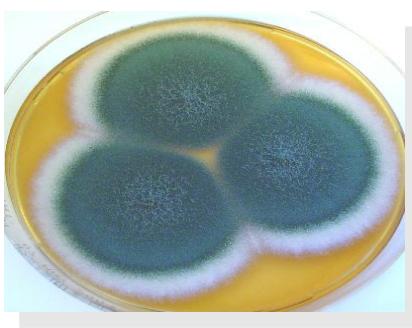
- Hábitat

ASPERGILLOSIS

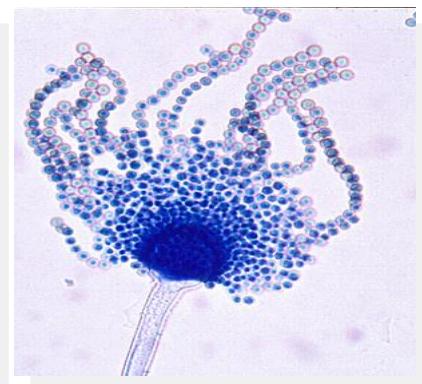
Etiología: *Aspergillus fumigatus* (85%)

Aspergillus flavus (5-10%)

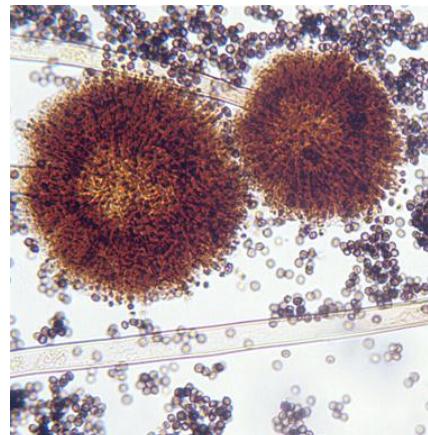
Otros: *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, etc.



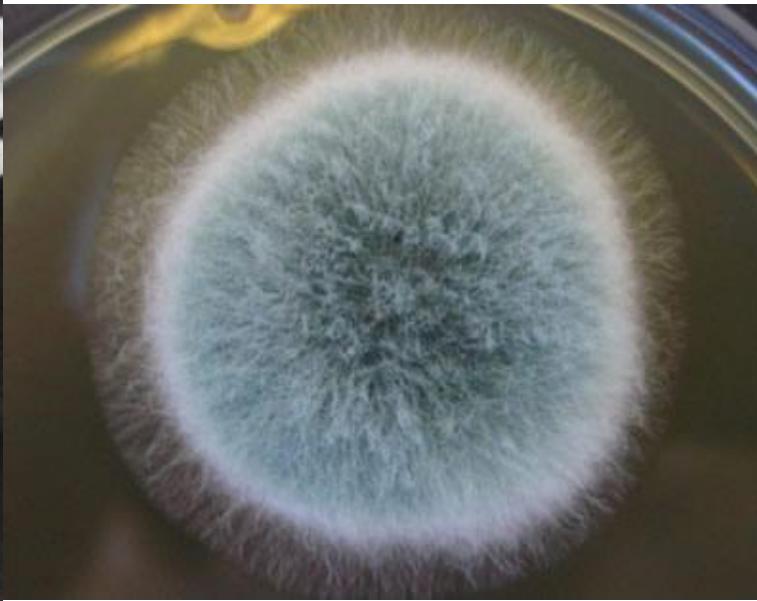
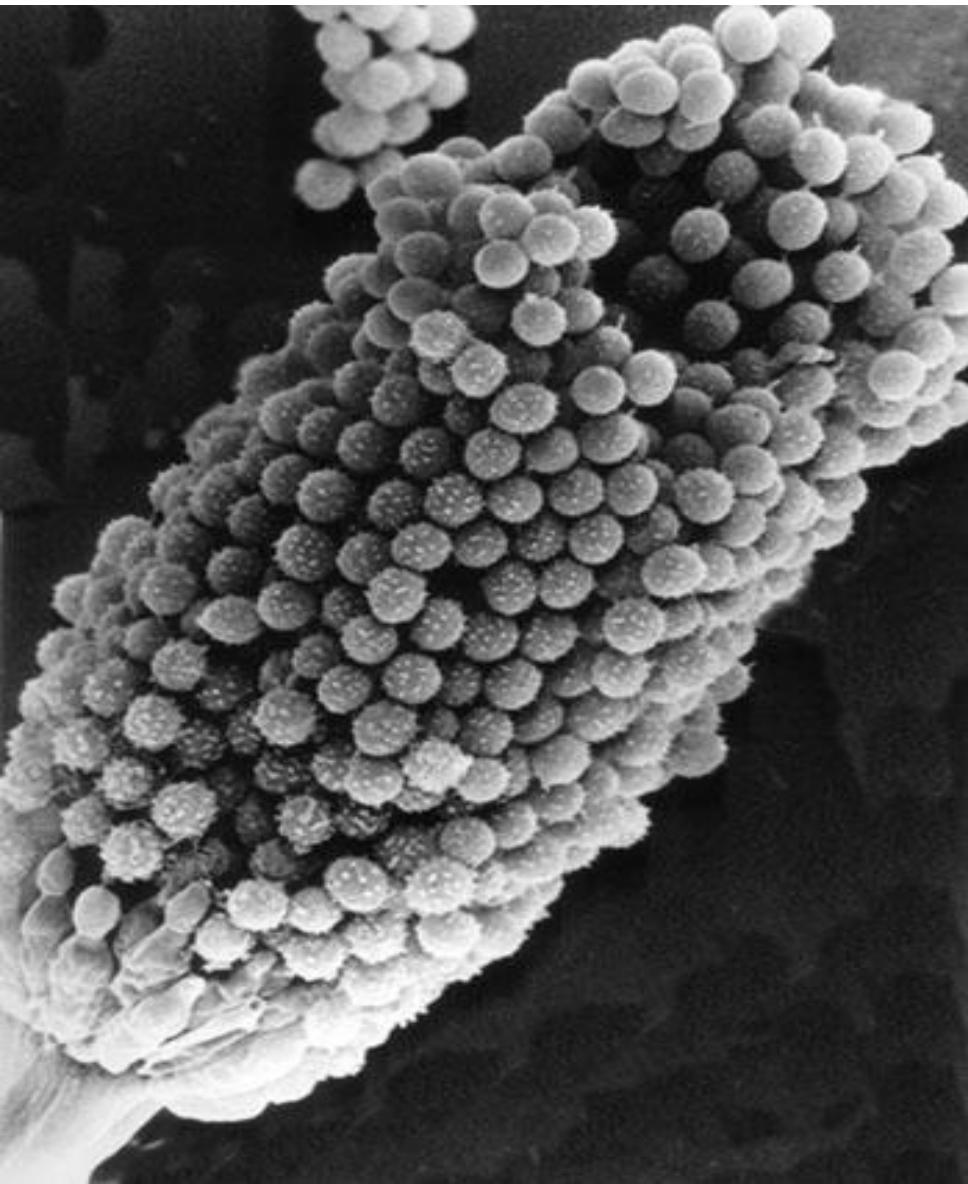
A.fumigatus



A.flavus

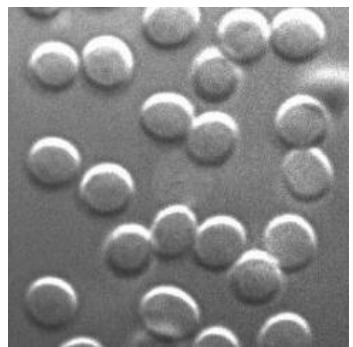


A.niger

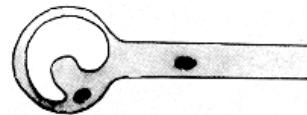


Aspergillus fumigatus
Cabeza conidial

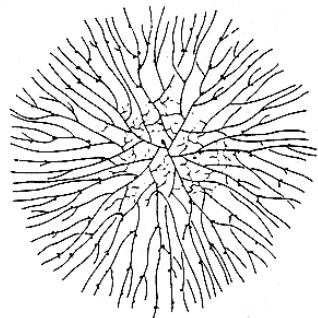
Aspergillus: Ciclo de vida



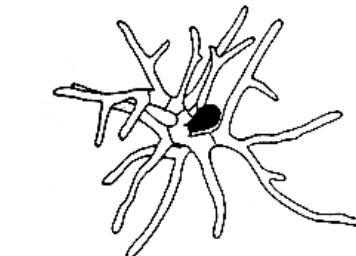
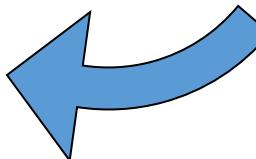
Conidias inhaladas



Germinación



Masa de hifas (fase estacionaria)



Elongación de la hifa (filamento) y ramificación



FACTORES DE PATOGENICIDAD

- **Diámetro conidias**
- **Termotolerancia**
- **Velocidad de crecimiento**
- **Adherencia (laminina, fibrinógeno)**
- **Productos del metabolismo fúngico:**
 - ✓ **Galactomanano**
 - ✓ **B1-3 glucano**
 - ✓ **Toxinas (gliotoxina, fumagilina, Ac. helvólico)**
 - ✓ **Melanina**
 - ✓ **Hemolisinas**
 - ✓ **Quitina**
 - ✓ **Enzimas**

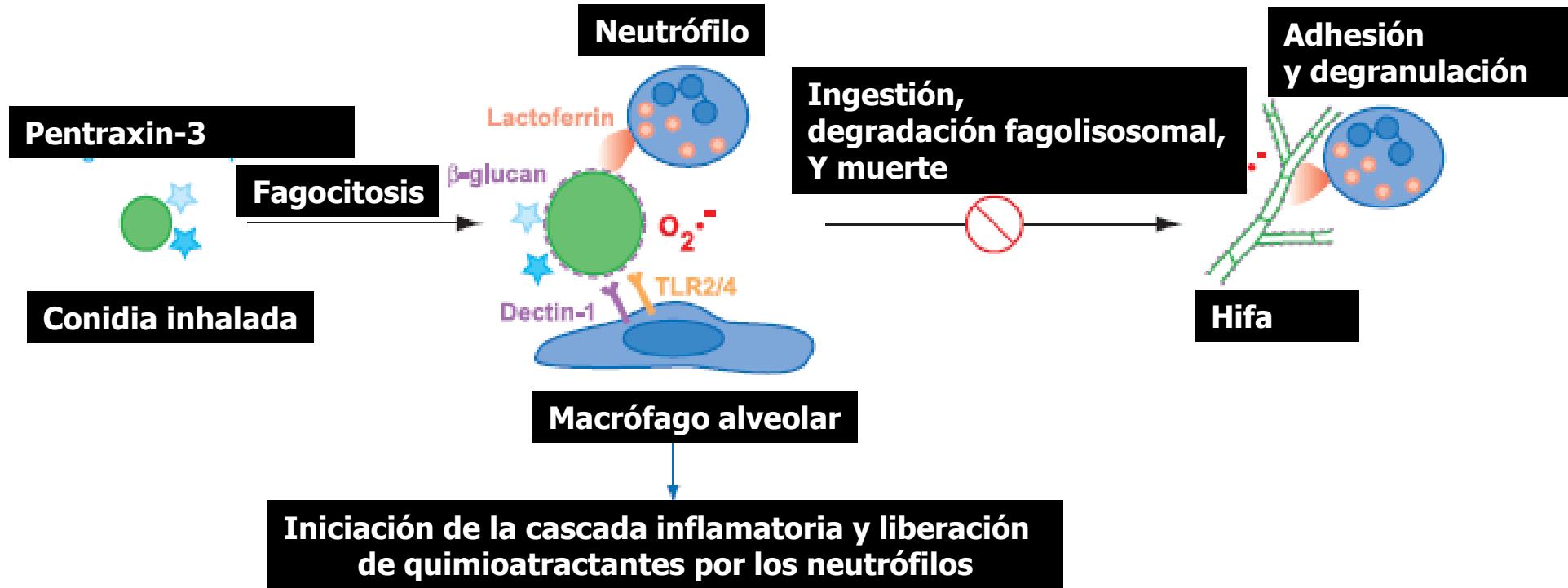
Fisiopatogenia

- **Vía de ingreso:** inhalatoria

RESPUESTA INMUNE

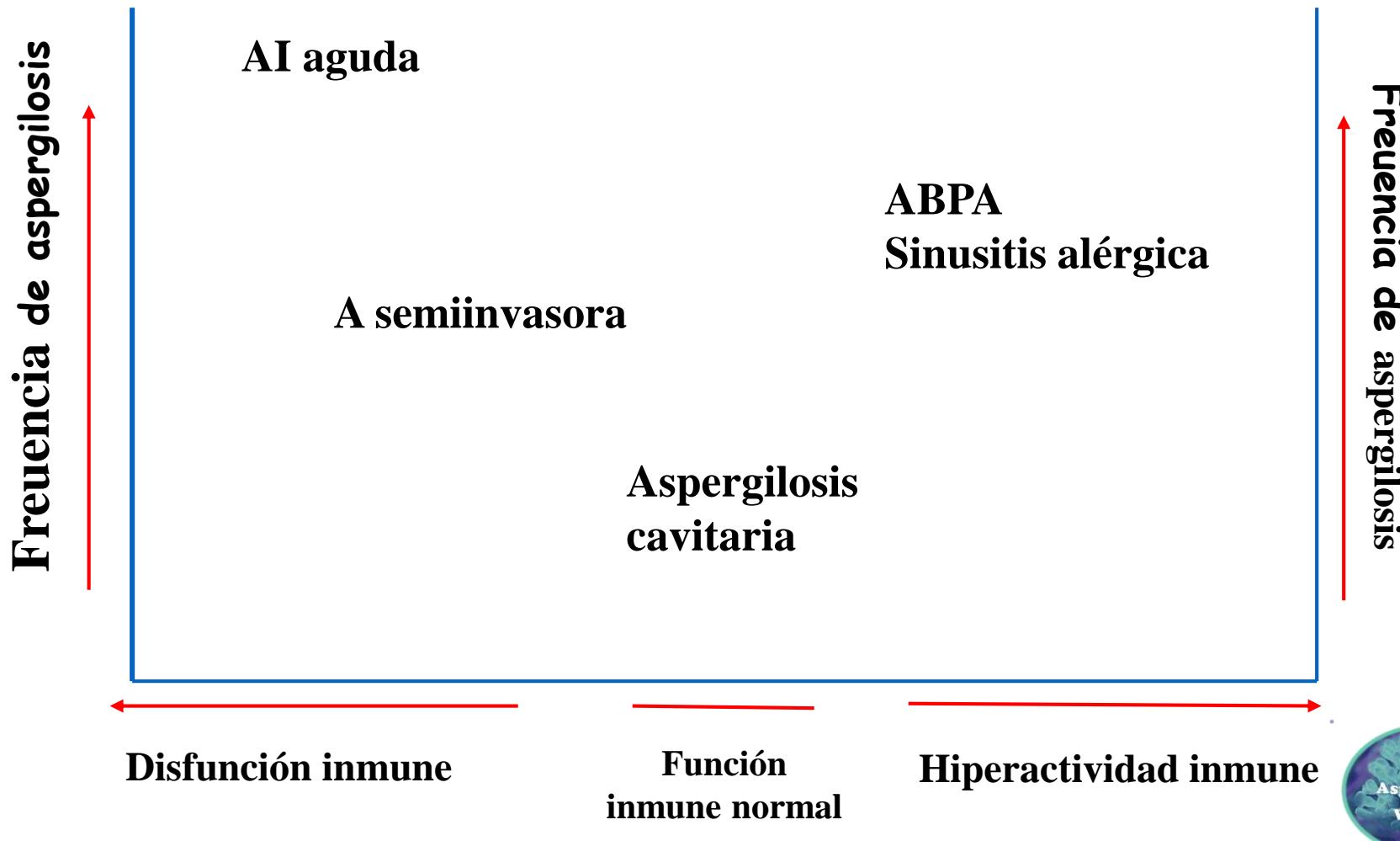
- **Barreras anatómicas:** Cilias y surfactante
- **Factores humorales:** Prot. C Reactiva y fibrinógeno
- **Inmunidad celular:** macrófagos y neutrófilos. Activación de linfocitos CD4 TH1 y TH2.

RESPUESTA INNATA



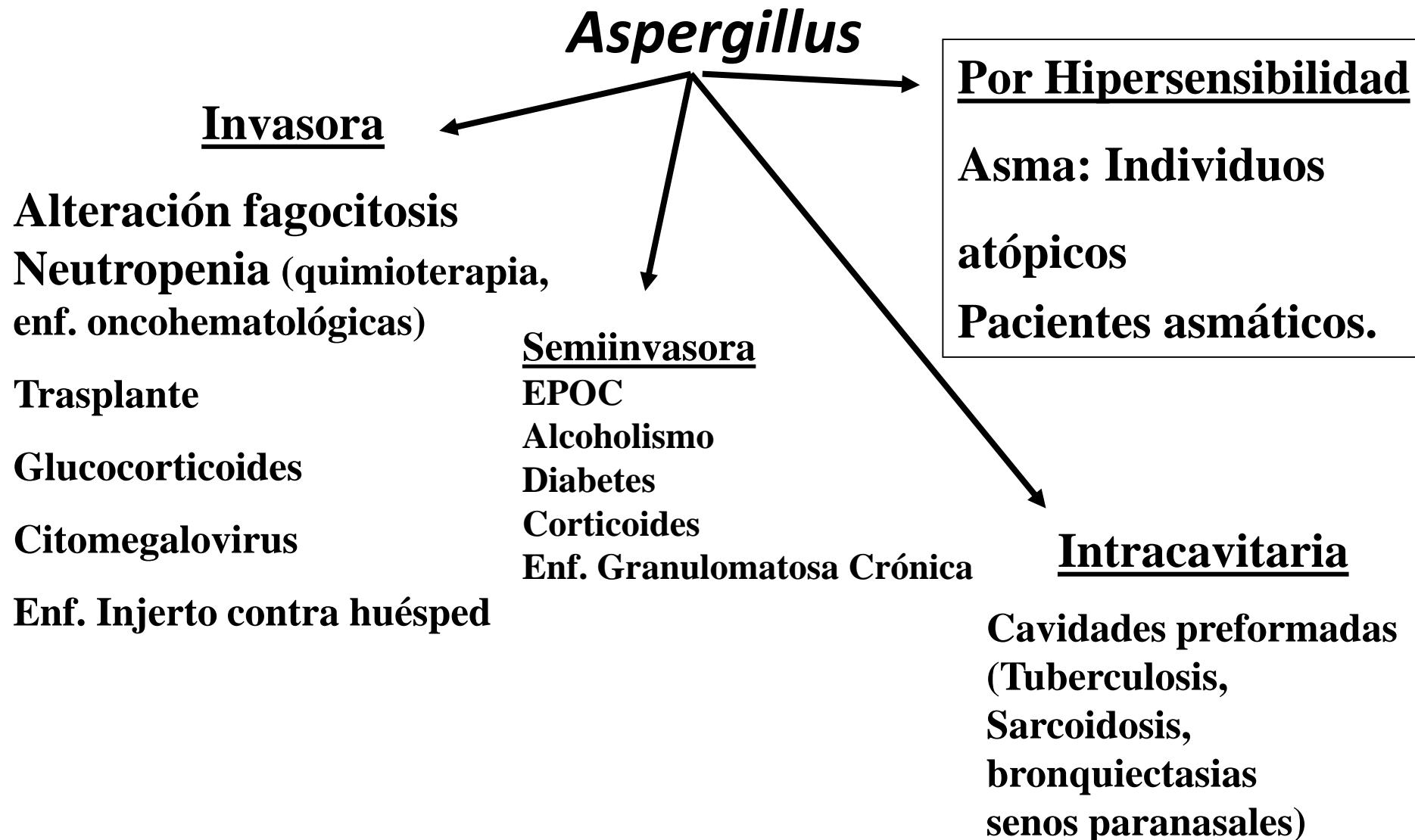
Interacción de *Aspergillus* con el huésped

Una interacción microbio-huésped única:



Formas clínicas: factores predisponentes

Exposición a esporos de



Huéspedes susceptibles de sufrir aspergilosis

Por mecanismo de hipersensibilidad

Asma aspergilar

Atopía

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Atópicos

Enf. Granulomatosa crónica

Enf. fibroquística

Por inmunodepresión

Aspergilosis necrotizante subaguda

**Alcohólicos
diabéticos**

Aspergilosis invasora

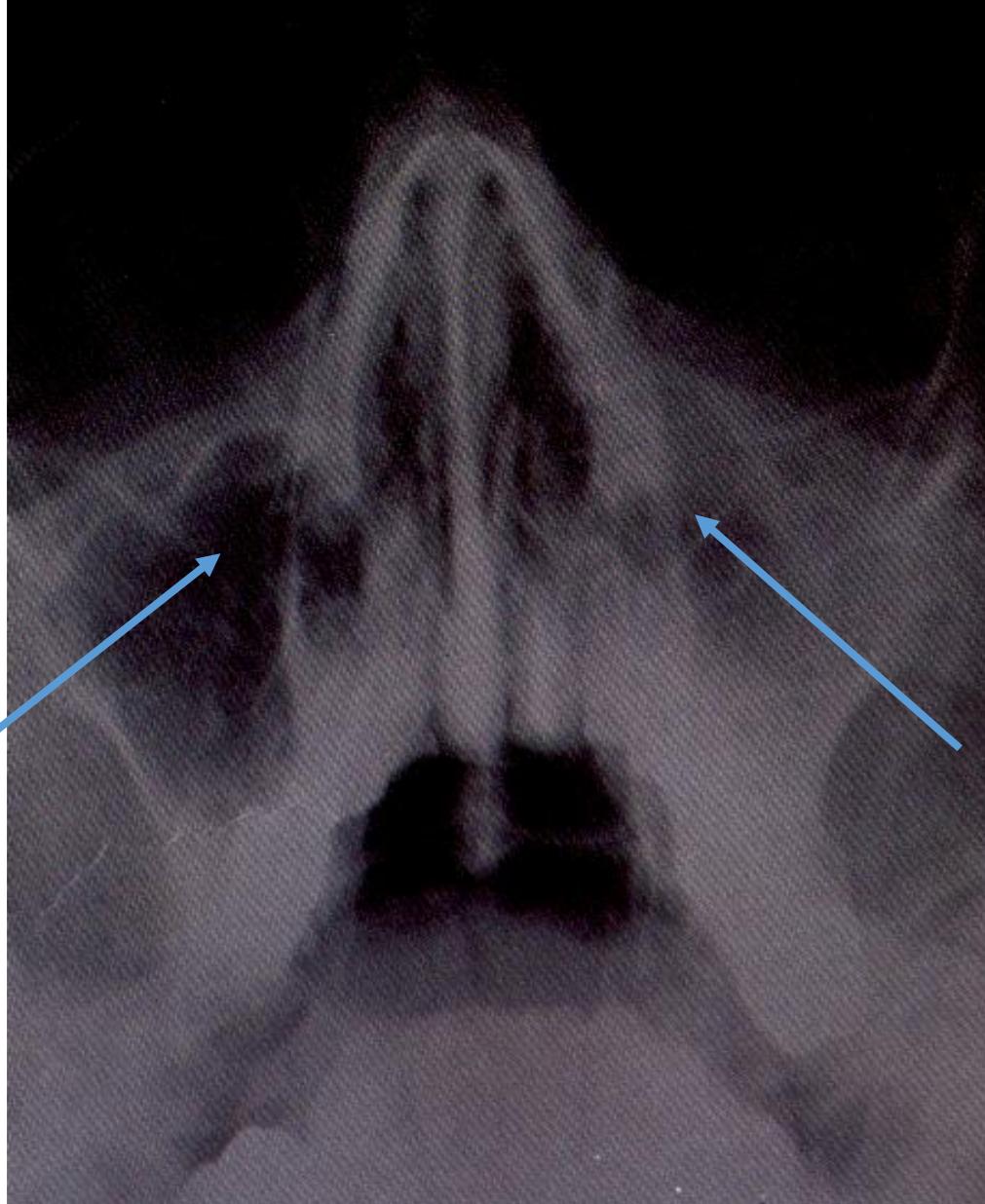
**Neutropénicos, Tx. de hígado Tx. de pulmón,
TMO**

Intracavitaria

Formas clínicas

- Sinusitis aspergilar
- Aspergilosis alérgicas
- Aspergilosis intracavitaria
- Aspergilosis semi-invasora o necrotizante
- Aspergilosis invasoras

Sinusitis aspergilar



**Seno
paranasal con
aire (normal)**

**Seno paranasal opaco
(infección fúngica??)**

ASPERGILLOSIS ALERGICA

- **Asma aspergilar:**

Hongo + Ig E específica = degranulación de los mastocitos

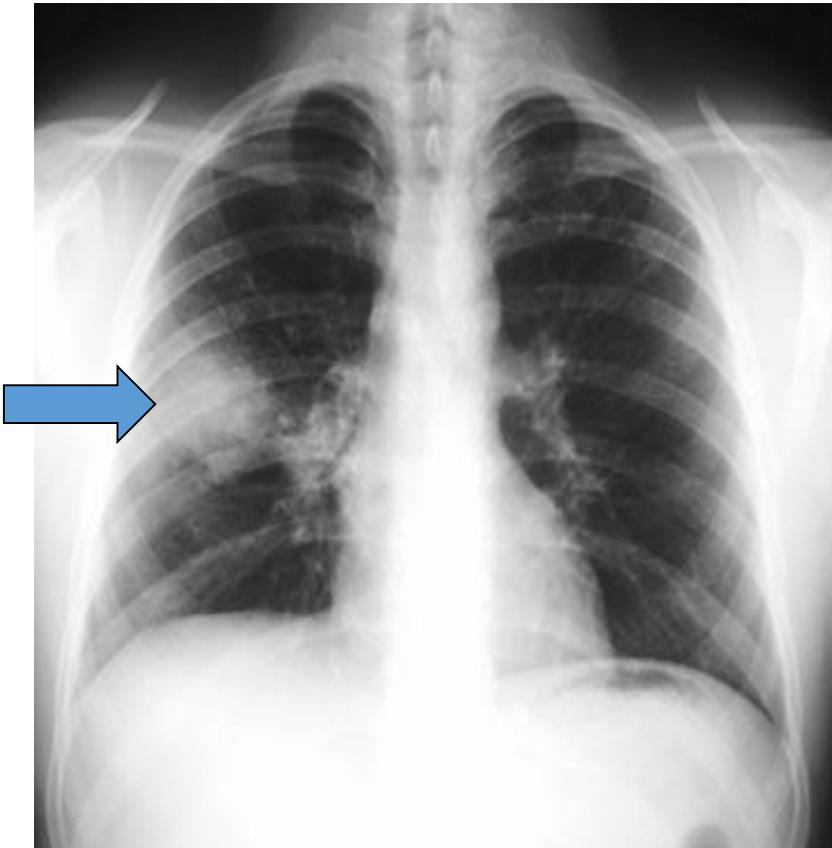
- **Aspergilosis broncopulmonar alergica (ABPA):**

Depósito de inmunocomplejos en el intersticio
hipersensibilidad de tipo I y III

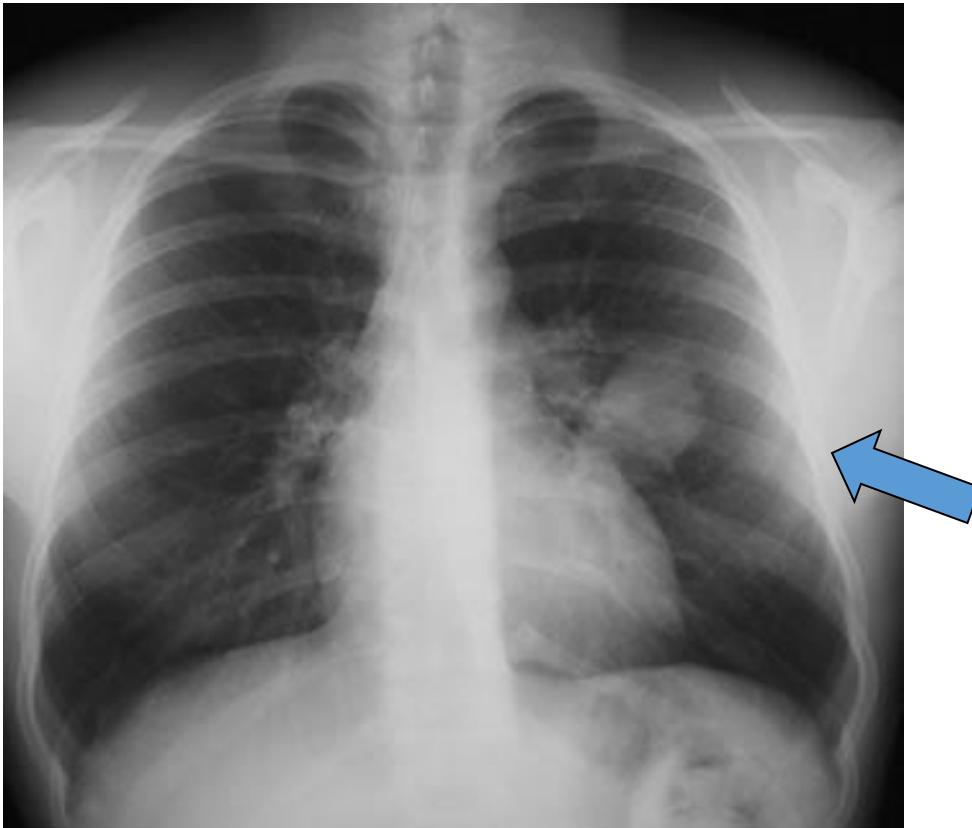
Aspergillus fumigatus crece, se adhiere y libera
enzimas en la mucosa del tracto respiratorio.

ABPA

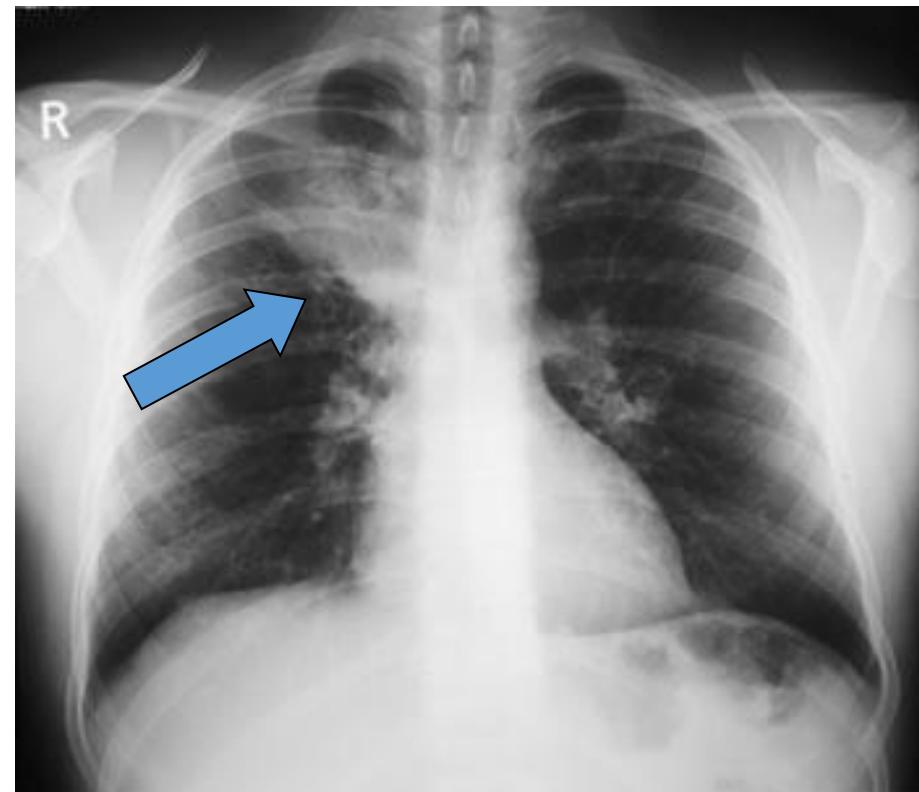
Imágenes del mismo paciente que cambian de localización



ABPA

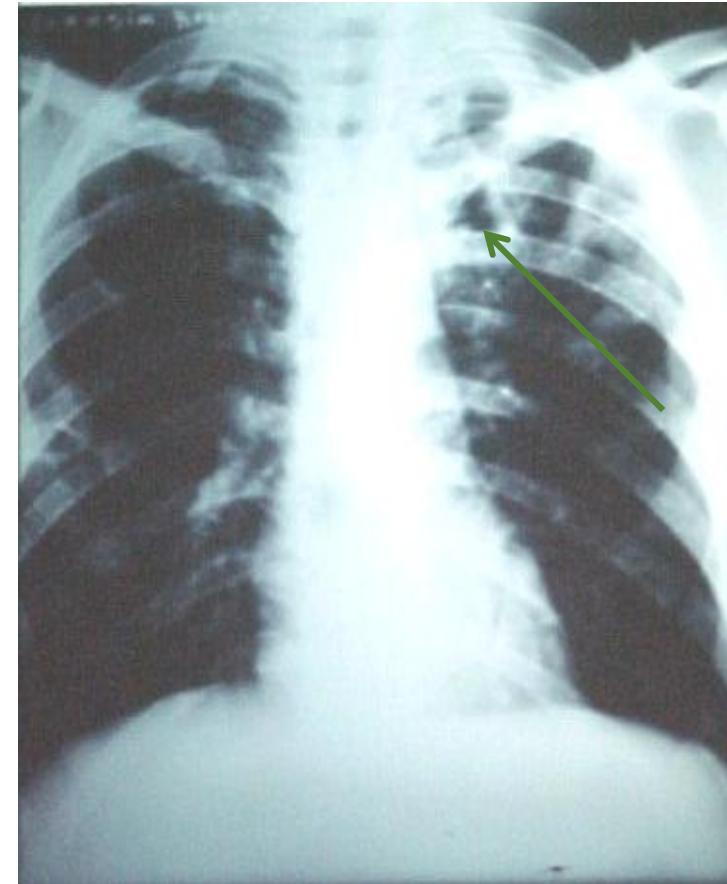


**Lesiones radiológicas
migratrices.**

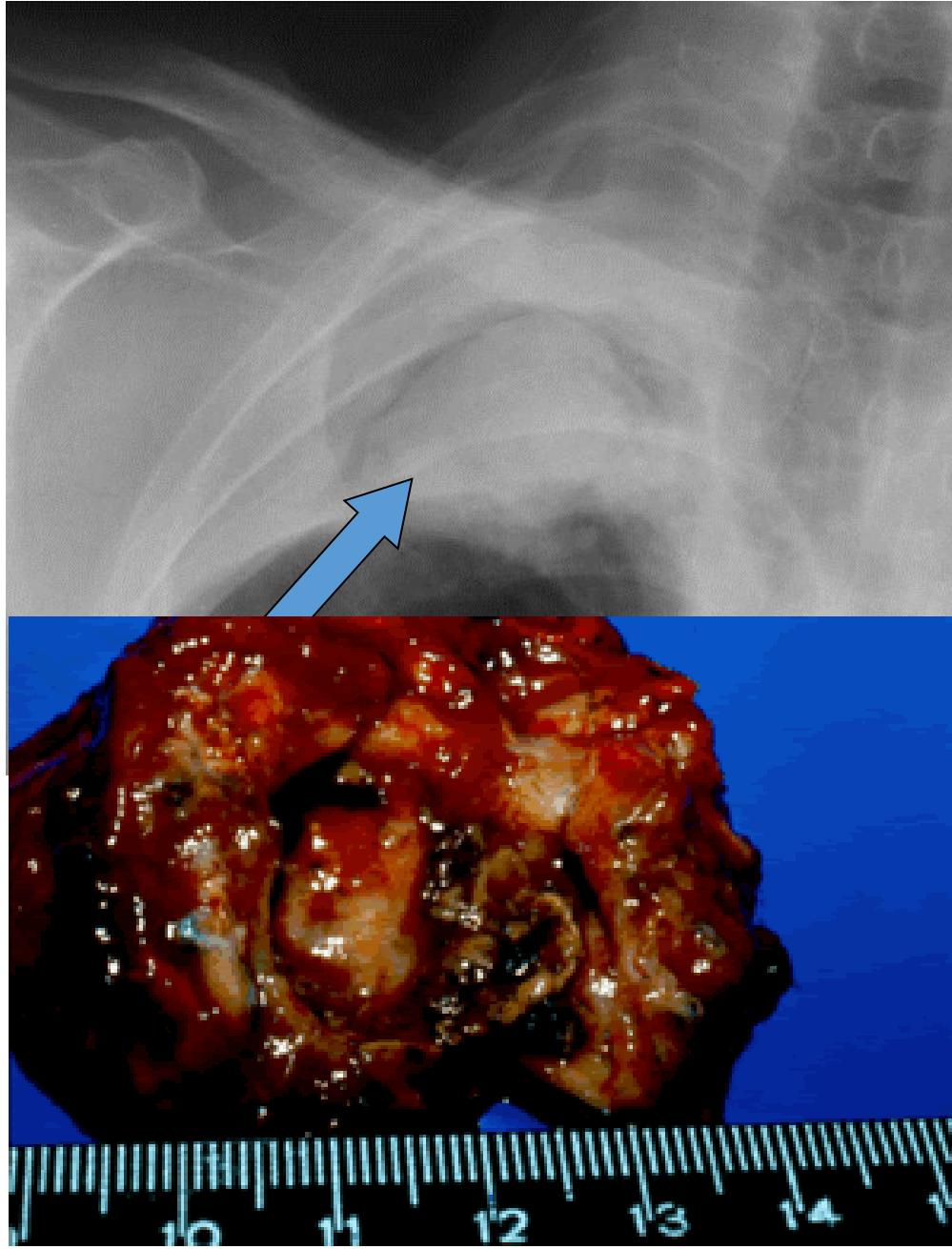
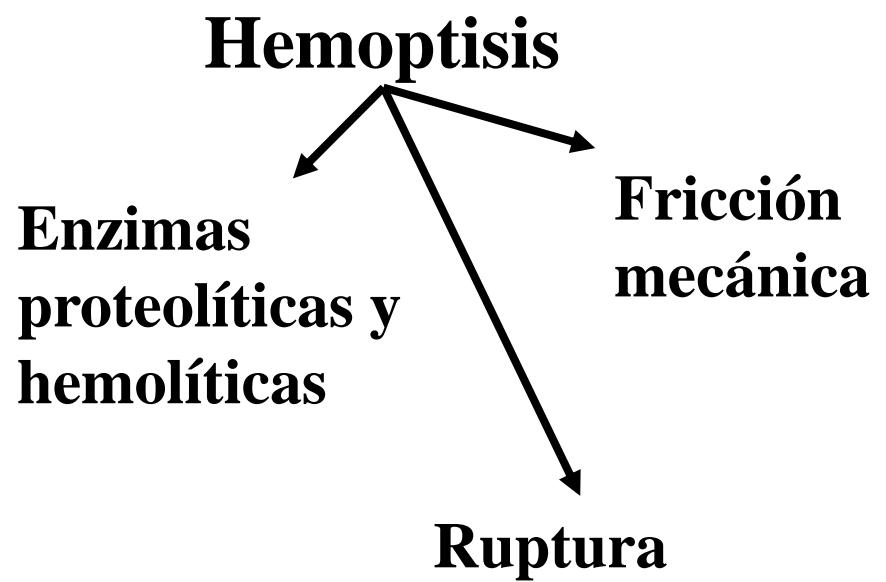


Aspergilosis intracavitarias

- Desarrollo de verdaderas colonias fúngicas dentro de cavidades pulmonares preexistentes.
- Cavidades:
 - TBC
 - Post-quirúrgicas
 - Senos paranasales
- Producción de enzimas fibrinolíticas
- No hay invasión del tejido

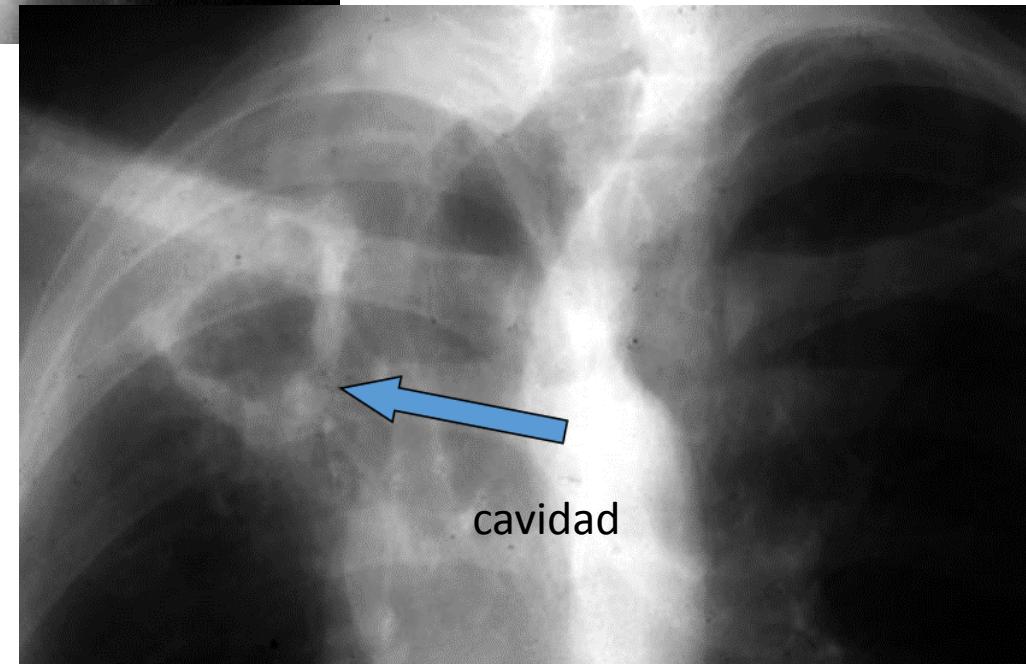
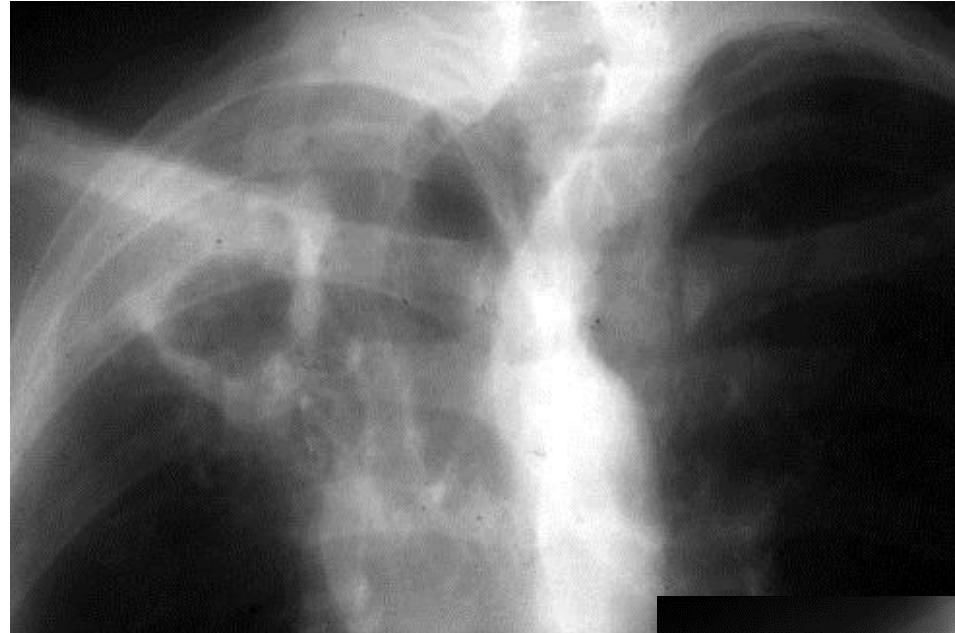


ASPERGILLOSIS INTRACAVITARIA



Aspergilosis semi-invasora o necrotizante

- Invasión del tejido sin invasión de los vasos sanguíneos.
- Factores predisponentes:
 - Edad avanzada, Sarcoidosis, Neumoconiosis, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, corticoterapia, SIDA, enfermedad granulomatosa
 - Alcoholismo
 - Diabetes



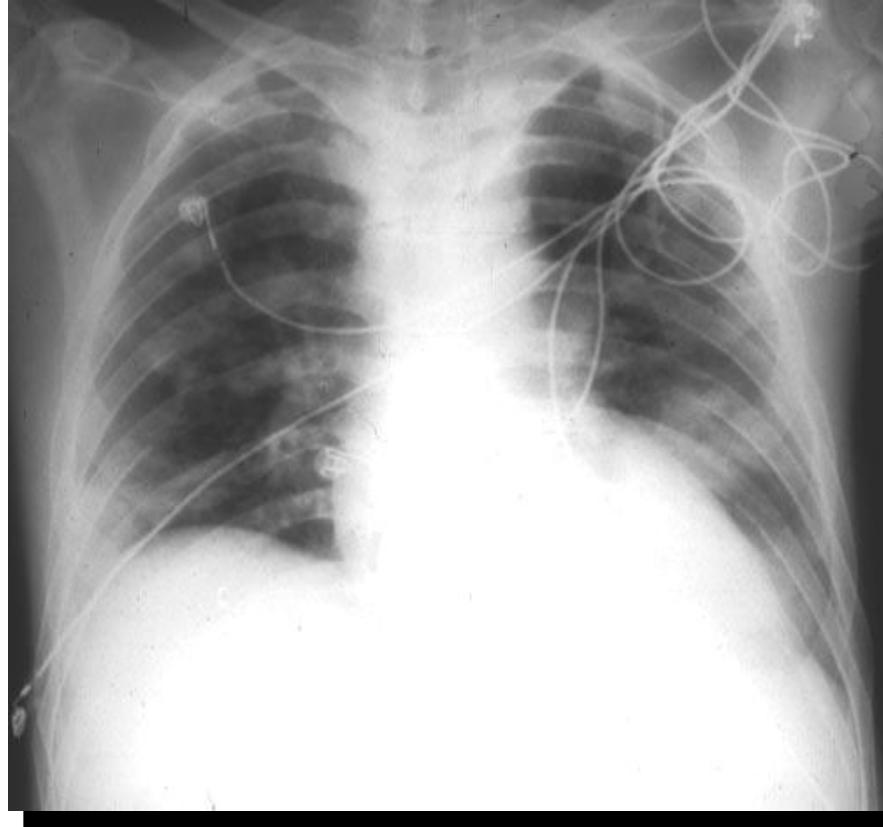
Aspergilosis invasora

Factores predisponentes

- ✓ **Neutropenia**
- ✓ **Neoplasias**
- ✓ **Transplantes (órganos sólidos y médula ósea)**
- ✓ **Diabetes y otras metabolopatias**
- ✓ **Tratamientos corticoideos e inmunosupresores**

Aspergilosis invasora

- Las alteraciones cual-
cuantitativas de las células
fagocíticas permiten el
desarrollo de la fase
vegetativa del *Aspergillus* .
- La invasión parenquimatosa,
el compromiso de los vasos,
la trombosis de los mismos,
el infarto y necrosis.
- Embolia séptica e impacto
en: cerebro, riñón y piel.



ASPERGILOSIS INVASORA (AI)

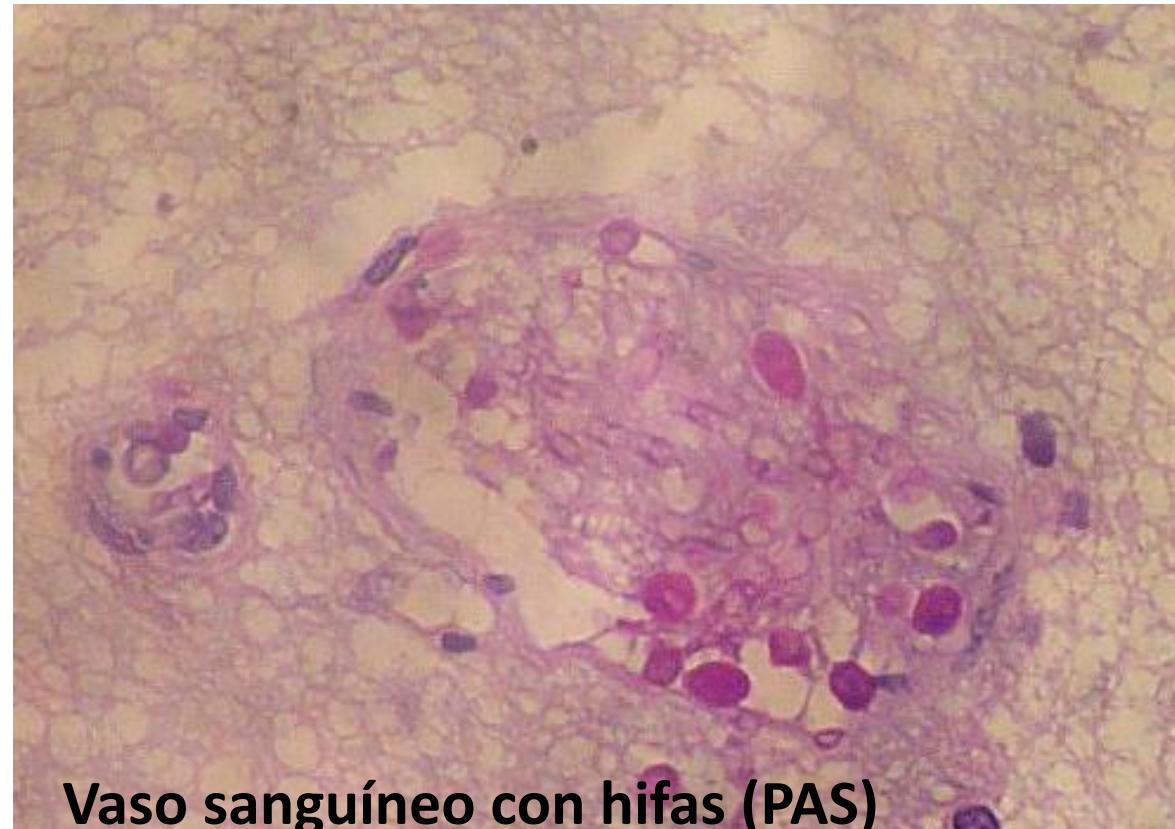
Defectos de la fagocitosis

Tropismo por los vasos sanguíneos

Invasión → Trombosis → Infarto → Necrosis

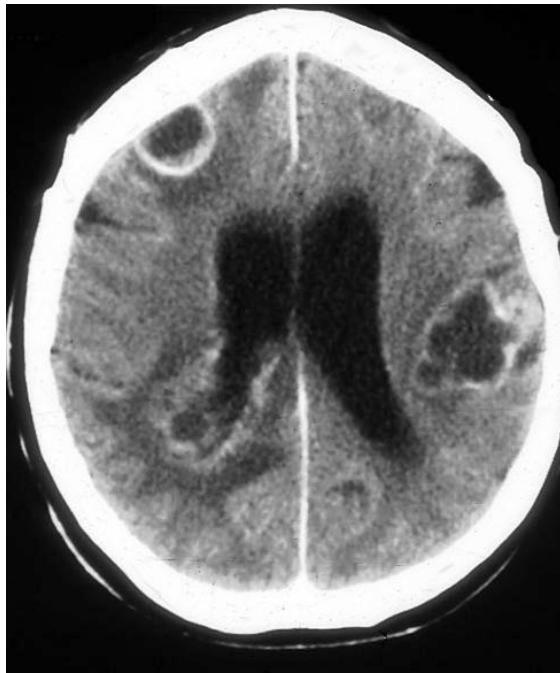
**Diseminación
hematógena**

Tromboembolias

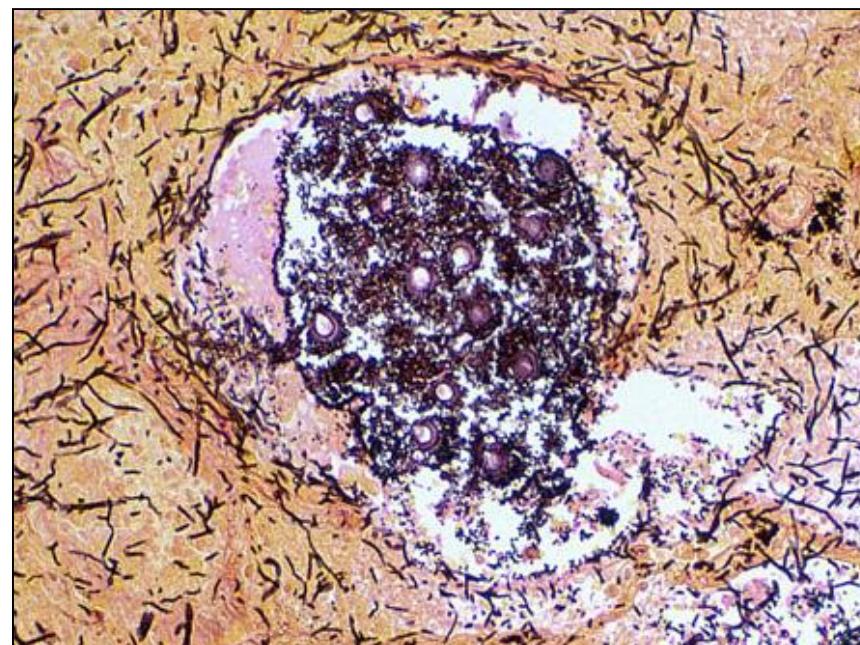
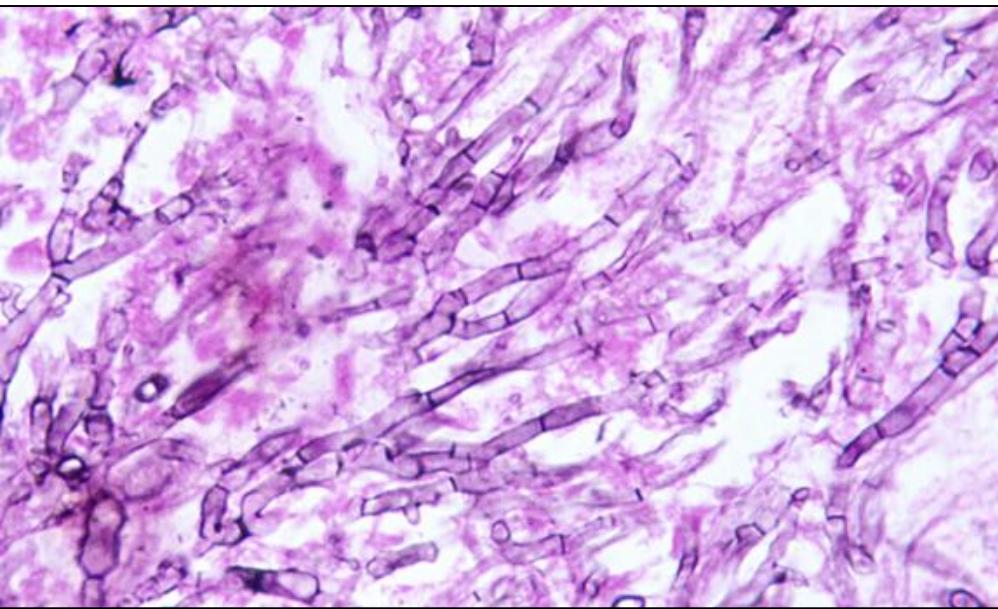


Vaso sanguíneo con hifas (PAS)

Aspergillosis invasora



Aspergillosis invasora



Diagnóstico

MUESTRAS

- ✓ Esputo
- ✓ Lavado broncoalveolar
- ✓ Aspirado bronquial
- ✓ Punción
- ✓ Biopsia
- ✓ Hemocultivos
(Muy baja sensibilidad)

Examen microscópico directo:

- ✓ KOH- Calcoflúor
- Coloraciones:
 - ✓ Giemsa
 - ✓ Grocott
 - ✓ HE

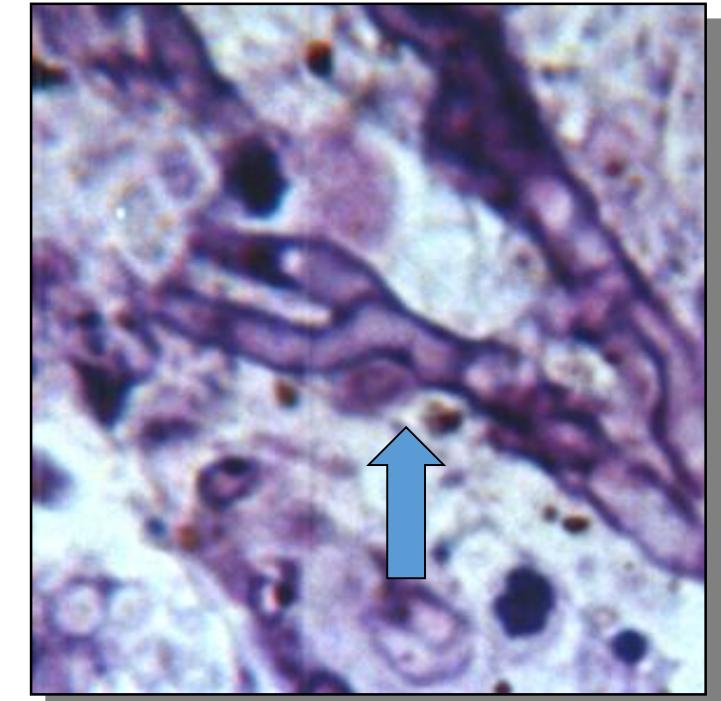
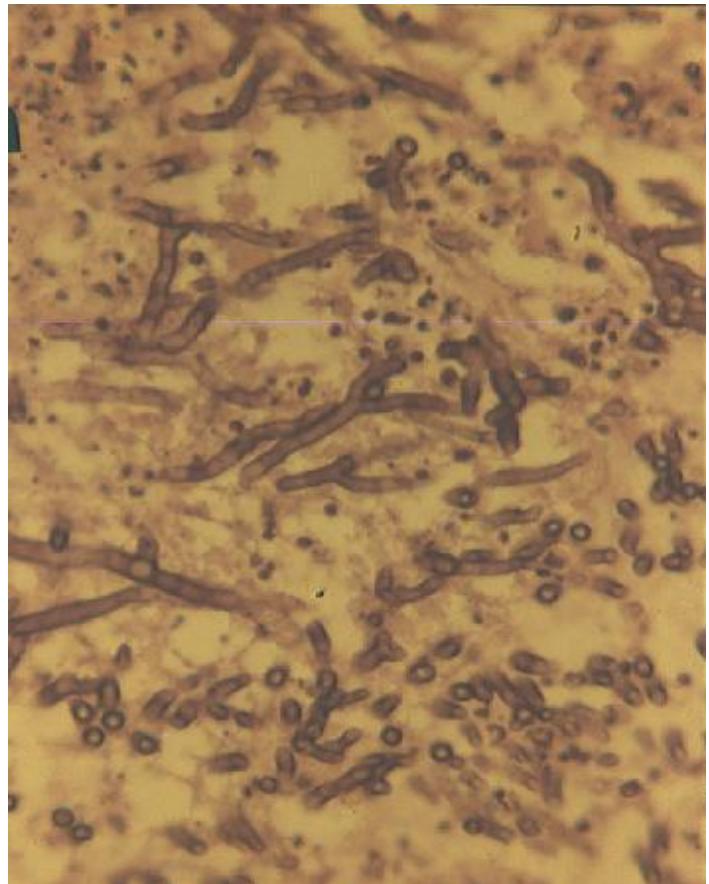
METODOS DE DIAGNOSTICO ANTE LA SOSPECHA DE APIA

- TAC torácica de alta resolución.
- Cuando es posible esputo, LBA y biopsia transbronquial
- Cuando es posible biopsia con aguja fina transparietal.
- Muestras de sangre 2 veces por semana durante la neutropenia y buscar
 - 1) galactomanano, técnica de ELISA doble sandwich (Platalia Aspergillus, Sanofi Diagnostics Pasteur, Francia) punto de corte 0,5 ng/mL, sensibilidad 90 %, valor predictivo positivo 80 %, hay reacciones inespecíficas. La profilaxis antifúngica altera su sensibilidad. No es útil en pediatría.
 - 2) detección de β 1-3 D-glucano (Glucatell, Associates of Capr. Cod.Inc. EE.UU.), punto de corte 80 pg/mL, sensibilidad 64 %, especificidad > 90 %, valor predictivo positivo 89 % y negativo 73 %,
 - 3) PCR en tiempo real cuantitativa en LBA diferencia colonización de invasión.

PROBLEMAS DIAGNOSTICOS DE LA APIA

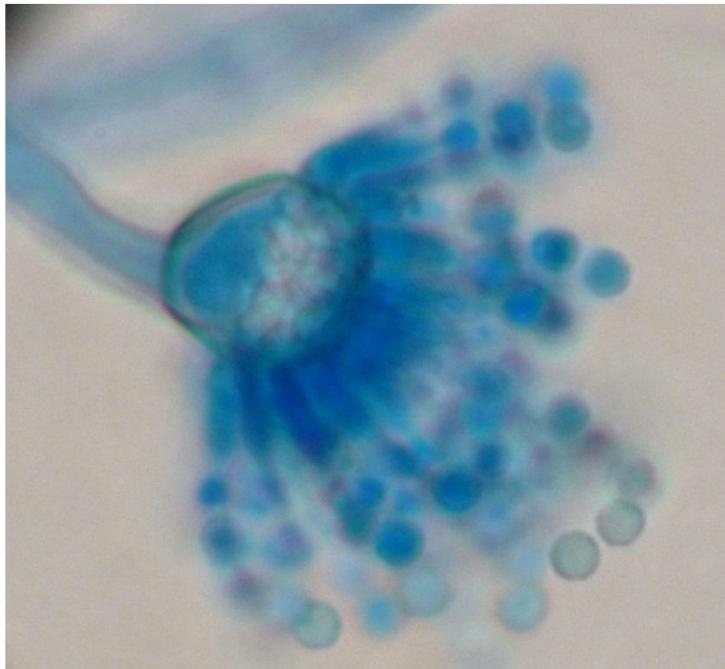
- Evolución rápida, grave y fatal.
- Escasos signos y síntomas (incapacidad de inflamar).
- Imposibilidad de obtener biopsias.
- Escaso rendimiento del lavado broncoalveolar.
- Imposibilidad de producir anticuerpos.
- Posible confusión con otros hongos filamentosos en el estudio histopatológico.
- Alto costo de los equipos para detectar galactomananos y glucanos.
- Utilidad limitada de la biopsia con aguja fina y LBA con biopsia transbronquial.
- Hemocultivos: habitualmente negativos.

Examen microscópico directo



Hifas hialinas, tabicadas con división dicotómica

Cultivo

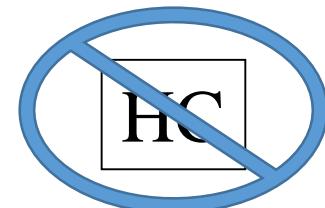


BAL

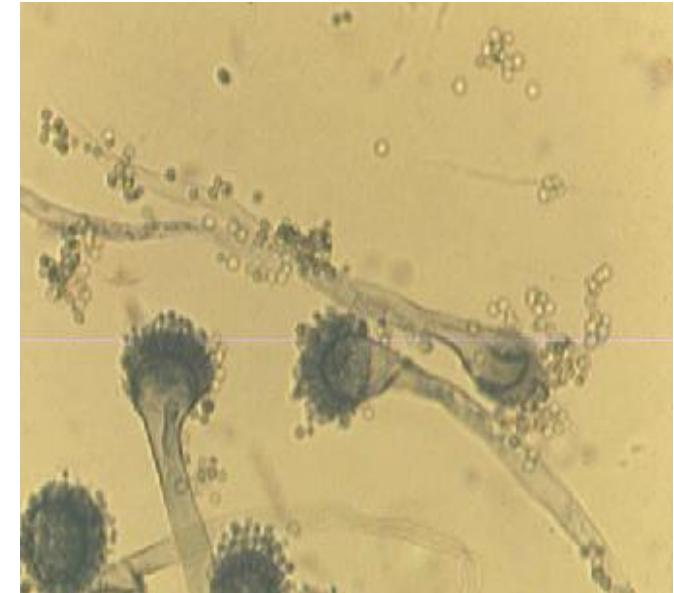
S 50%
inmunocomprometidos

S 70%
inmunocompetentes

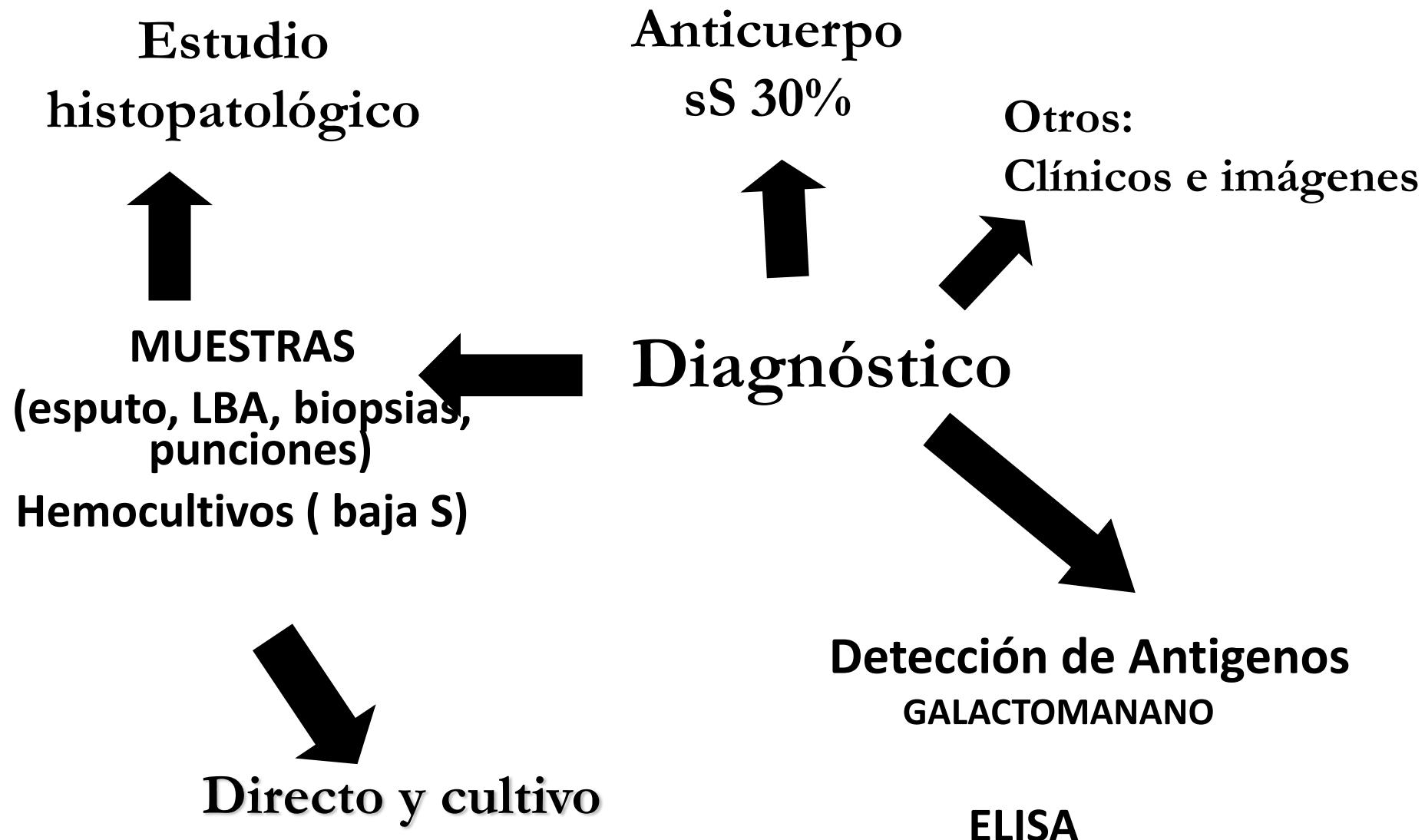
ESPUTO
Sensibilidad



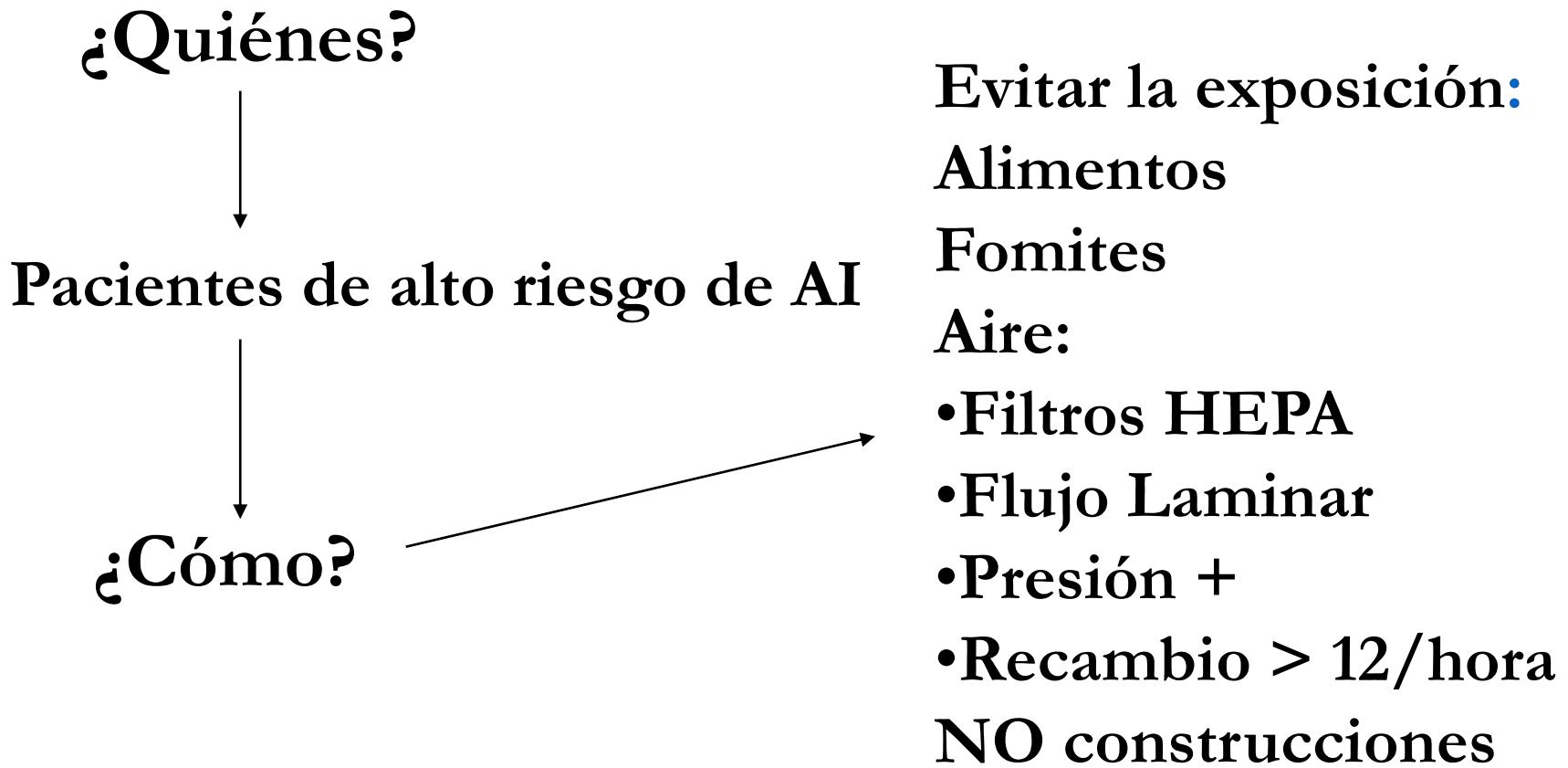
50 a 68% ALTO RIESGO
8 a 28% BAJO RIESGO



Aspergilosis invasora (AI)



Prevención



Cigomicosis o Mucormicosis

Hongo filamentoso cenocítico
anemófilo

AGENTES ETIOLÓGICOS

Subphylum Mucoromycotina

Mucorales:

- *Lichtheimia* spp. (*Absidia*)
- *Rhizopus*
- *Mucor*
- *Rhizomucor*

Otros: *Syncephalastrum*, *Cunningamella*,
Morteriella.

Cigomicosis

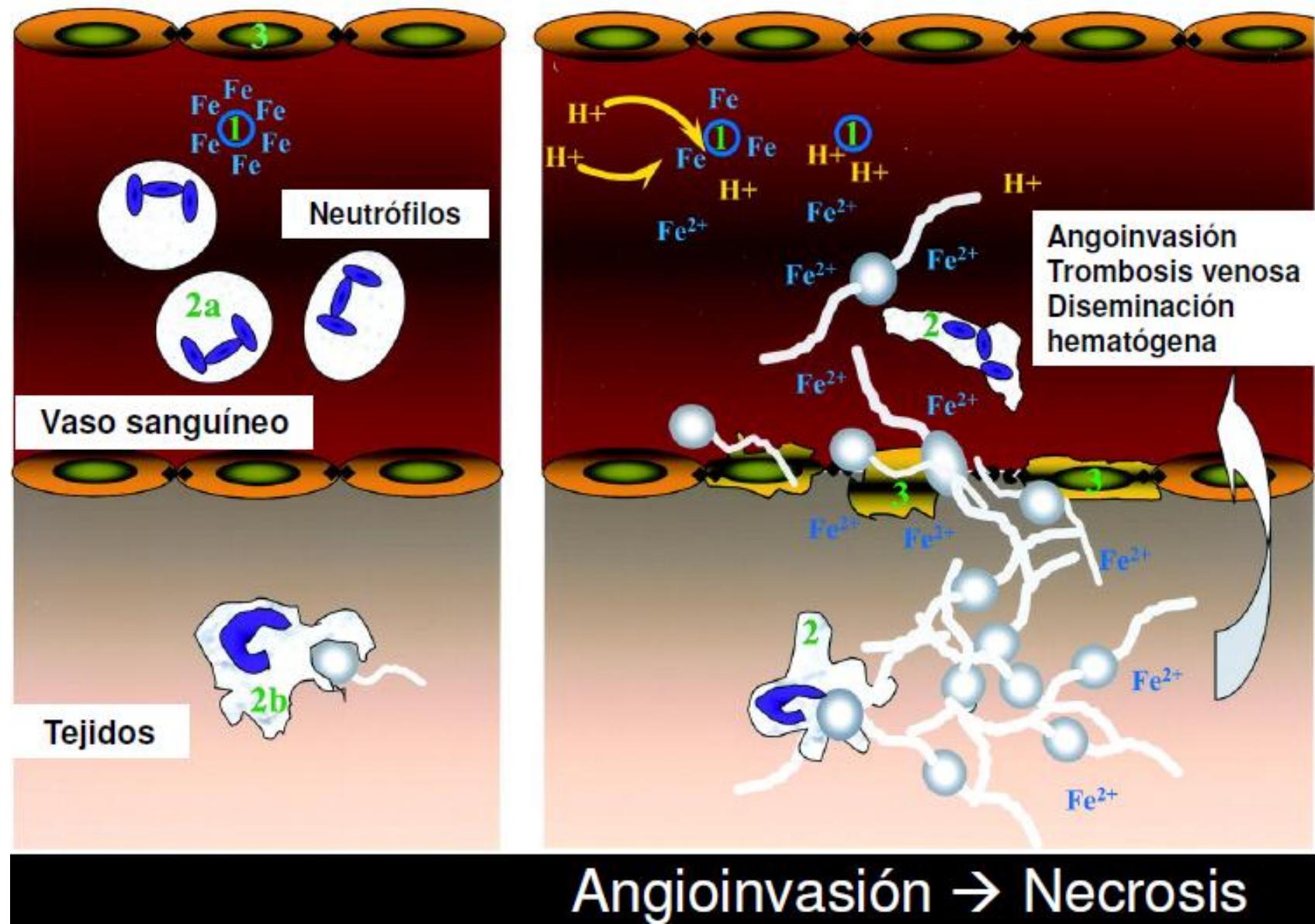
- Cigomicosis: enfermedad oportunista rara.
- Comprende 2 órdenes: Mucorales y Entomophthorales.
- Cigomicetos :
 - Saprófitos de la tierra
 - Desechos vegetales
 - Biota anemófila:
 - Contaminan acondicionados, filtros, sistemas de ventilación.
 - Fitopatógenos: Contaminantes alimentos (carnes, pan, granos).

Cigomicosis

Factores predisponentes

Alteraciones metabólicas

- Acidosis
- Cetoacidosis diabética
- Quemados
- Desnutrición
- Pacientes con insuficiencia renal tratados con quelantes de hierro
- Leucemia, linfomas, trasplante de médula ósea.



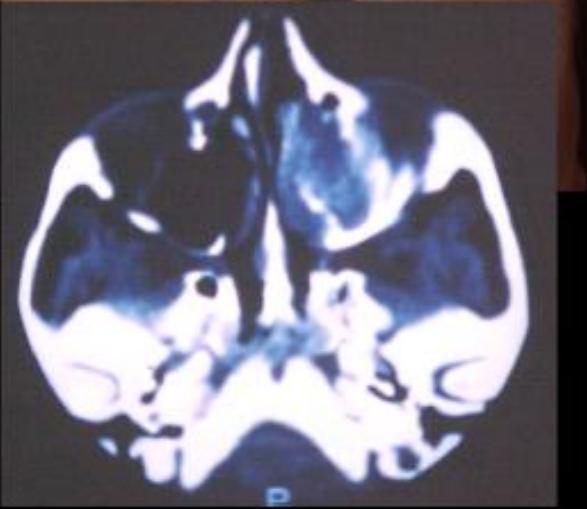
Vías de ingreso

- Inhalación esporas (ductos - ventilación)
- Inoculación directa
 - Politraumatismos,
 - Quemaduras extensas
 - Apósitos contaminados-húmedos en sitio donde sujeta sondas nasogástricas.
- Invasión por contigüidad por rotura de barreras anatómicas defensivas.

MUCORMICOSIS

Presentaciones Clínica

Rino órbito sinusal



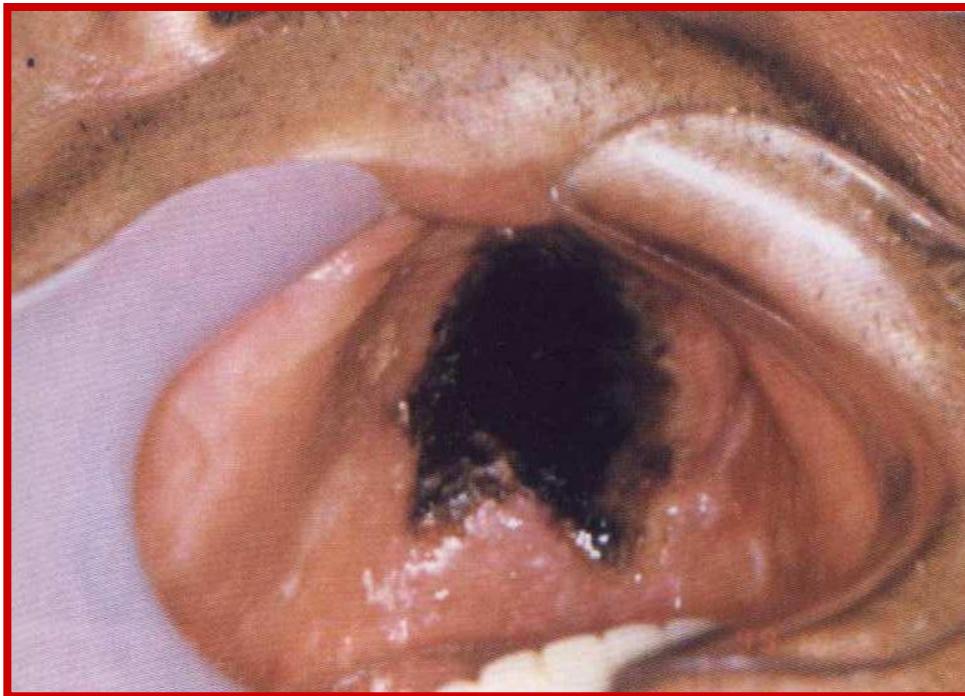
Cutánea



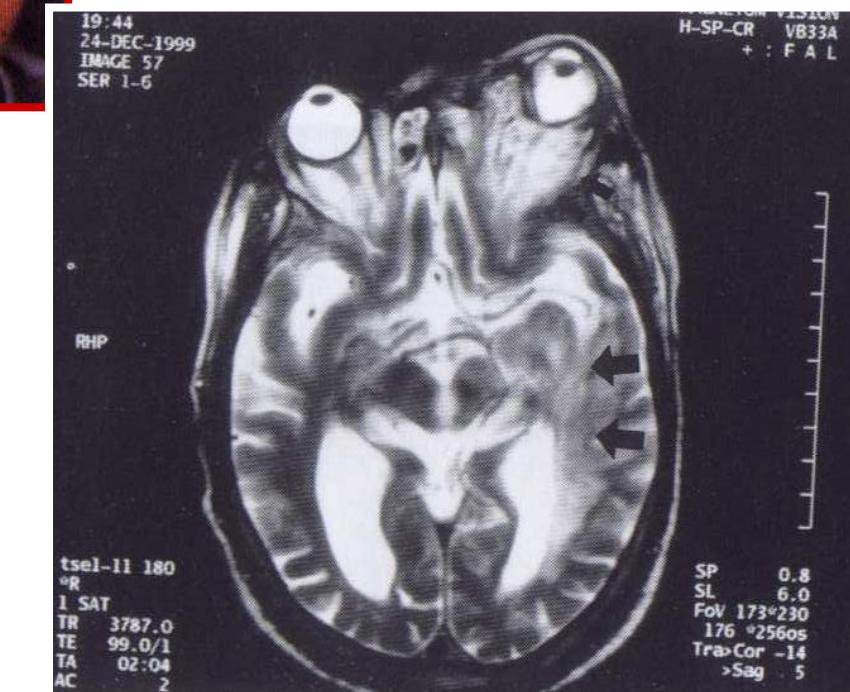
Perforación
de paladar



FORMAS CLÍNICAS



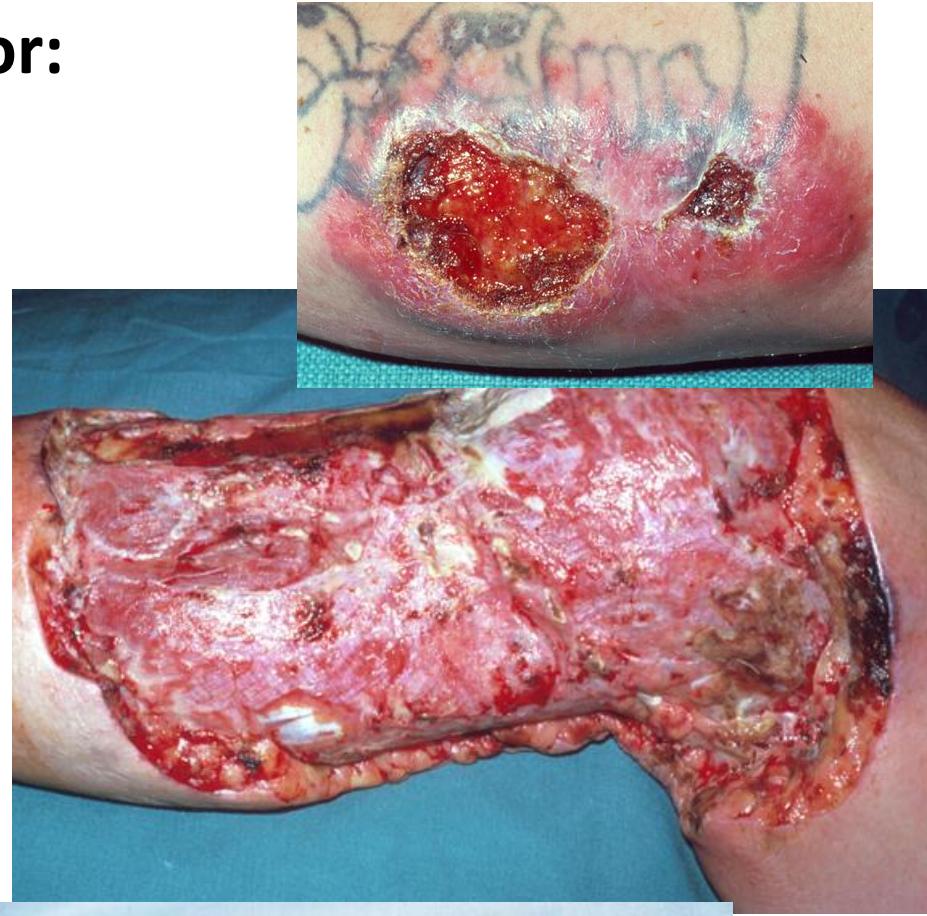
Rino-sinuso-orbito-cerebral



Cigomicosis cutánea

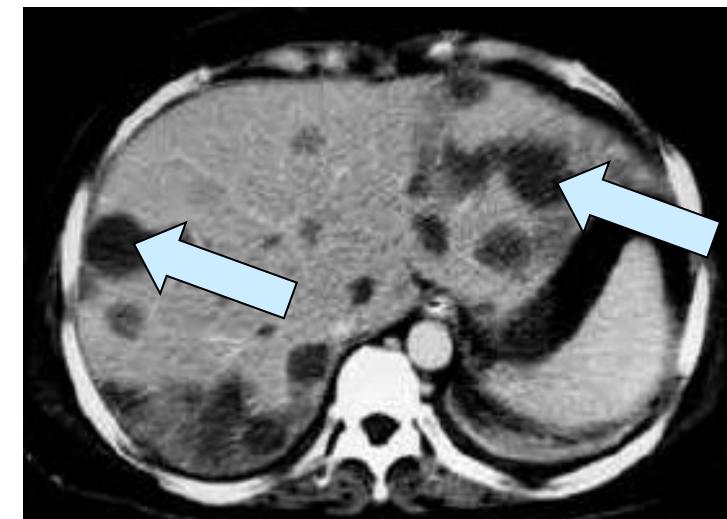
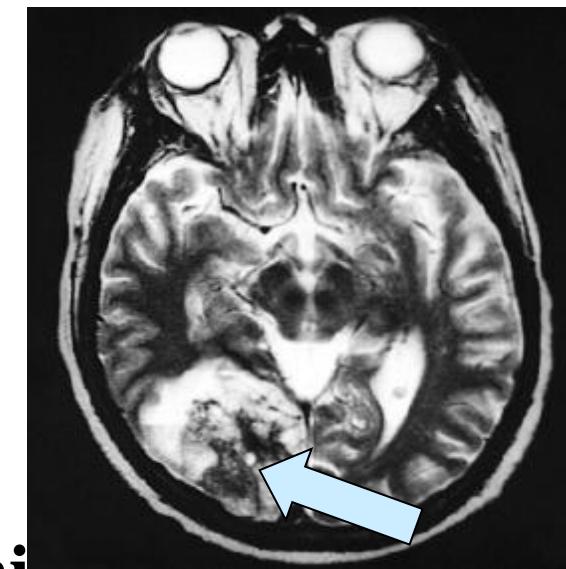
- Inoculación directa esporas por:
 - Apósitos contaminados
 - Politraumatismos
 - Quemaduras extensas
 - Contaminación con tierra
 - Sistemas ventilación
 - Intrahospitalarios
 - Extensión por contigüidad y diseminación hematógena.

Evolución fatal.



Cigomicosis diseminada.

- Pulmón, corazón,SNC.
- Leucopenia severa, diálisis (deferoxamina).
- Clínica muy variable según órgano afectado.
- Difícil diagnóstico.
- Alta mortalidad.



Diagnóstico Micológico



Métodos
Directos

Indirecto

Exámen microscópico

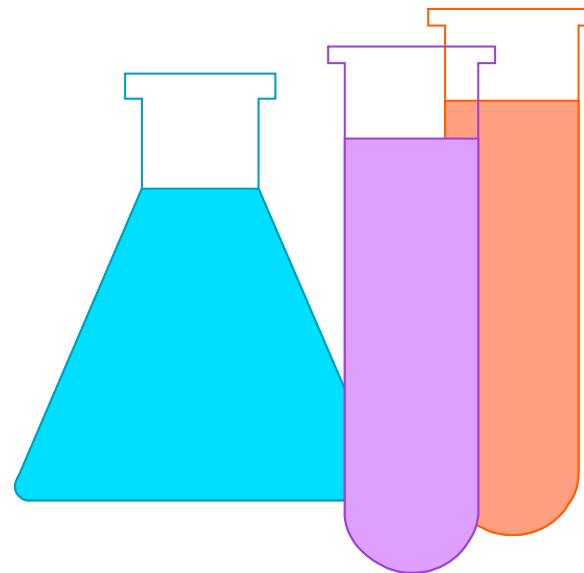
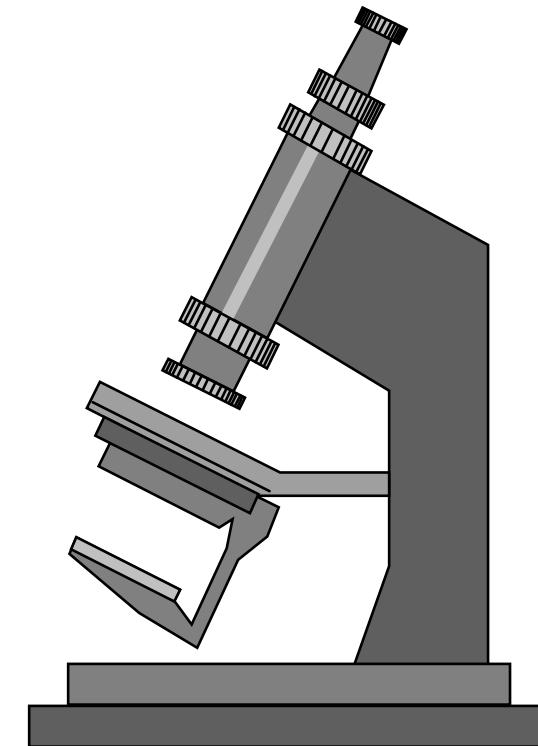
Cultivo

Detección de Ag
y A.N.

Fresco
Coloraciones
Histopatología

Diagnóstico

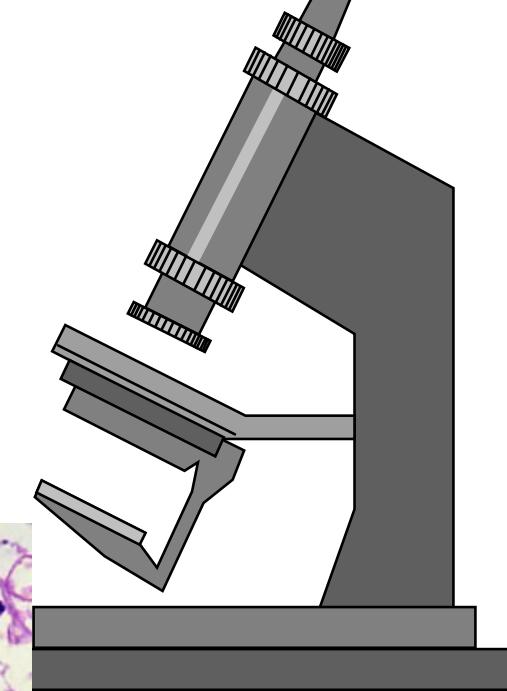
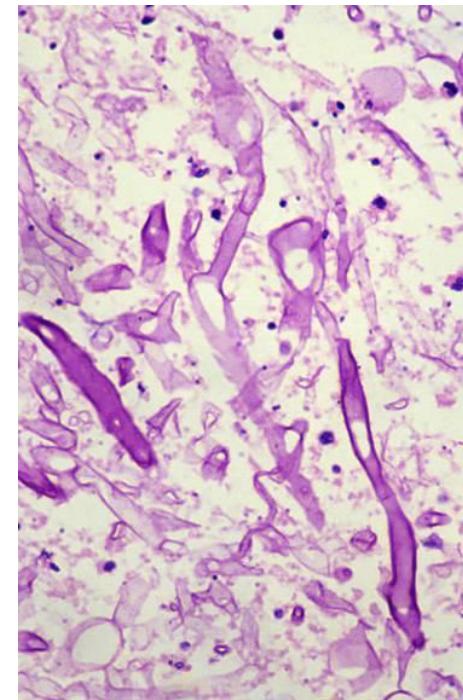
- Examen microscópico directo.
 - Fresco
 - Coloraciones
- Cultivo
- Histopatología



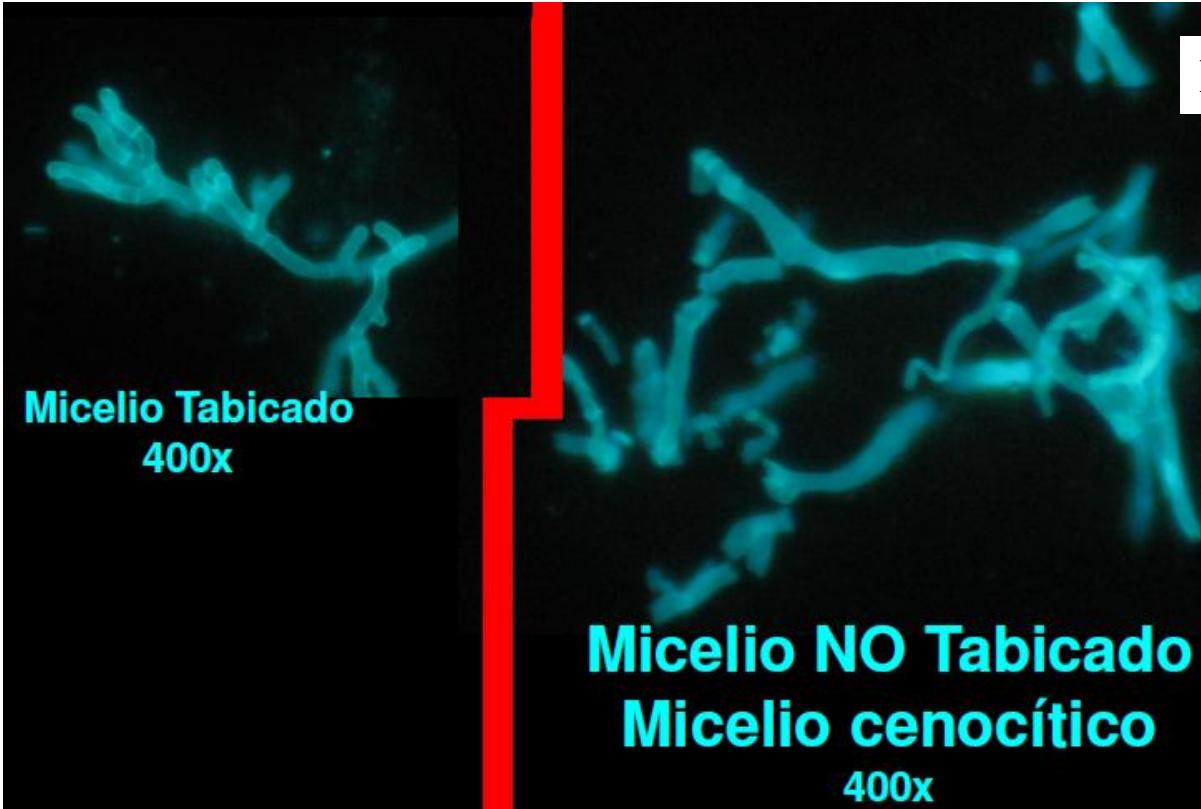
Muestras:

- Biopsias
- Raspado de lesiones
- Secreciones nasales

Diagnóstico

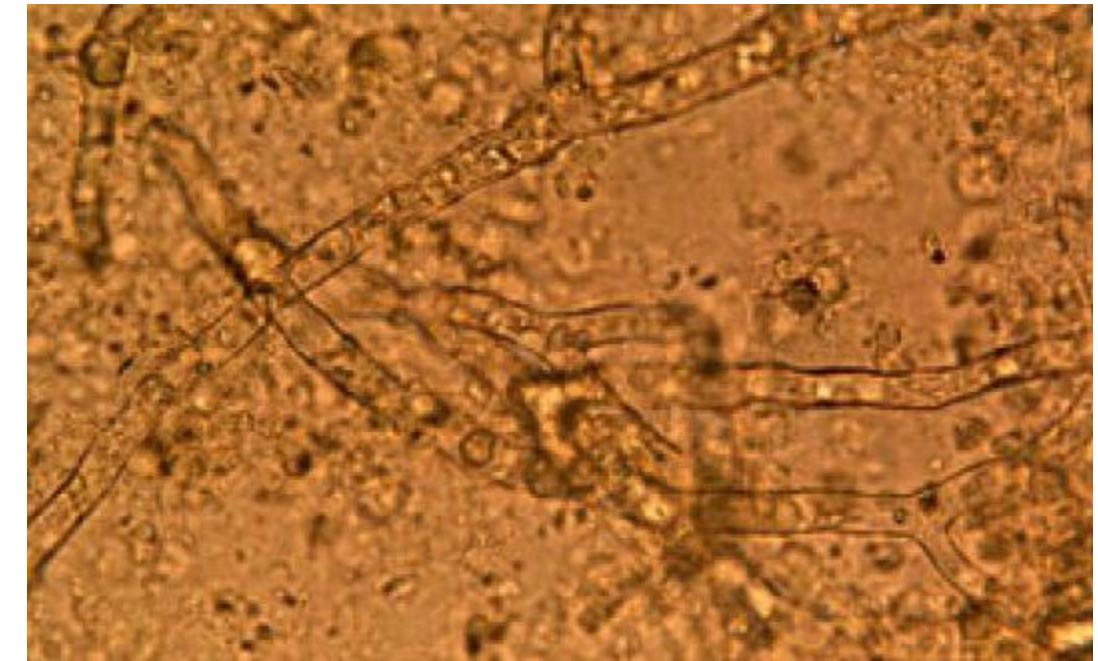


■ *Demostrar la presencia de las hifas cenocíticas hialinas invadiendo los tejidos*



Examen microscópico con fluorescencia

Examen directo de LBA



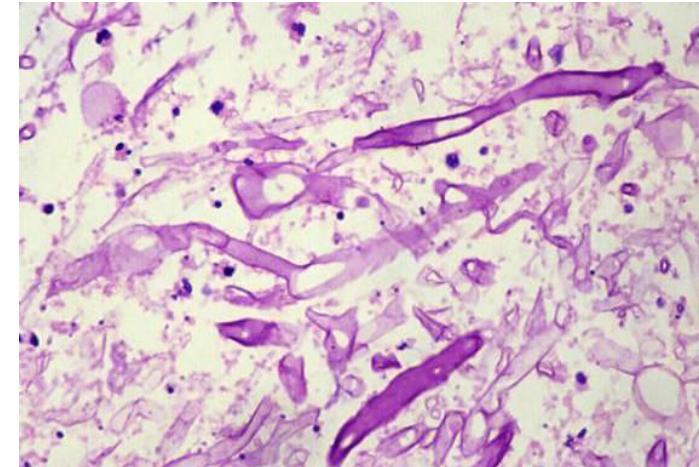
Preparado con agua destilada estéril de LBA

MUCORMICOSIS

DIAGNÓSTICO

Examen en fresco

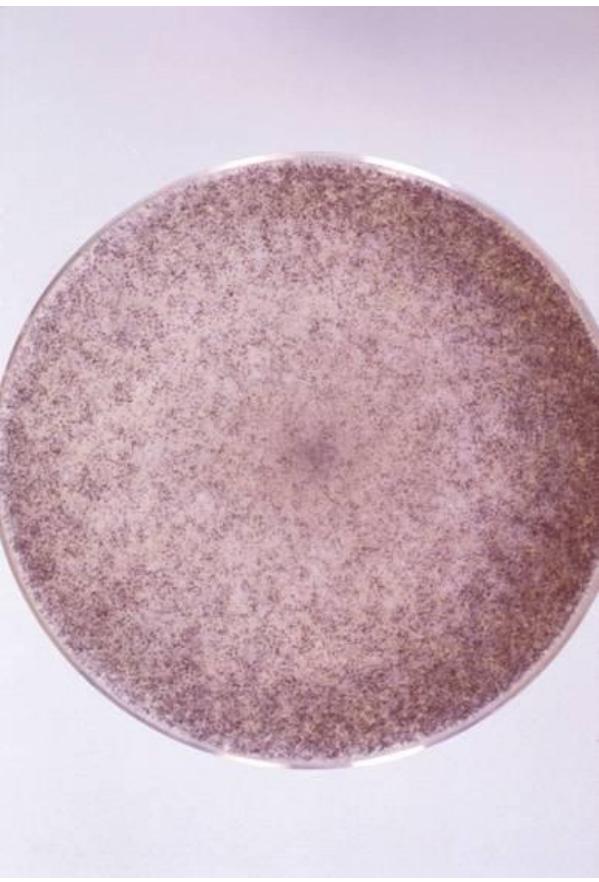
Micelio grueso, ramificado, hialino, sin tabiques (cenocítico)



Cultivos a 28º C y 37ºC



Cultivo



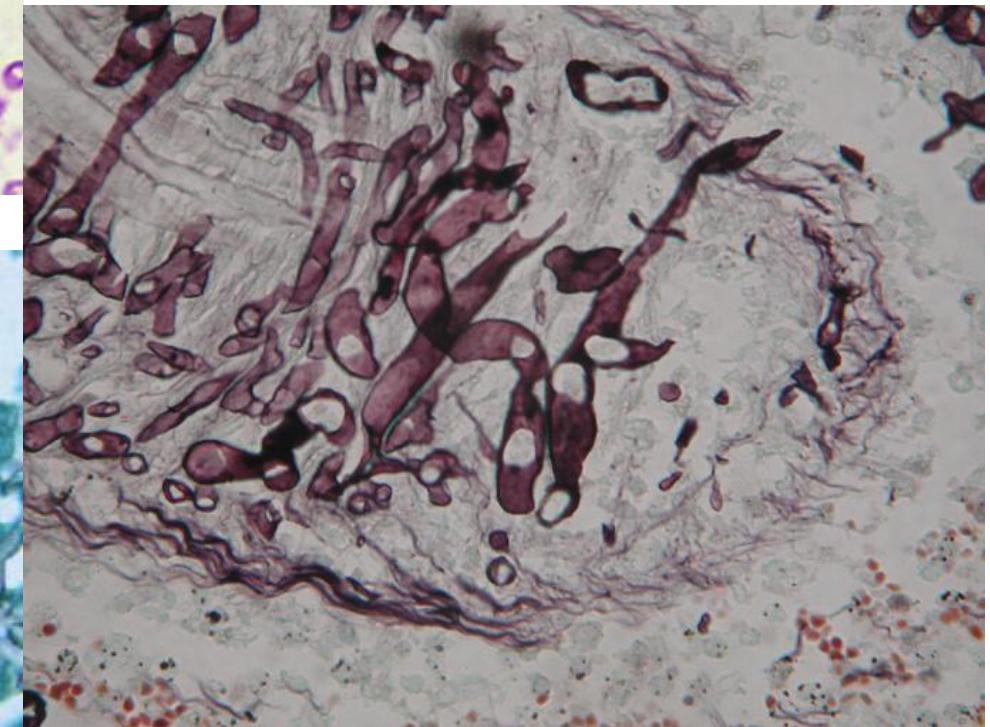
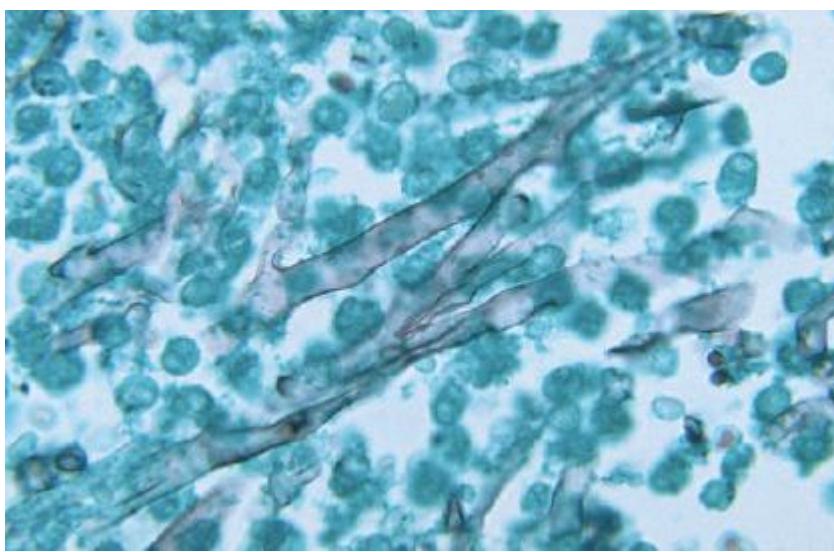
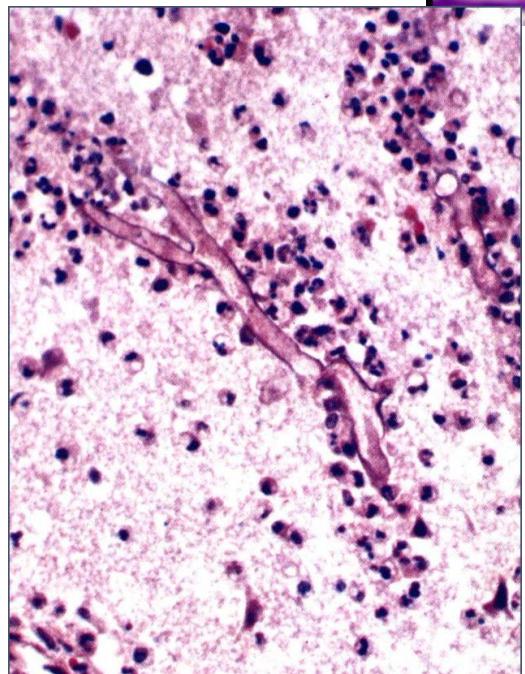
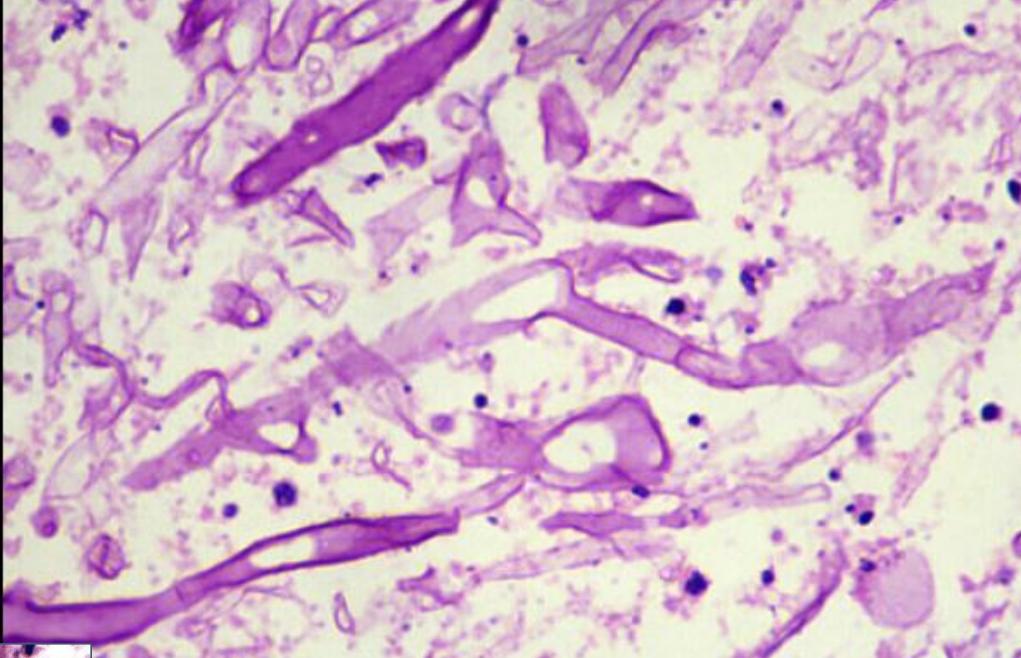
- Colonia algodonosa de crecimiento rápido.

cigote

Cultivo

- Medios de cultivo empleados
 - Agar Sabouraud (SDA)
 - Agar infusión cerebro-corazón (BHI)
- Incubación: 35-37°C: 2-4 semanas.
- Recordar que para la siembra, las biopsias deben cortarse y no macerarse !!!! El micelio de los mucorales es muy lábil y pierde viabilidad con facilidad

histopatología



Tinción H&E

Mucoramicosis

- Rendimiento de los cultivos es bajo.

No se realiza pruebas serológicas

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS FÚNGICOS

② Específicos

- ELISA para Galactomananos de: *Aspergillus spp.*

② Panfúngicos

- Test cromogénico para la detección de β - D - glucanos.

Hialohifomycosis Feohifomycosis

Hialohifomicosis

Micosis producidas por hongos que se presentan en los tejidos como hifas hialinas ramificadas y septadas.

- Huésped inmunocompetente lesiones localizadas
- Huésped inmunocomprometidos hongos invasores, forma diseminadas de pronóstico grave.



AGENTES ETIOLÓGICOS

VARIOS GÉNEROS DE HONGOS AMBIENTALES

- *Fusarium spp.*
- *Scedosporium spp.*
- *Paecylomyces spp.*
- *Penicillium spp.*
- *Acremonium spp.*
- otros*

Hialohifomicosis

FACTORES PREDISPONENTES

- Alteración de la integridad cutáneo-mucosa
Traumatizados, grandes quemados.
- Neutropenias prolongadas (leucémicos o transplantes de MO)
- Tratamientos con corticoides
- Drogas citostáticas
- Inmunosupresión.

Hialohifomicosis

VÍAS DE PENETRACIÓN:

- ✓ Vía inhalatoria (puerta entrada pulmón) MAS COMÚN
- ✓ Contaminación con conidios sobre superficies laceradas
- ✓ Lesiones traumáticas (puerta entrada piel)
- ✓ Por implante de prótesis y otros dispositivos

FORMAS CLÍNICAS:

1-Diseminadas

2-Cutáneas

3-Subcutáneas

FUSARIOSIS

◆ *Fusarium complexo solani ,F. oxysporum y F.moliniforme*
Identificación de especies requiere biología molecular

Suelo, sobre vegetales y en el agua de las cañerías
Parásitos y patógenos de vegetales



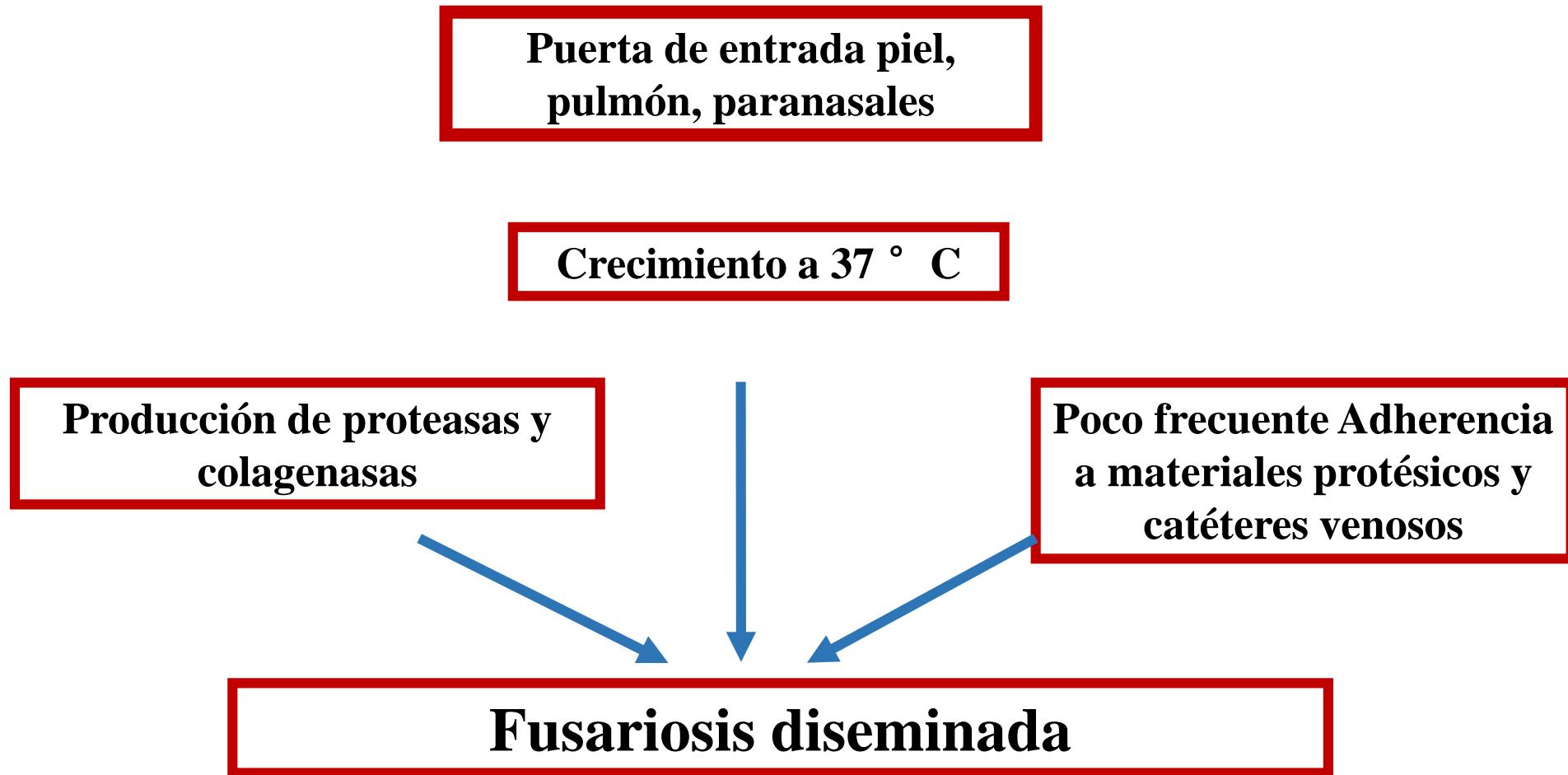
FUSARIOSIS

EPIDEMIOLOGÍA

- Possible contagio a partir de la colonización del ambiente hospitalario
- Brotes de infecciones intrahospitalarias por contaminación de los depósitos y caños de agua (BIOFILM)
- Mayor riesgo en relación a la aerosolización durante las duchas
- Diseminación a partir de la portación de onicomicosis

Fusariosis

Factores de patogenia

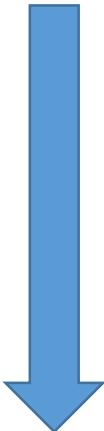


Respuesta inmune

Conidios



fagocitados por macrófagos



germinan y originan hifas que atraen neutrófilos y se adhieren a ellas, los productos oxidativos y no oxidativos destruyen las hifas.

Angioinvasión, necrosis.

Manifestaciones clínicas

✓ 1. HUÉSPED INMUNOCOMPETENTE:

-Queratitis: traumatismos por plantas , uso de lentes de contacto.



Onicomicosis (no dermatofitos)

❖ **2.ONCOHEMATOLÓGICOS, QUEMADOS, QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA, DIÁLISIS PERITONEAL.**

2.1 INVASORA Y DISEMINADA. GRAVE

2da micosis producida por hongos miceliales en pacientes inmunocomprometidos

Leucémicos y neutropénicos y en pacientes con TMO

- Manifestaciones: Piel (Compromiso cutáneo 75%),
Pulmones (Neumonía)
Paranasales (Sinusitis crónica)

HEMOCULTIVOS POSITIVOS 50%, MORTALIDAD >75%

Fusariosis

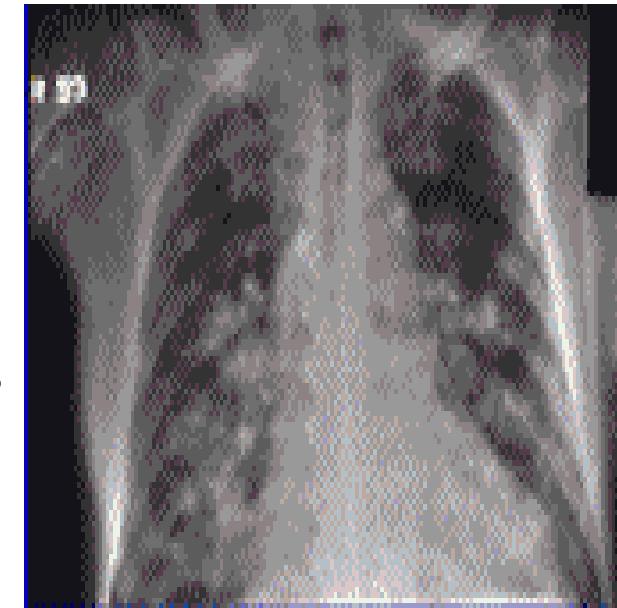
◆ 2.2 Lesiones Pulmonares

50% de pacientes con fusariosis diseminada

Nódulos y/o compromiso intersticial y/o cavidades

Mortalidad >70%

Formas alérgicas (ABPA)



◆ 2.3 Sinusitis

Celulitis de cara con rinorrea hematonecrótica y lesiones necróticas en mucosa nasal o palatina

2.4 LESIONES CUTÁNEAS

- a) Nódulos subcutáneos necrosados y ulcerados
70% de pacientes con fusariosis diseminada
- b) Celulitis
- c) Micetomas



DIAGNÓSTICO

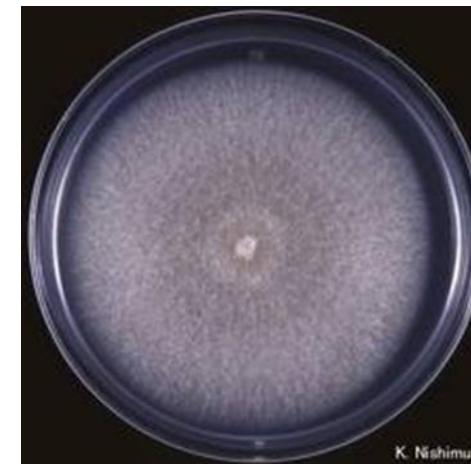
- **Toma de muestra**
Biopsia de lesiones
Materiales respiratorios
Escarificación de córnea
Hemocultivo



Examen microscópico directo

Hifas hialinas, tabicadas. septado, de 4 a 6 μ m de diámetro, puede producir cladioconidias de paredes rugosas intercalares o terminales. Las macroconidias son características, tienen forma de banana.

Cultivo; Agar Sabouraud



Profilaxis

- a) Deben realizarse controles microbiológicos ante el aumento de la incidencia de estas infecciones cuando se realizan obras de construcción
- b) Los pacientes de alto riesgo (neutropénicos) deben usar barbijos de alta eficiencia cuando son trasladados fuera del área de aislamiento
- c) Otras medidas de control medidas de higiene en todas las áreas, alimentos cocidos, no utilizar condimentos, área de internación libre de flores y plantas
- d) El sistema de agua del hospital puede ser reservorio la aerolización de esporos es una importante forma de contagio
- e) Evitar los baño de ducha en enfermos con causas predisponentes