



**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 .

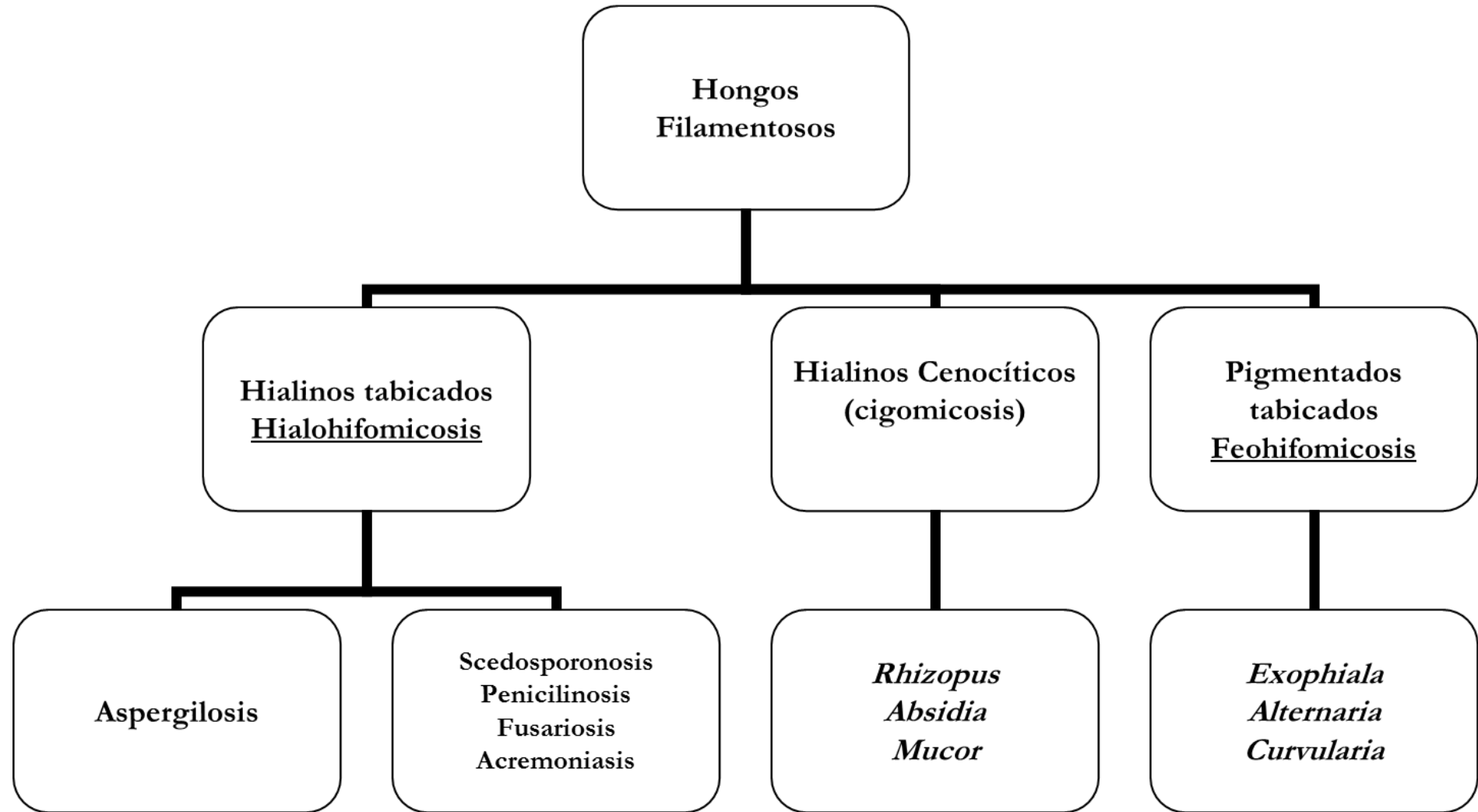
Capítulo XV Aspergilosis.

Capítulo XIX Hialohifomicosis

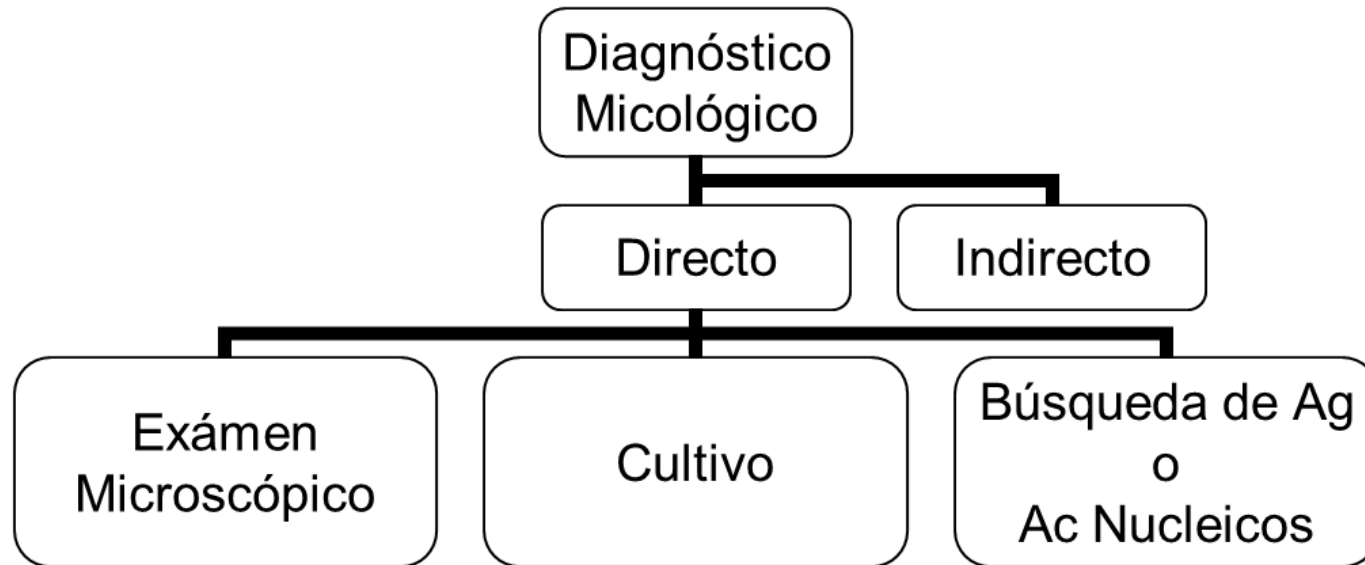
Micosis oportunista

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

Micosis Oportunistas



Micosis Oportunistas



Micosis oportunistas

Diagnóstico: Dificultades

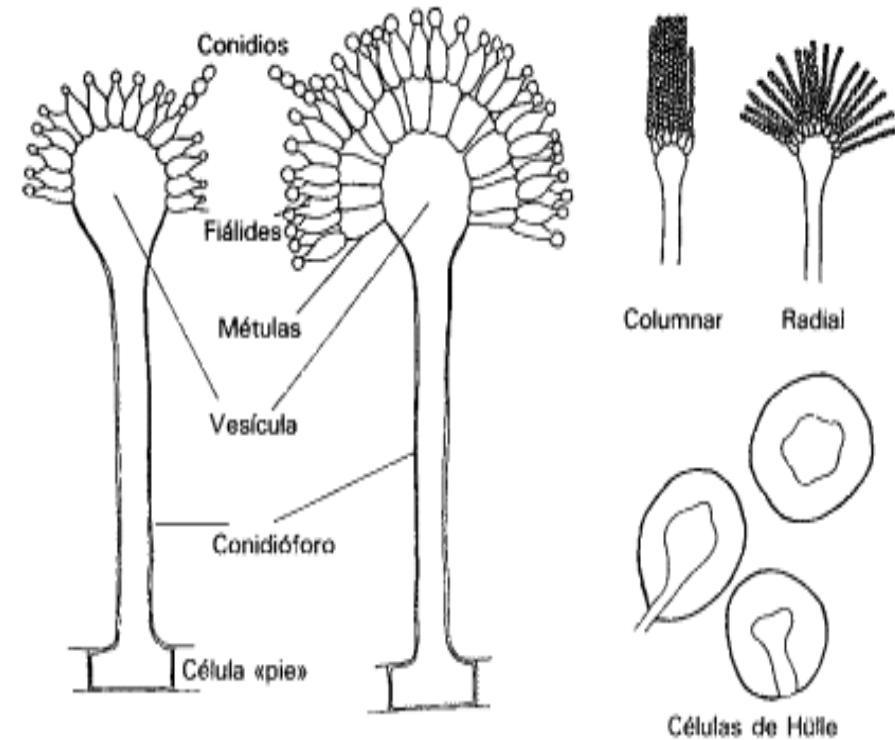
- En micosis invasoras el Gold Standard es demostrar la invasión fúngica de los tejidos, con cultivo del agente causal.
- No siempre puede realizarse por las condiciones clínicas del paciente:
 - Neutropenia
 - Plaquetopenia



Aspergilosis

Aspergillus

- Hongos de micelio hialino, ramificado y tabicado



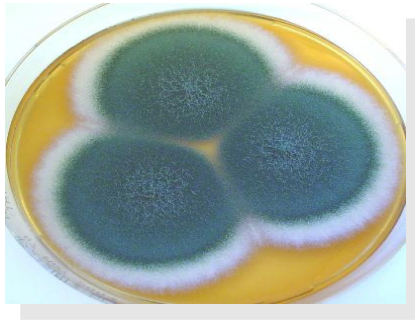
- Hábitat

ASPERGILOSIS

Etiología: *Aspergillus fumigatus* (85%)

Aspergillus flavus (5-10%)

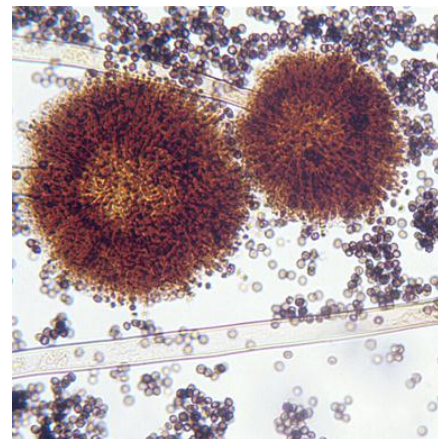
Otros: *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, etc.



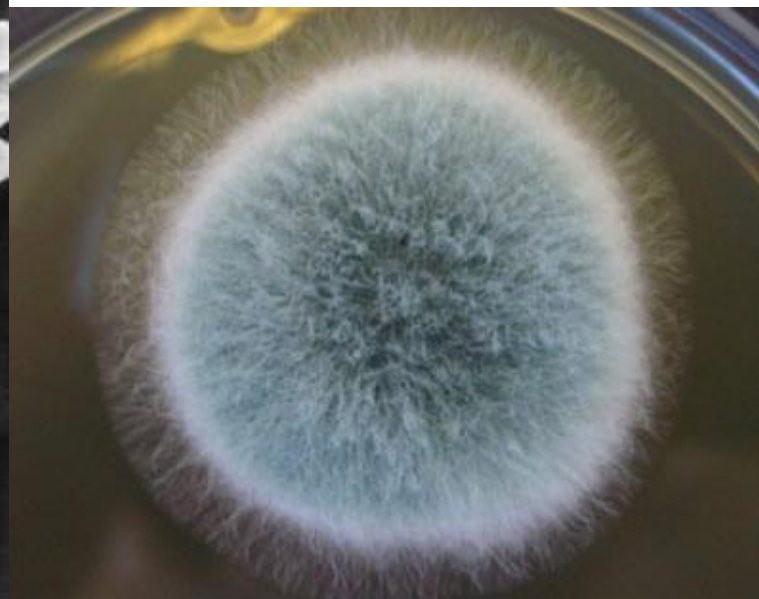
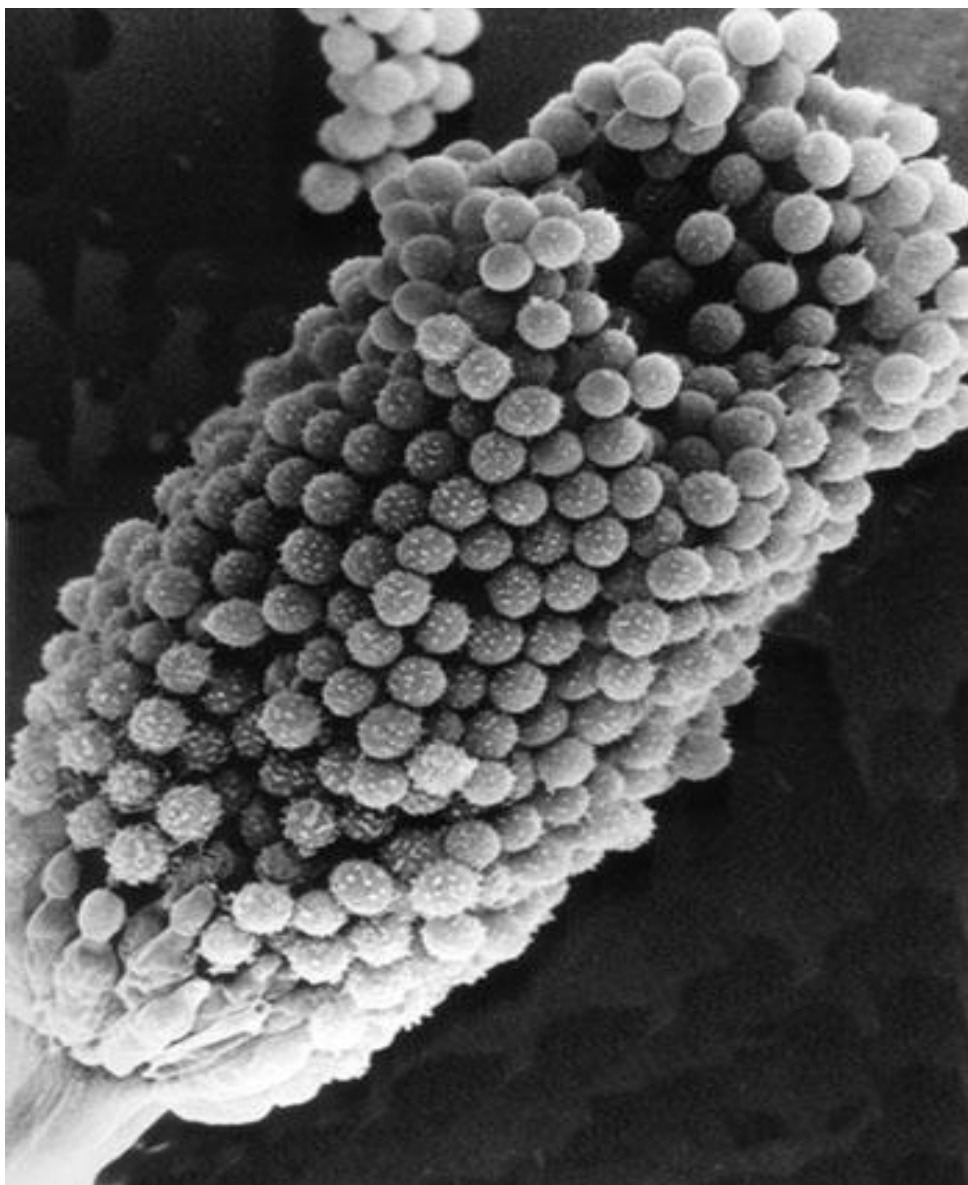
A.fumigatus



A.flavus



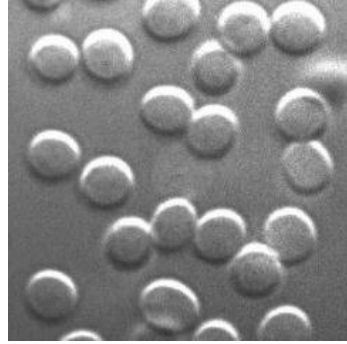
A.niger



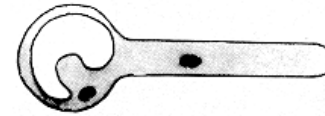
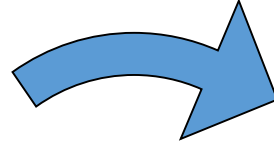
Aspergillus fumigatus

Cabeza conidial

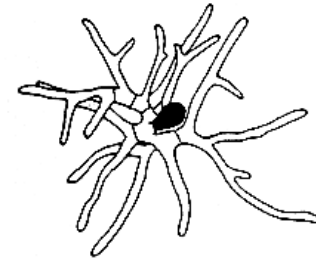
Aspergillus: Ciclo de vida



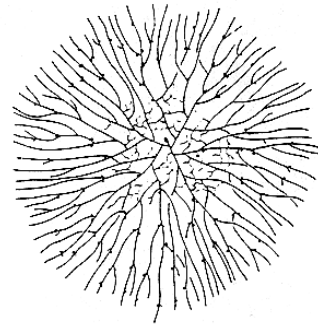
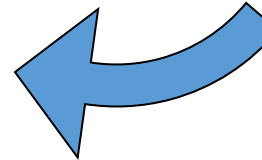
Conidias inhaladas



Germinación



**Elongación de la hifa
(filamento) y
ramificación**



**Masa de hifas (fase
estacionaria)**



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**

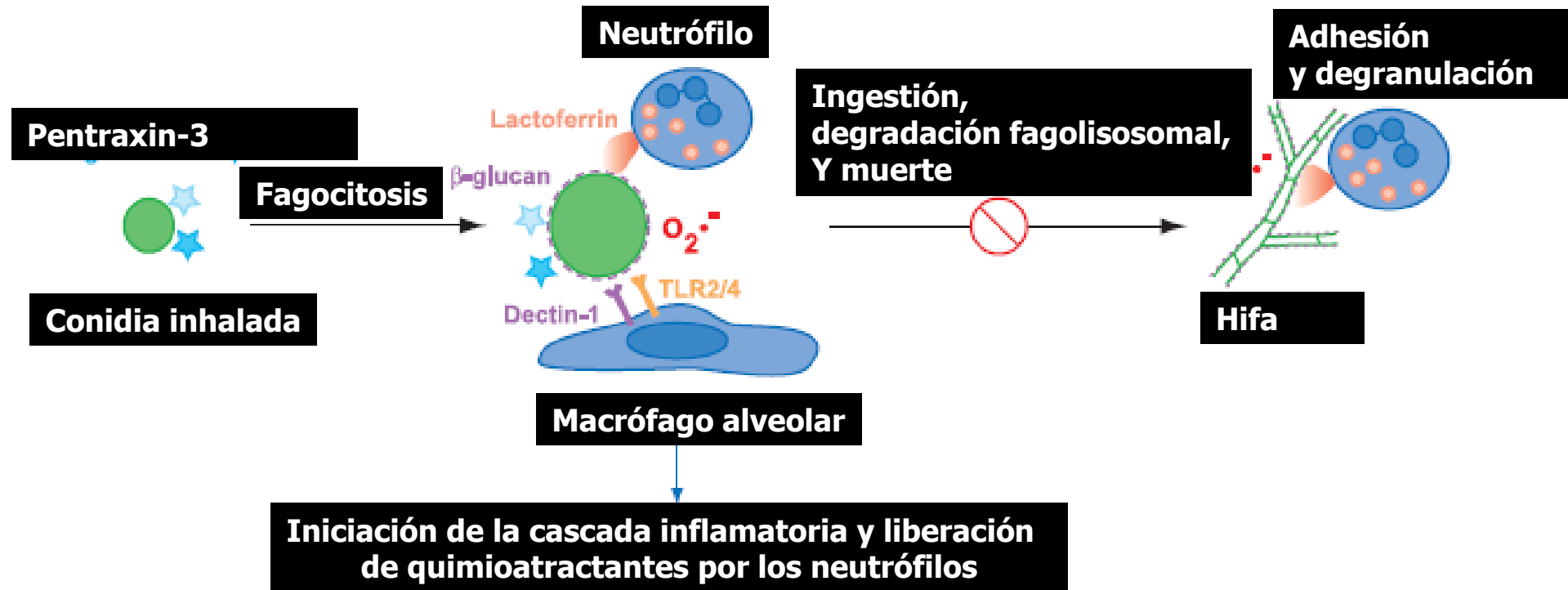
Fisiopatogenia

- **Vía de ingreso:** inhalatoria

RESPUESTA INMUNE

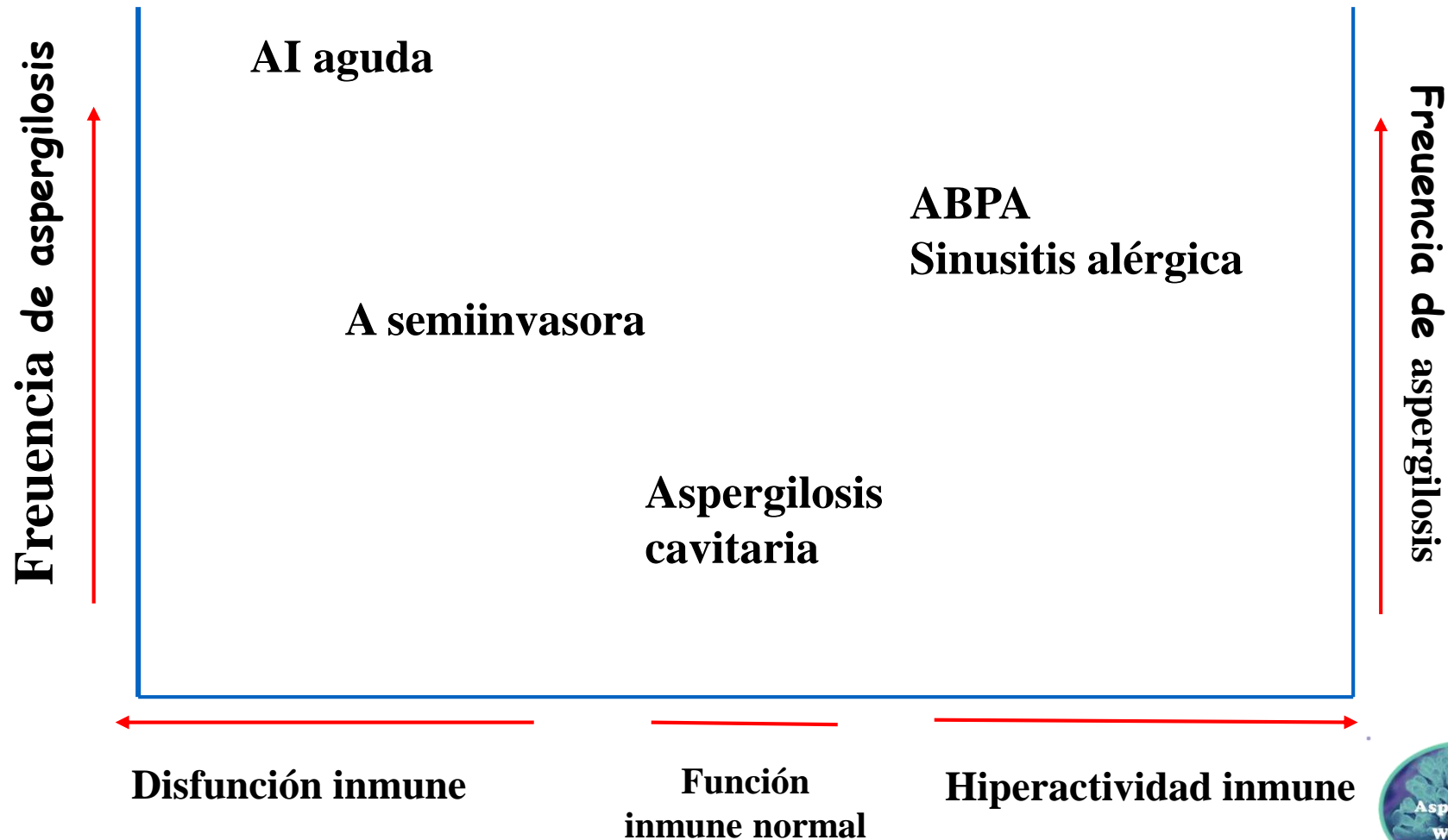
- **Barreras anatómicas:** Cilas y surfactante
- **Factores humorales:** Prot. C Reactiva y fibrinógeno
- **Inmunidad celular:** macrófagos y neutrófilos. Activación de linfocitos CD4 TH1 y TH2.

RESPUESTA INNATA



Interacción de *Aspergillus* con el huésped

Una interacción microbio-huésped única:



Formas clínicas: factores predisponentes

Exposición a esporos de

Aspergillus

Invasora

Alteración fagocitosis

Neutropenia (quimioterapia,
enf. oncohematológicas)

Trasplante

Glucocorticoides

Citomegalovirus

Enf. Injerto contra huésped

Semiinvasora

EPOC

Alcoholismo

Diabetes

Corticoides

Enf. Granulomatosa Crónica

Por Hipersensibilidad

Asma: Individuos

atópicos

Pacientes asmáticos.

Intracavitaria

Cavidades preformadas
(Tuberculosis,
Sarcoidosis,
bronquiectasias
senos paranasales)

Huéspedes susceptibles de sufrir aspergilosis

**Por mec de
hipersensibilidad**

Asma aspergilar

Atopía

Aspergilosis

broncopulmonar alérgica

Atopicos

**Enf. Granulomatosa
crónica**

Enf. fibroquística

Por inmunodepresión

**Aspergilosis
necrotizante subaguda**

**Alcohólicos
diabéticos**

Aspergilosis invasora

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

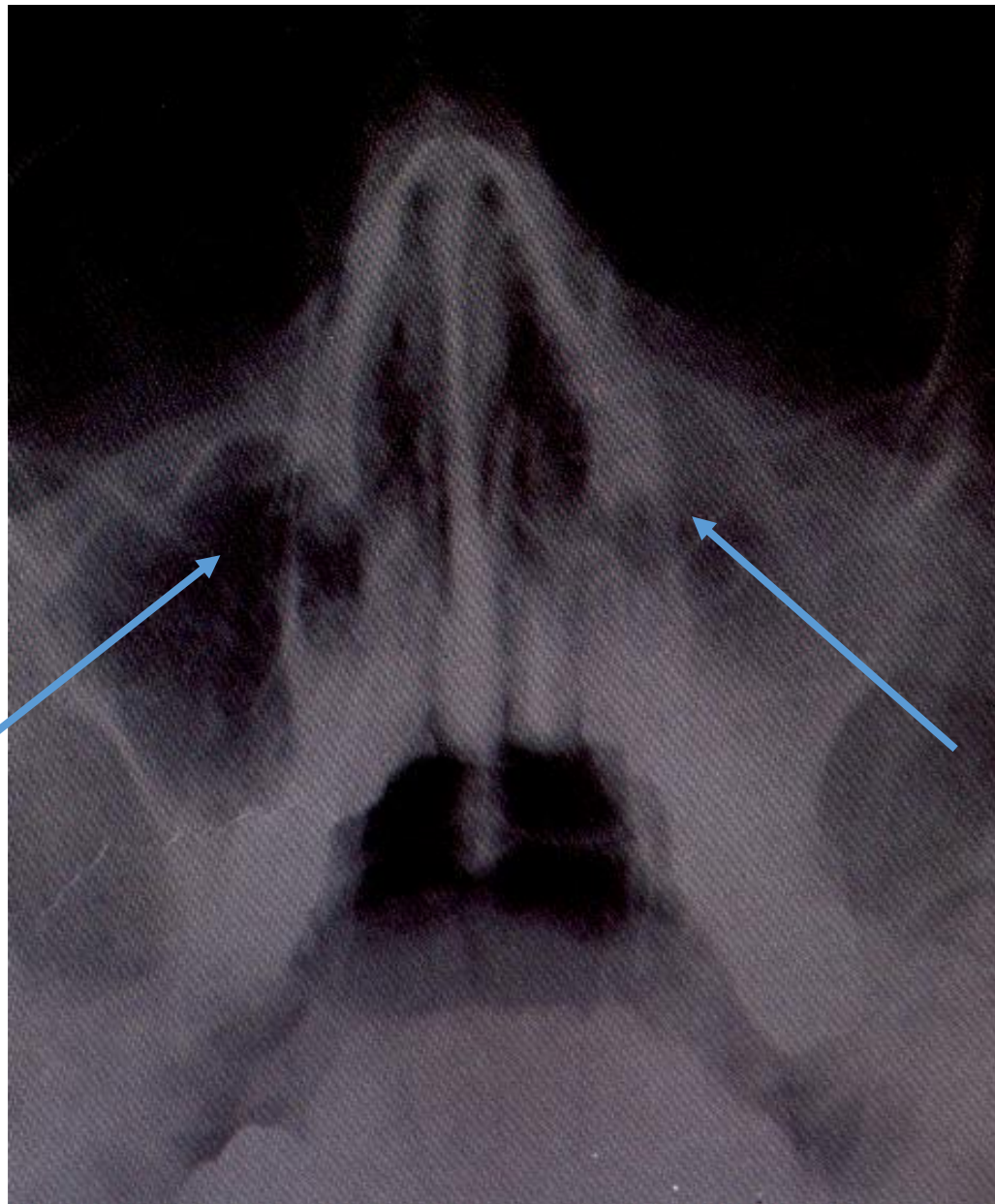
Intracavitaria

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??)**

ASPERGILOSIS ALERGICA

- **Asma aspergilar:**

Hongo + Ig E específica = degranulación de los mastocitos

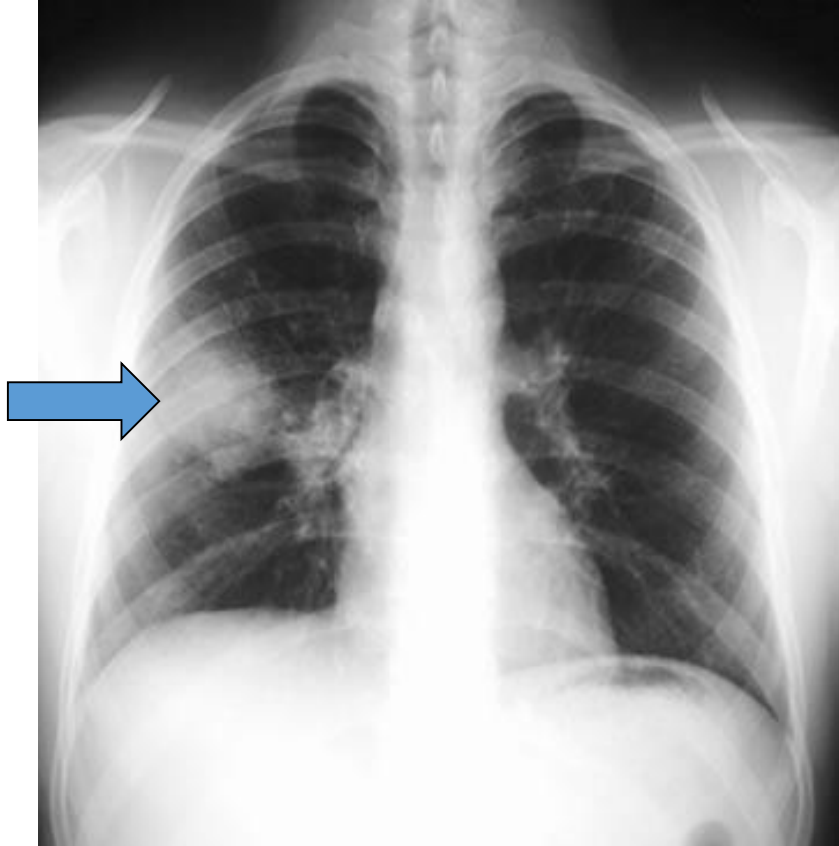
- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA):**

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

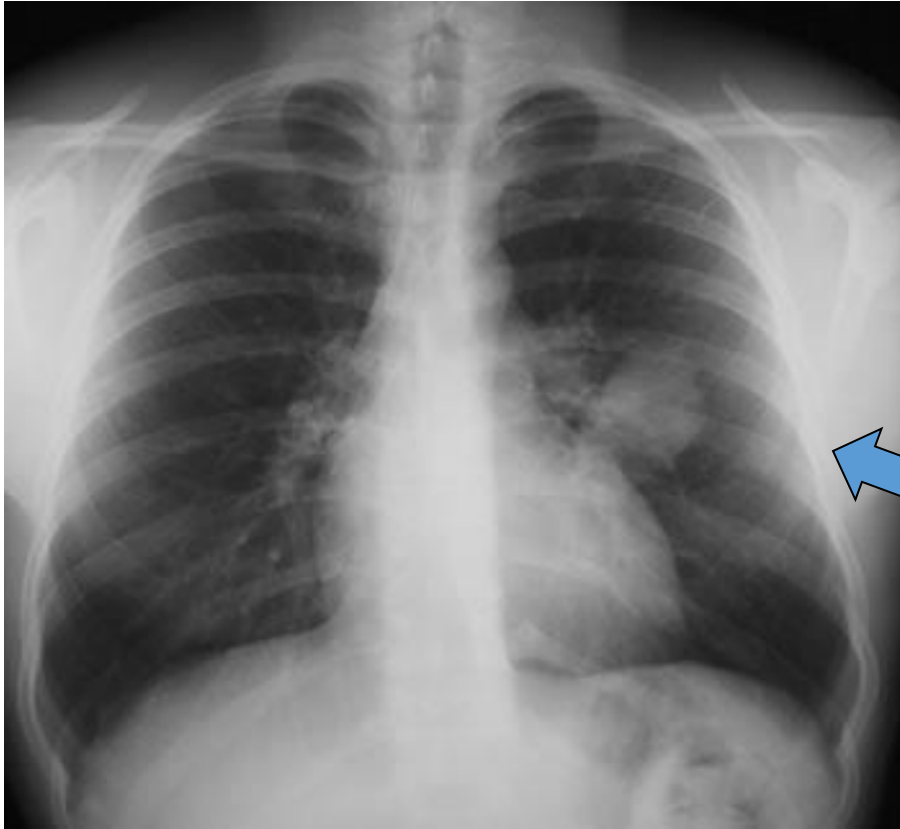
Aspergillus fumigatus crece, se adhiere y libera enzimas en la mucosa del tracto respiratorio.

ABPA

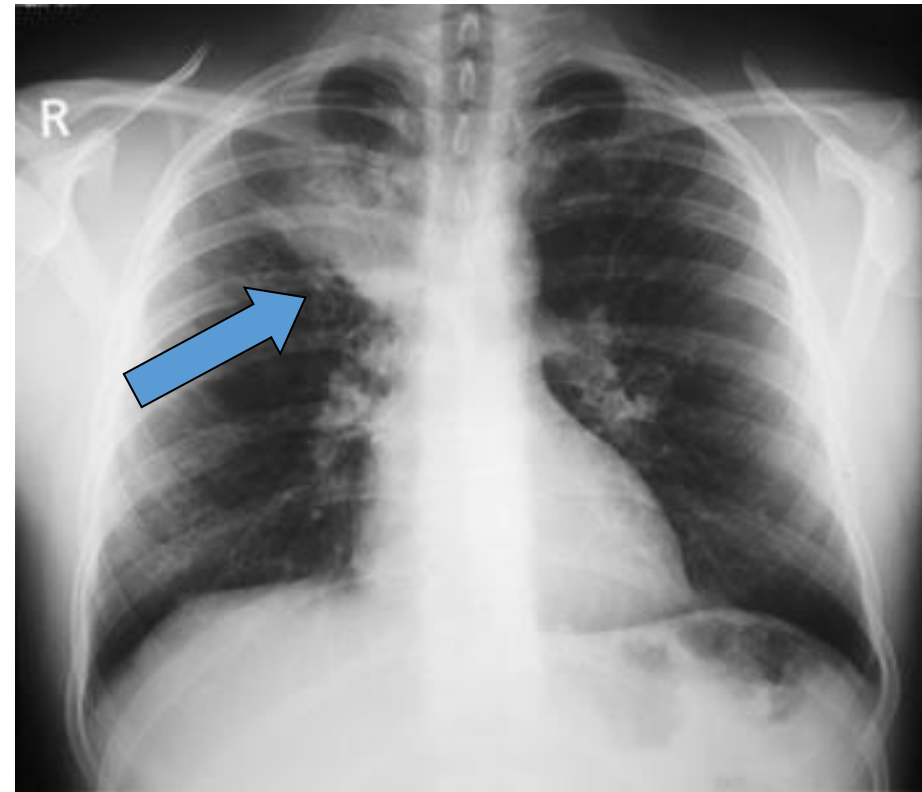
Imágenes del mismo paciente que cambian de localización



ABPA

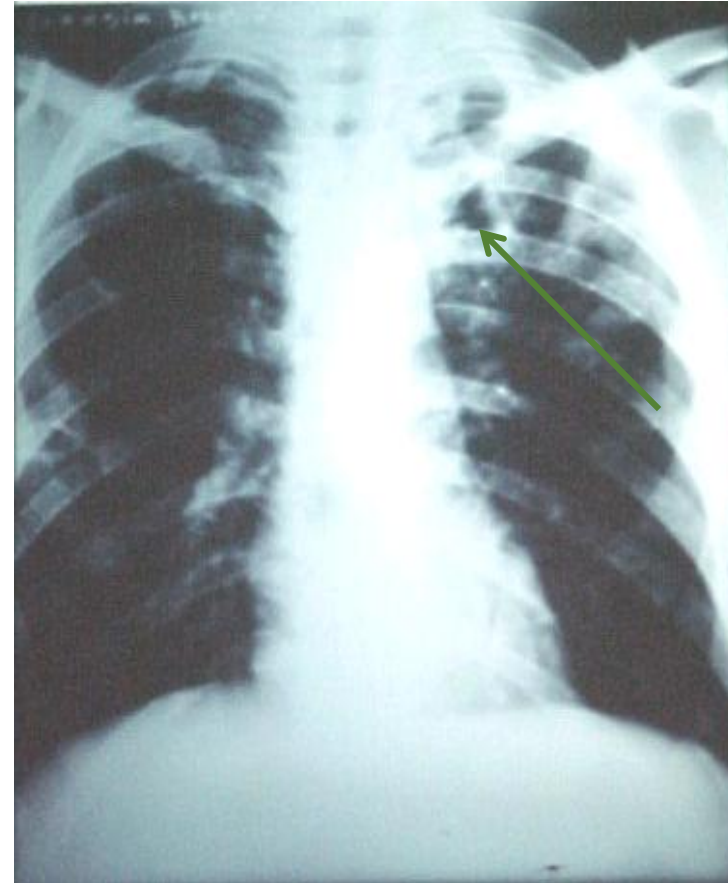


**Lesiones radiológicas
migratrices.**

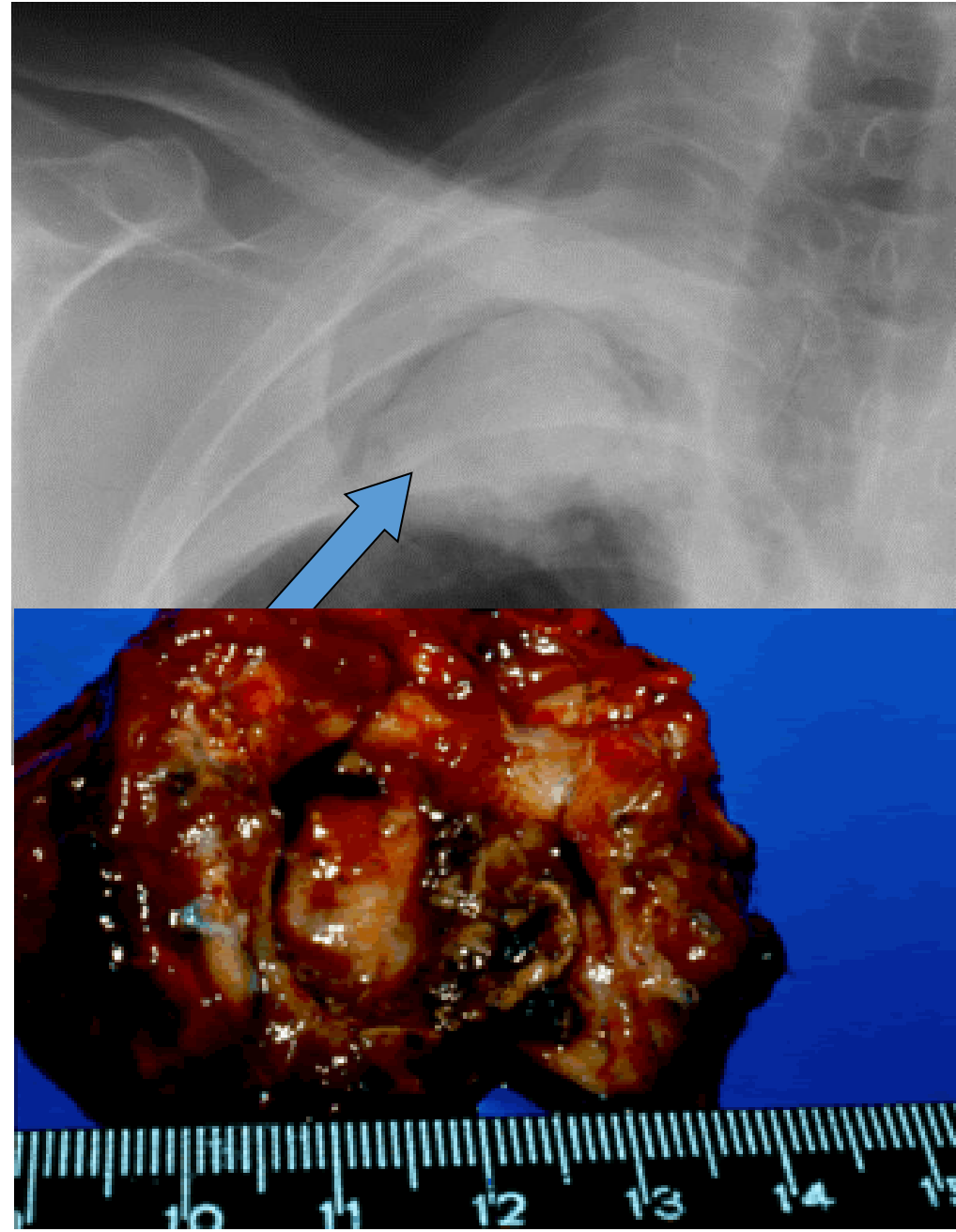
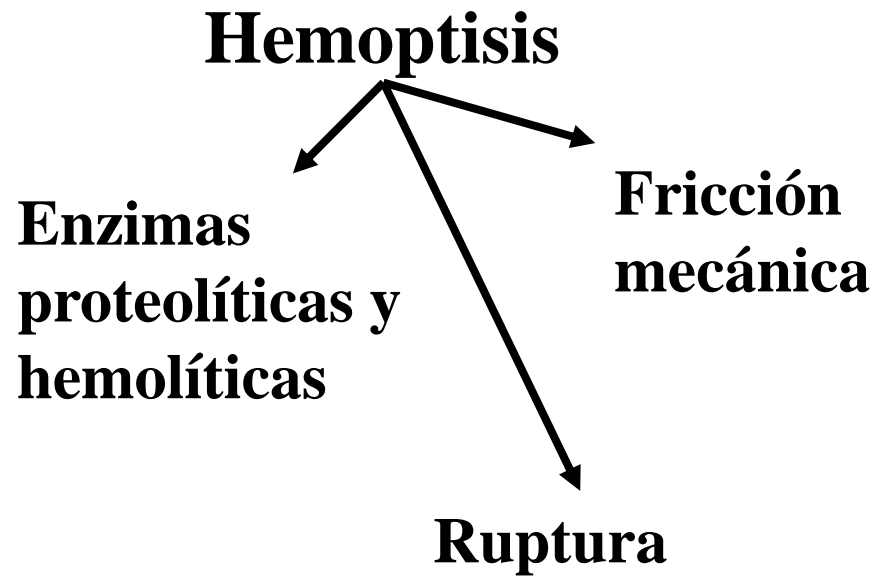


Aspergilosis intracavitarias

- 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

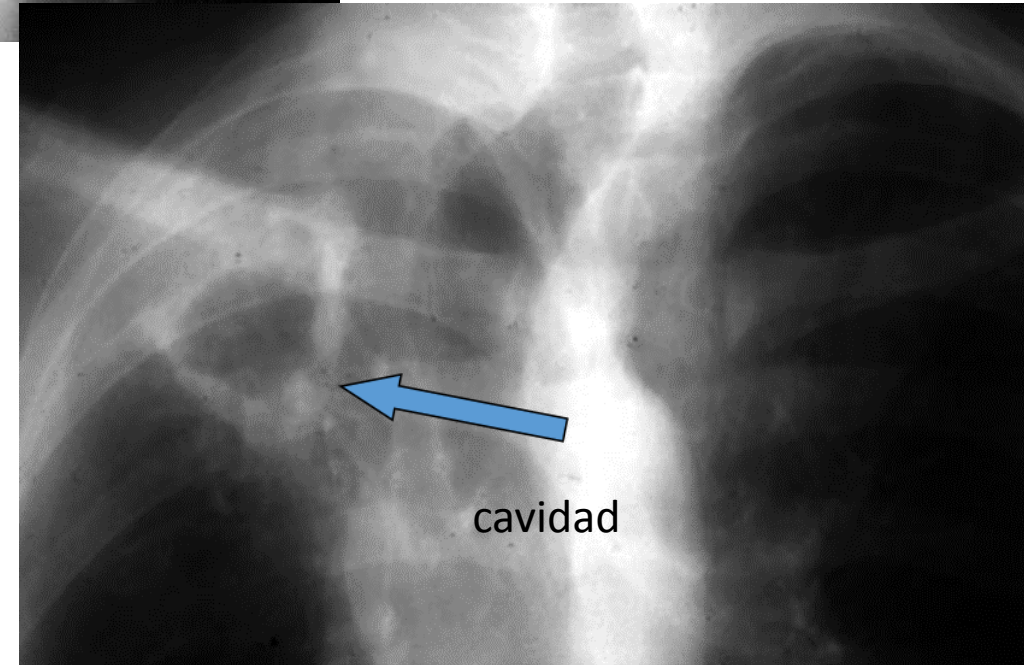
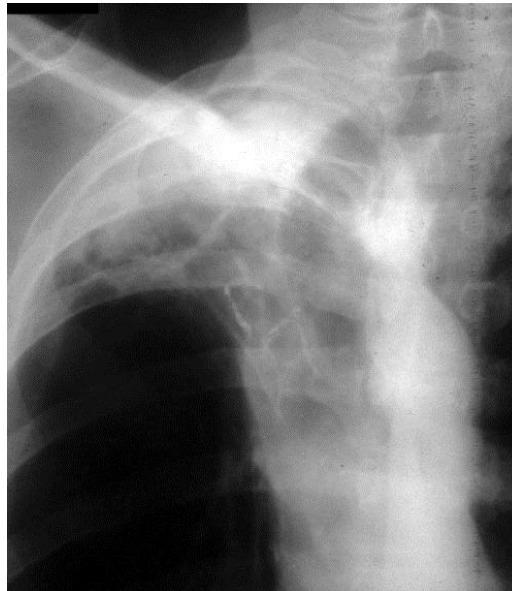
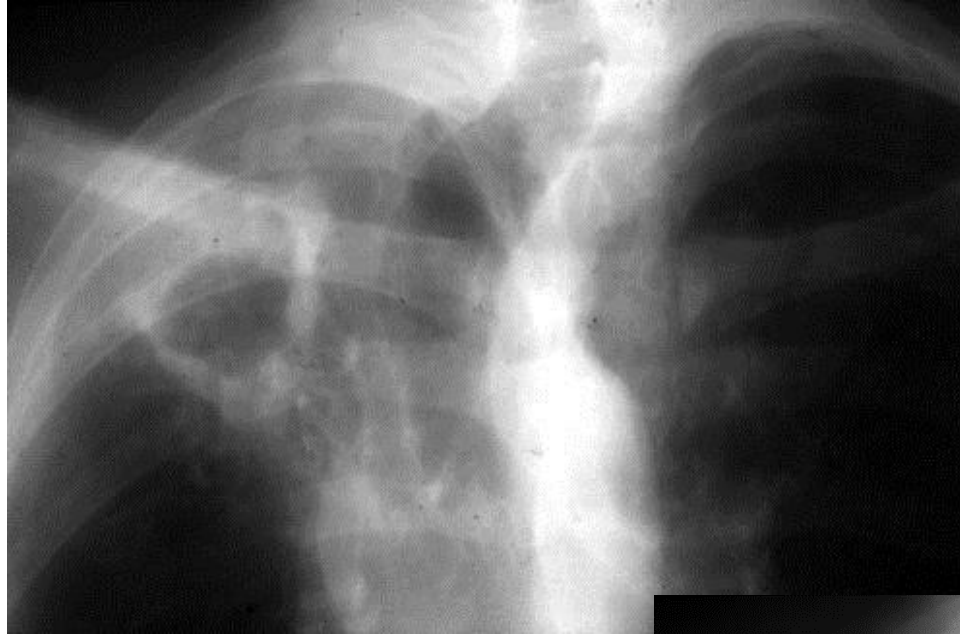


ASPERGILOSIS INTRACAVITARIA



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



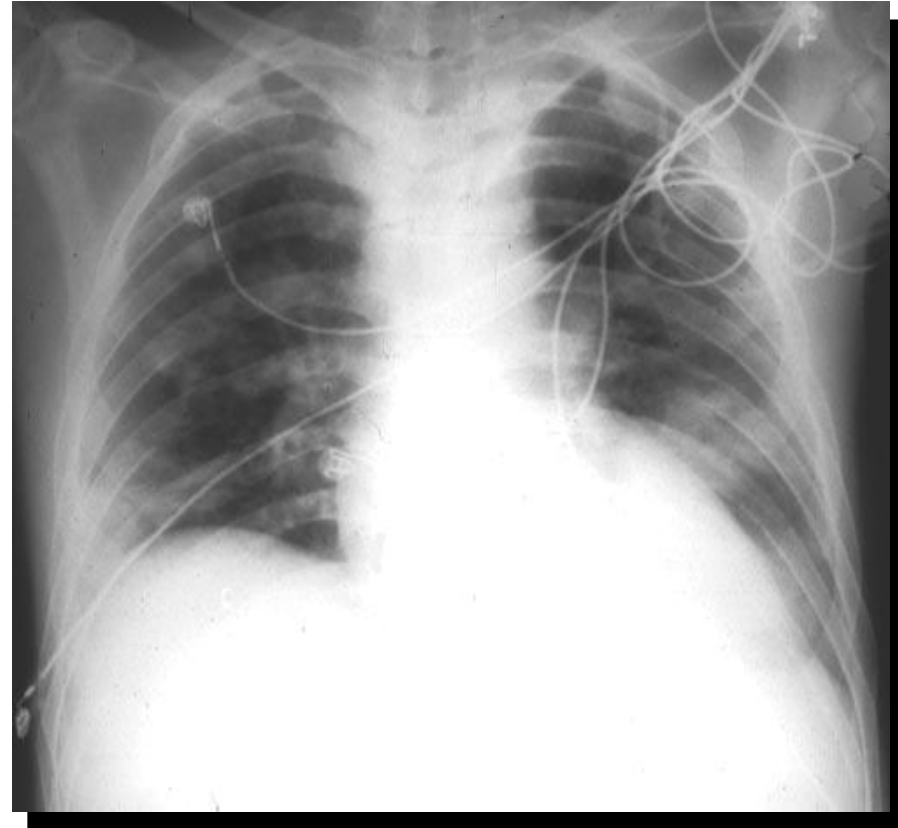
Aspergilosis invasora

Factores predisponentes

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

Aspergilosis invasora

- Las alteraciones cuali-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)

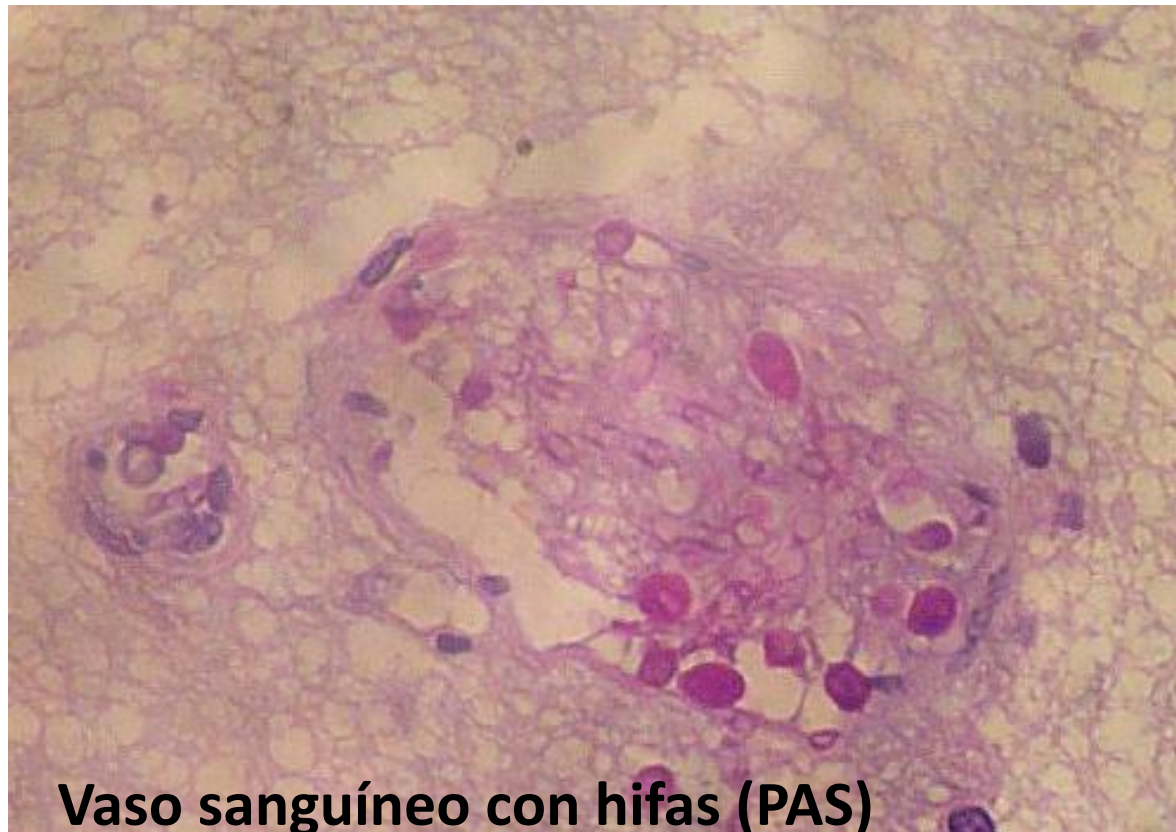
Defectos de la fagocitosis

Tropismo por los vasos sanguíneos

Invasión → Trombosis → Infarto → Necrosis

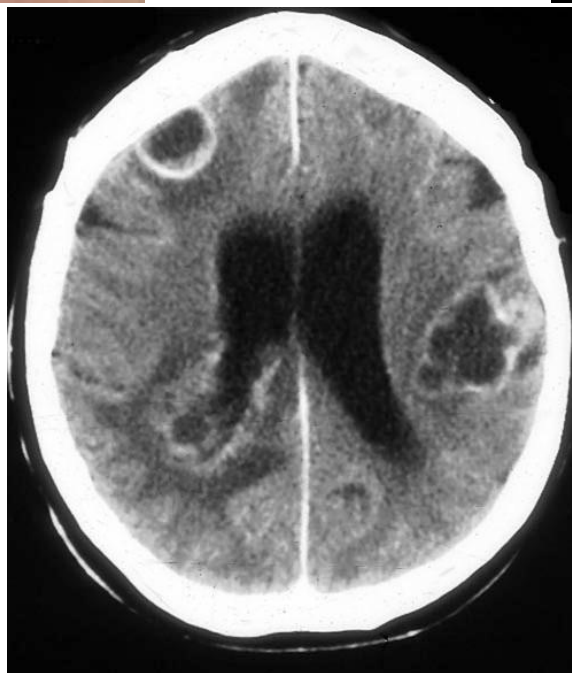
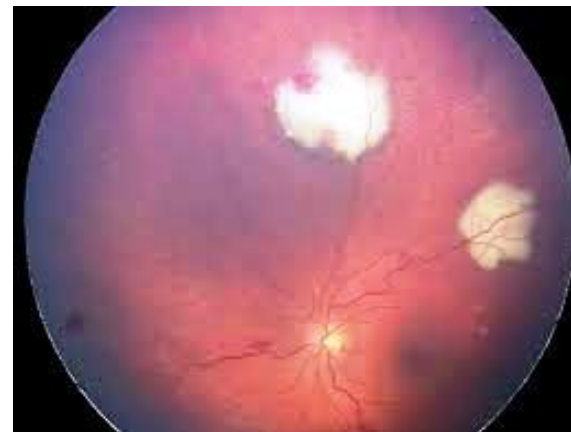
**Diseminación
hematógica**

Tromboembolias

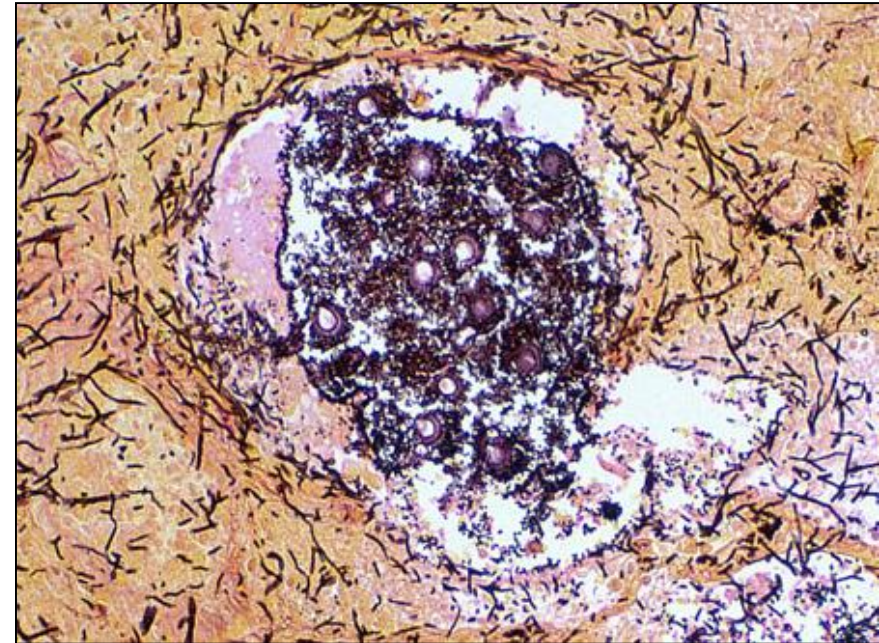
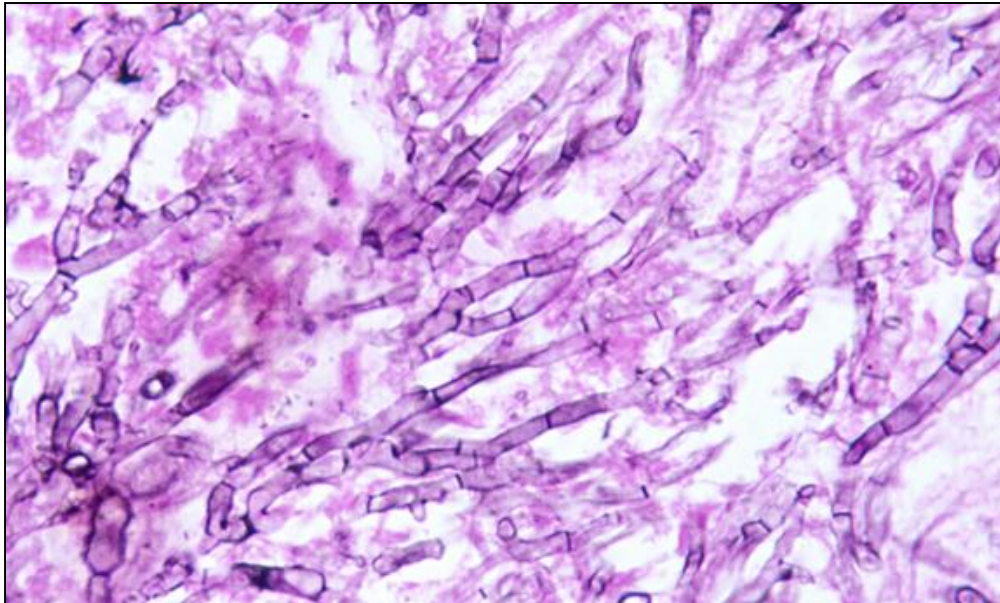
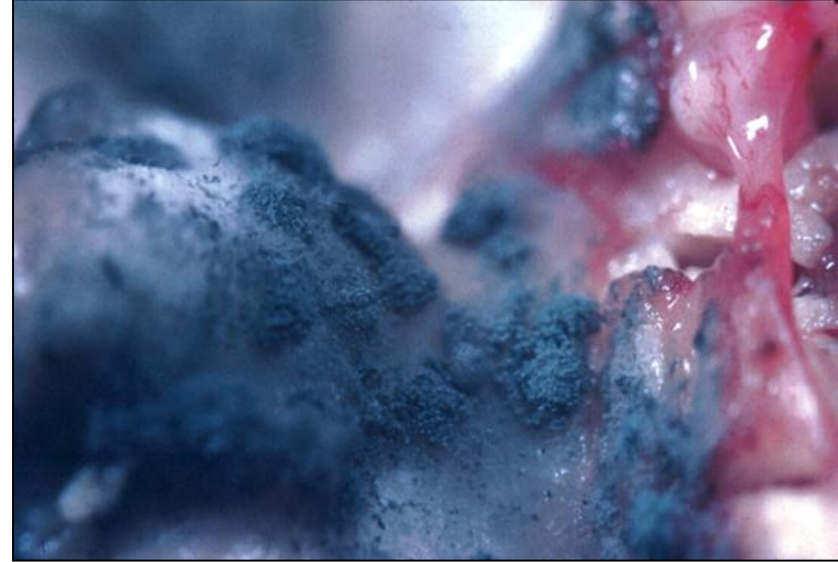
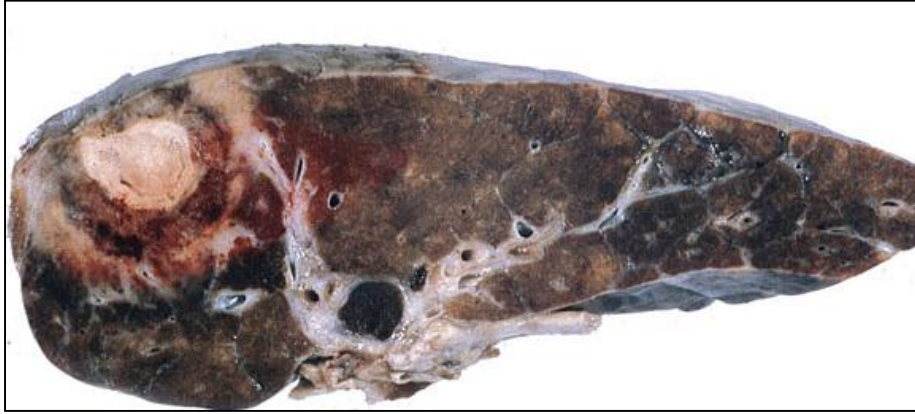


Vaso sanguíneo con hifas (PAS)

Aspergilosis 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

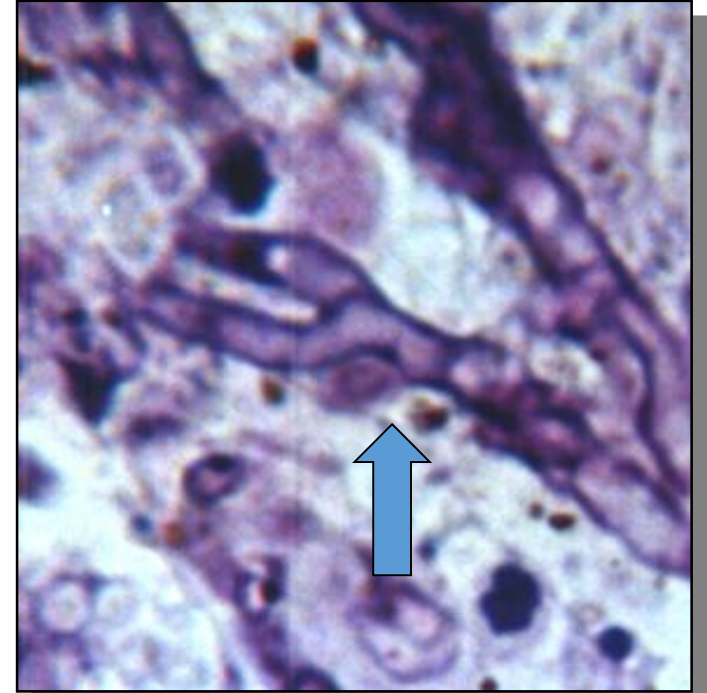
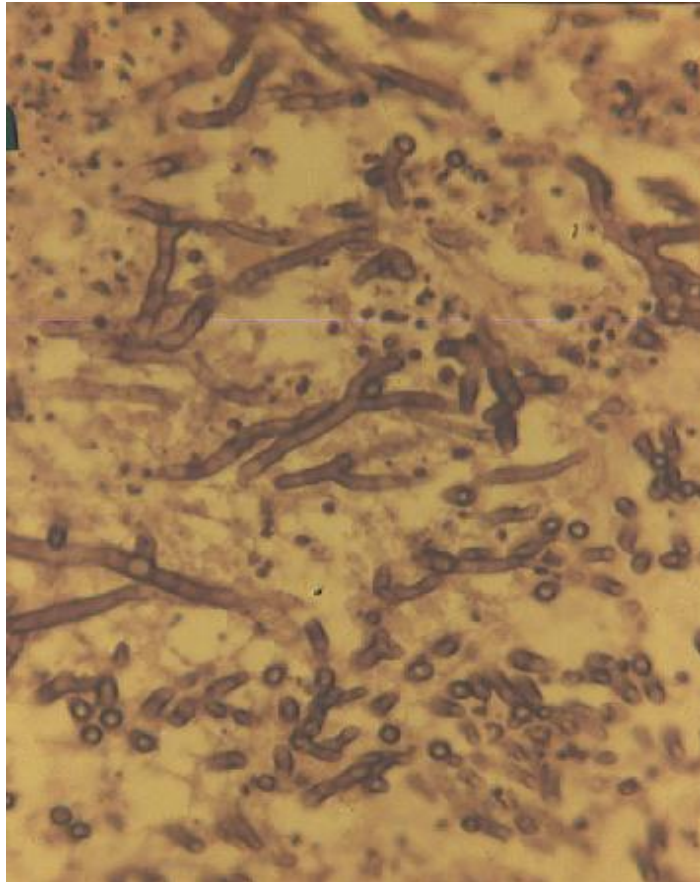
METODOS DE DIAGNOSTICO ANTE LA SOSPECHA DE APIA

- 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

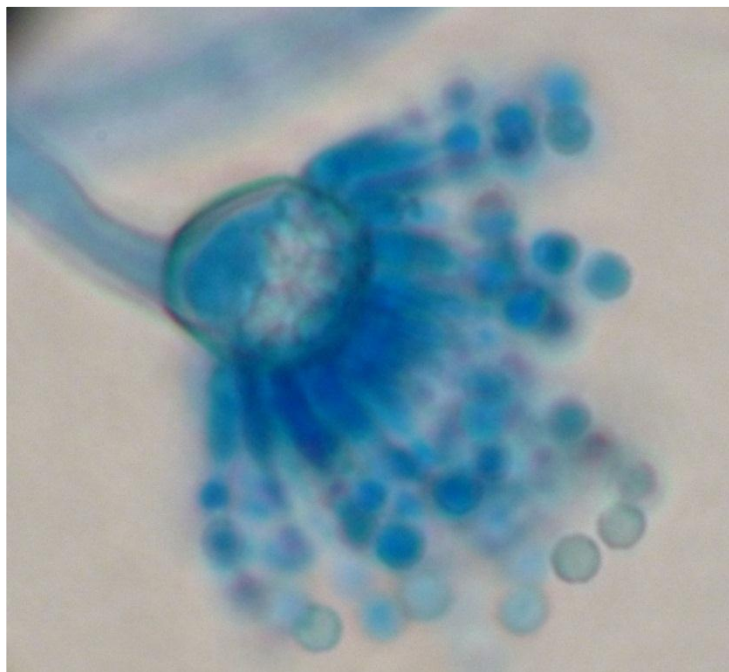
- Evolución rápida, grave y fatal.
- Escasos signos y síntomas (incapacidad de inflammar).
- Imposibilidad de obtener biopsias.
- Escaso rendimiento del lavado broncoalveolar.
- Imposibilidad de producir anticuerpos.
- Posible confusión con otros hongos filamentosos en el estudio histopatológico.
- Alto 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

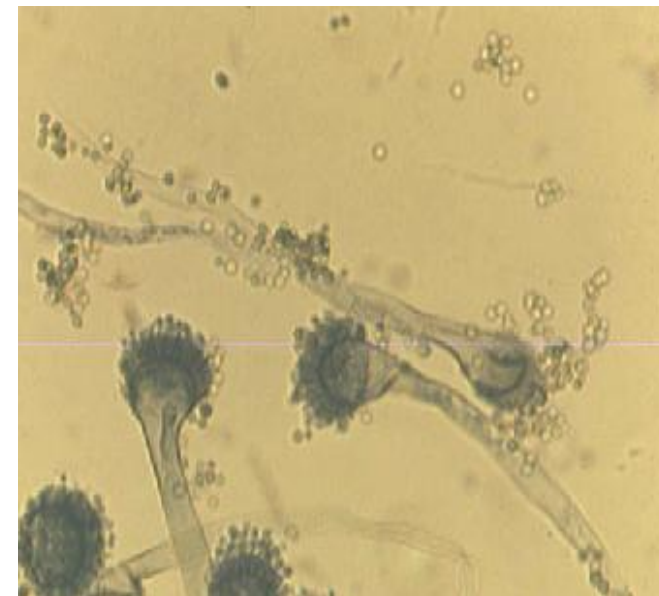
Cultivo



BAL

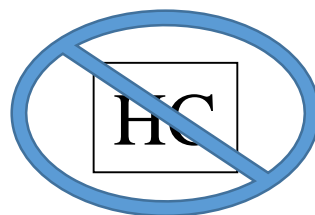
S 50%
inmunocomprometidos

S 70%
inmunocompetentes

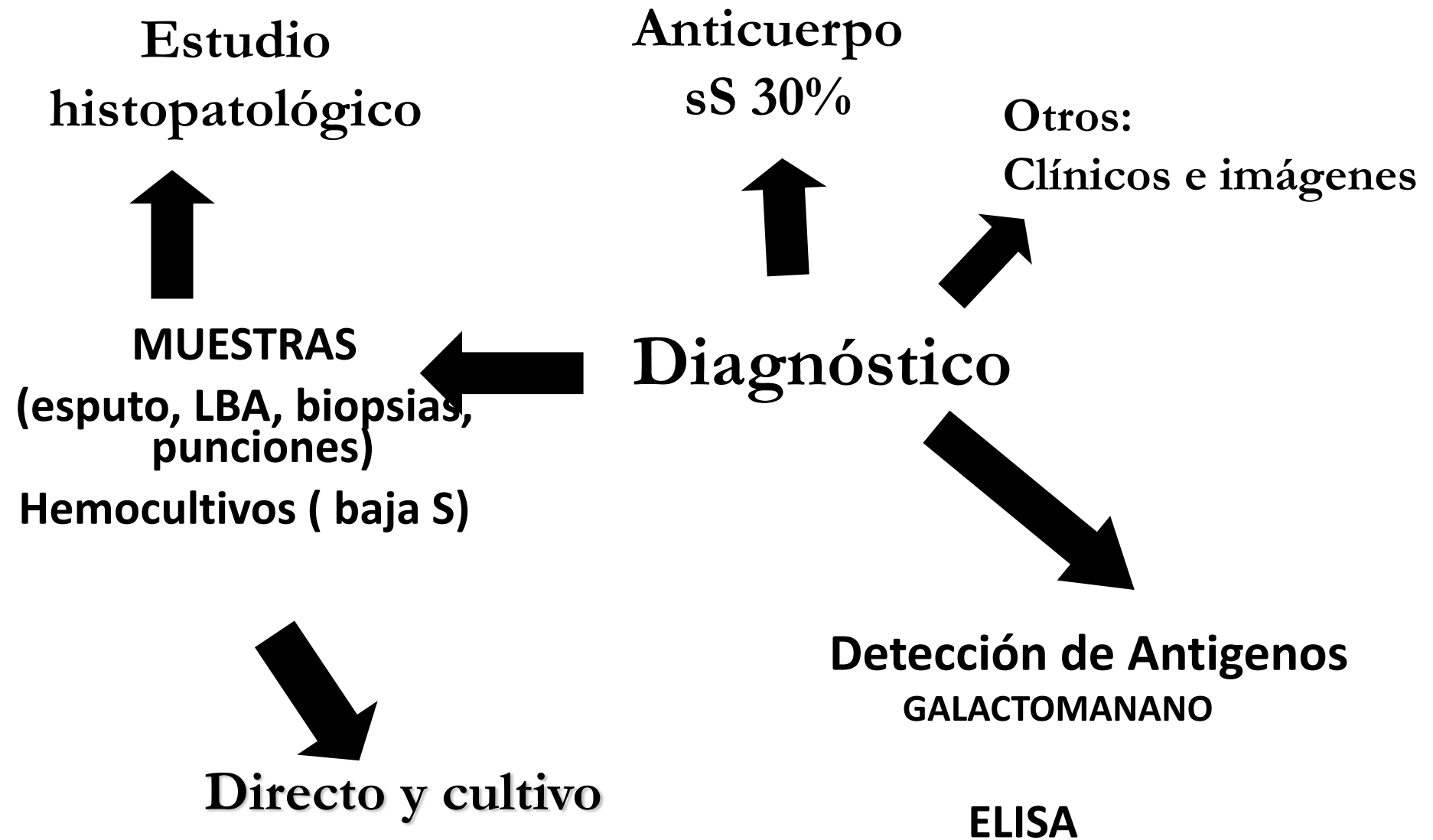


ESPUTO
Sensibilidad

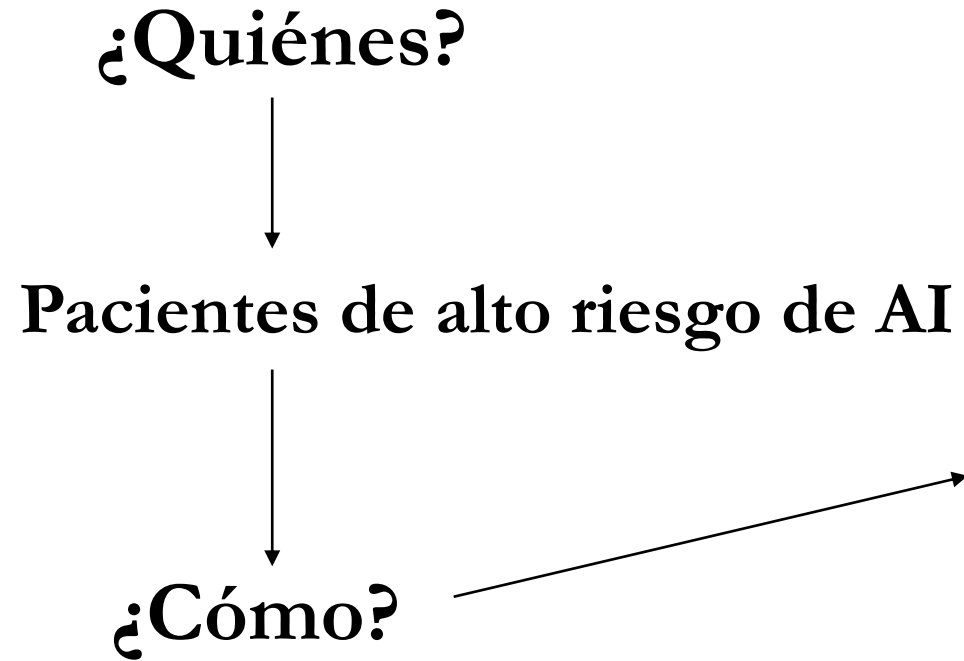
50 a 68% ALTO RIESGO
8 a 28% BAJO RIESGO



Aspergilosis invasora (AI)



Prevención



Evitar la exposición:

Alimentos

Fomites

Aire:

- **Filtros HEPA**

- **Flujo Laminar**

- **Presión +**

- **Recambio > 12/hora**

NO construcciones

Cigomicosis o Mucormicosis

Hongo filamentoso cenocítico
anemófilo

AGENTES ETIOLÓGICOS

Subphylum Mucoromycotina

Mucorales:

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

Otros: *Syncephalastrum*, *Cunninghamella*,
Mortierella.

Cigomicosis

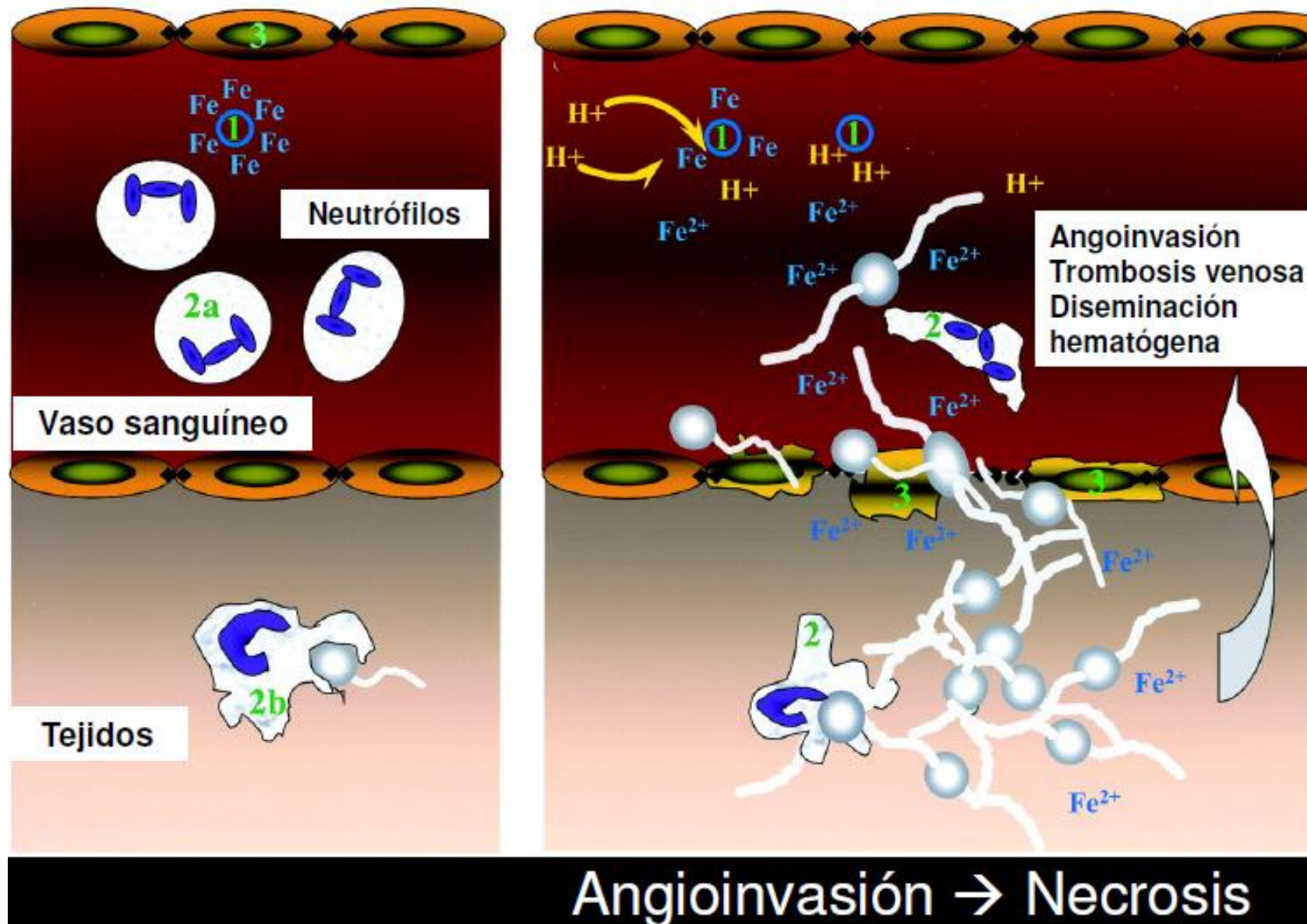
- Cigomicosis: enfermedad oportunista rara.
- Comprende 2 órdenes: Mucorales y Entomophthorales.
- Cigomicetos :
 - Saprófitos de la tierra
 - Desechos vegetales
 - Biota anemófila:
 - Contaminan acondicionados, filtros, sistemas de ventilación.
 - Fitopatógenos: Contaminantes alimentos (carnes, pan,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



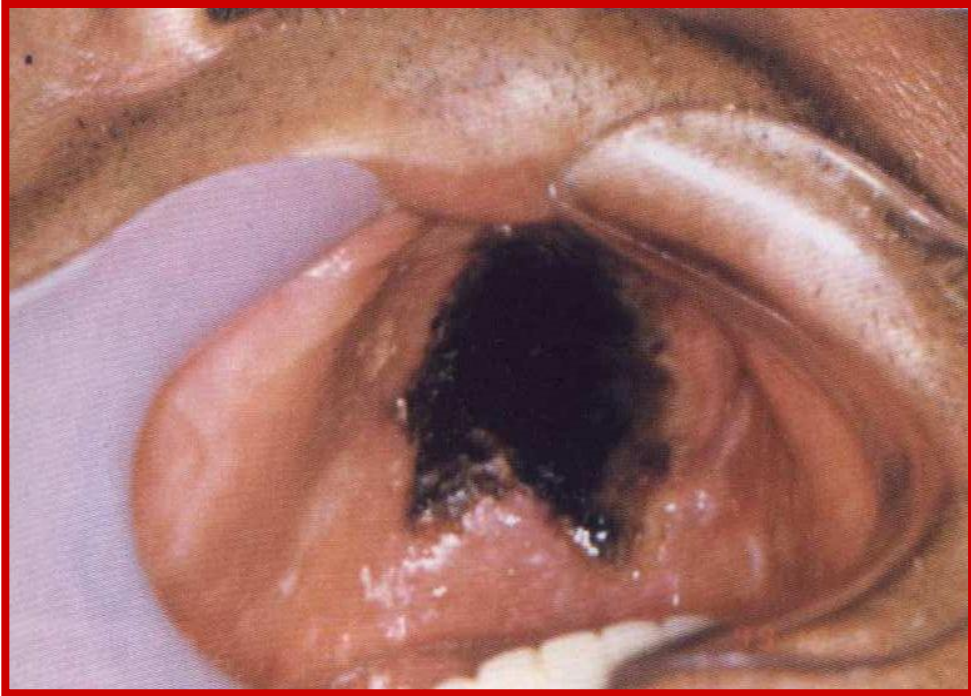
Cutánea



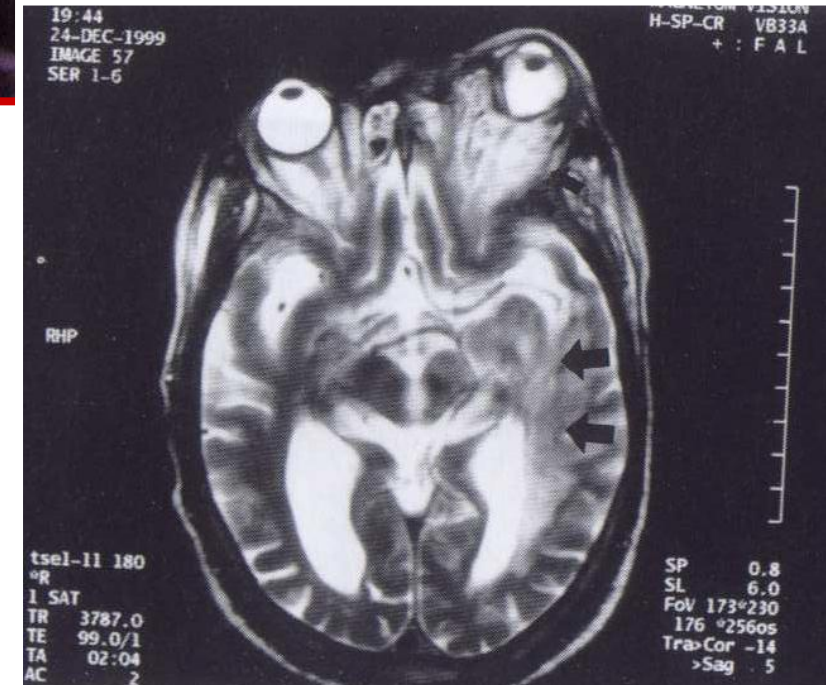
**Perforación
de paladar**



FORMAS CLÍNICAS

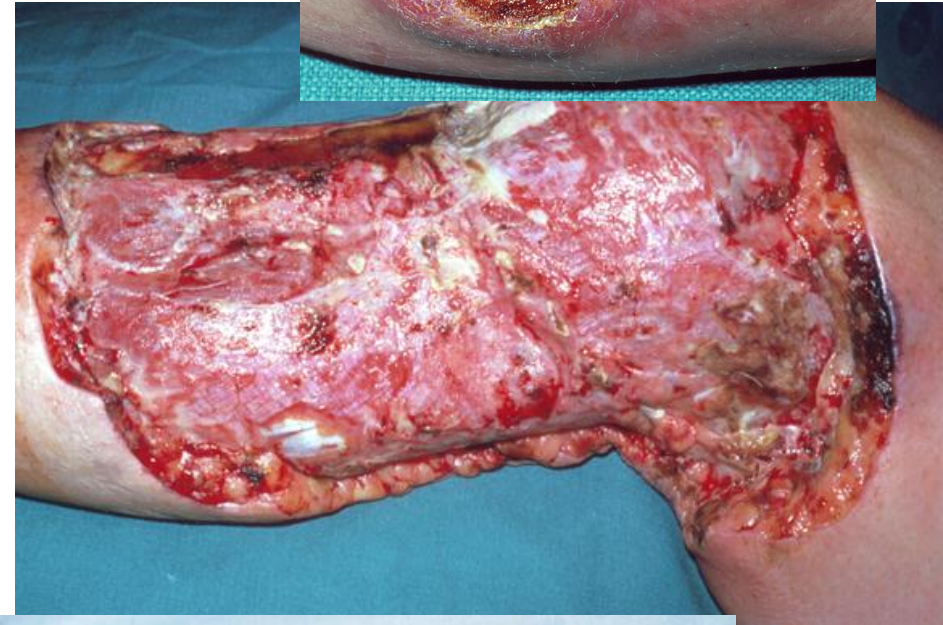


Rino-sinuso-orbito-cerebral



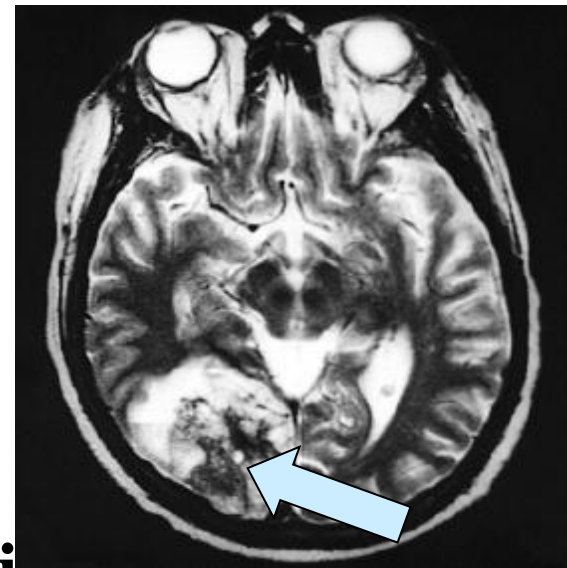
Cigomicosis cutánea

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



Cigomicosis diseminada.

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



Diagnóstico Micológico



```
graph TD; A[Diagnóstico Micológico] --> B[Métodos Directos]; A --> C[Indirecto]; B --> D[Exámen microscópico]; B --> E[Cultivo]; C --> F[Deteccion de Ag y A.N.]; D --> G[Fresco<br/>Coloraciones<br/>Histopatología];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a box labeled 'Diagnóstico Micológico'. A vertical line descends from this box and splits into two horizontal lines, leading to two boxes: 'Métodos Directos' on the left and 'Indirecto' on the right. From 'Métodos Directos', a vertical line descends and splits into two horizontal lines, leading to 'Exámen microscópico' and 'Cultivo'. From 'Exámen microscópico', a vertical line descends to a box containing 'Fresco', 'Coloraciones', and 'Histopatología'. From 'Indirecto', a vertical line descends to a box labeled 'Deteccion de Ag y A.N.'. A large 'X' is drawn over the 'Indirecto' branch and its sub-branch.

Métodos
Directos

~~Indirecto~~

Exámen microscópico

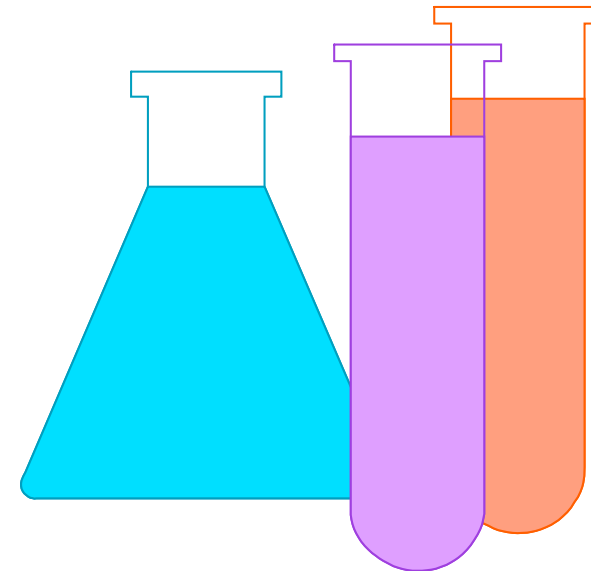
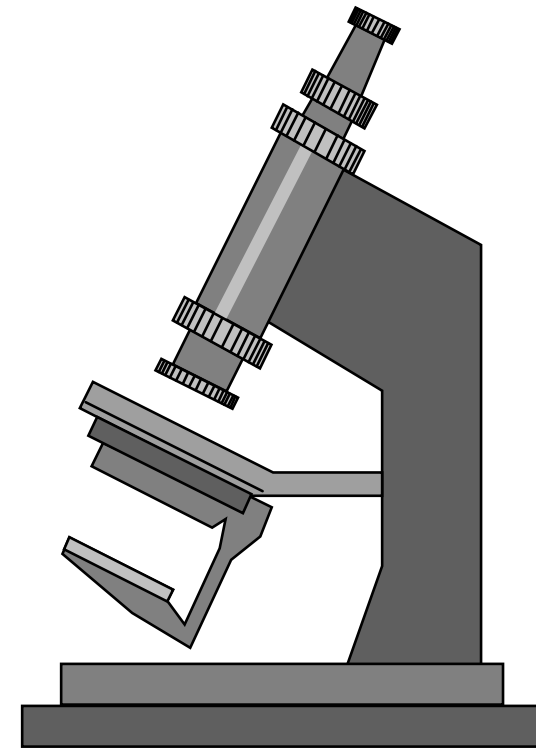
Cultivo

~~Deteccion de Ag
y A.N.~~

Fresco
Coloraciones
Histopatología

Diagnóstico

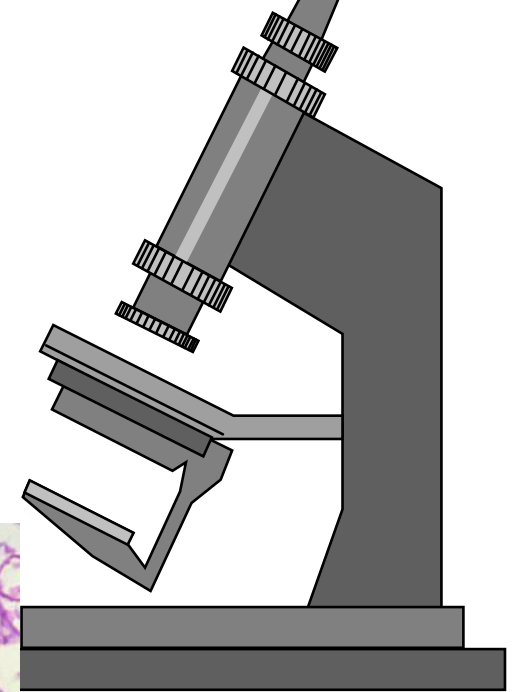
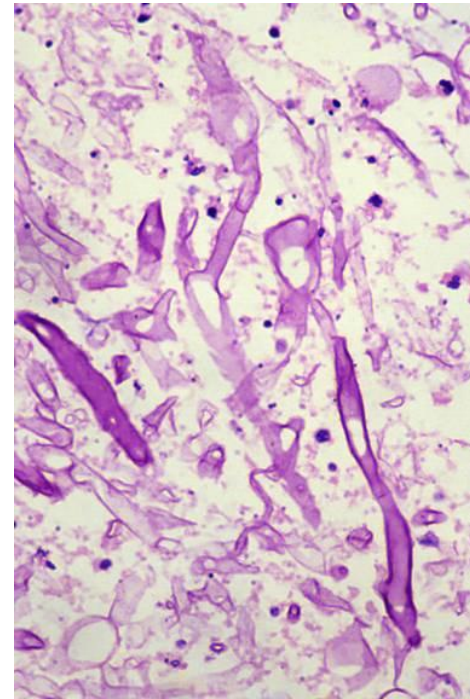
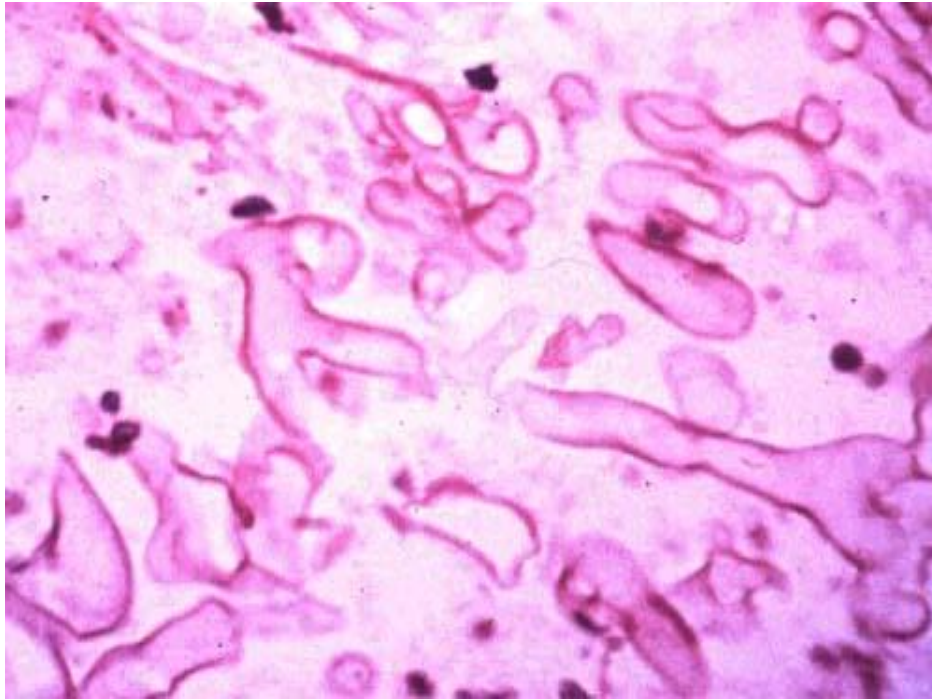
- **Examen microscópico directo.**
 - Fresco
 - Coloraciones
- **Cultivo**
- **Histopatología**



Muestras:

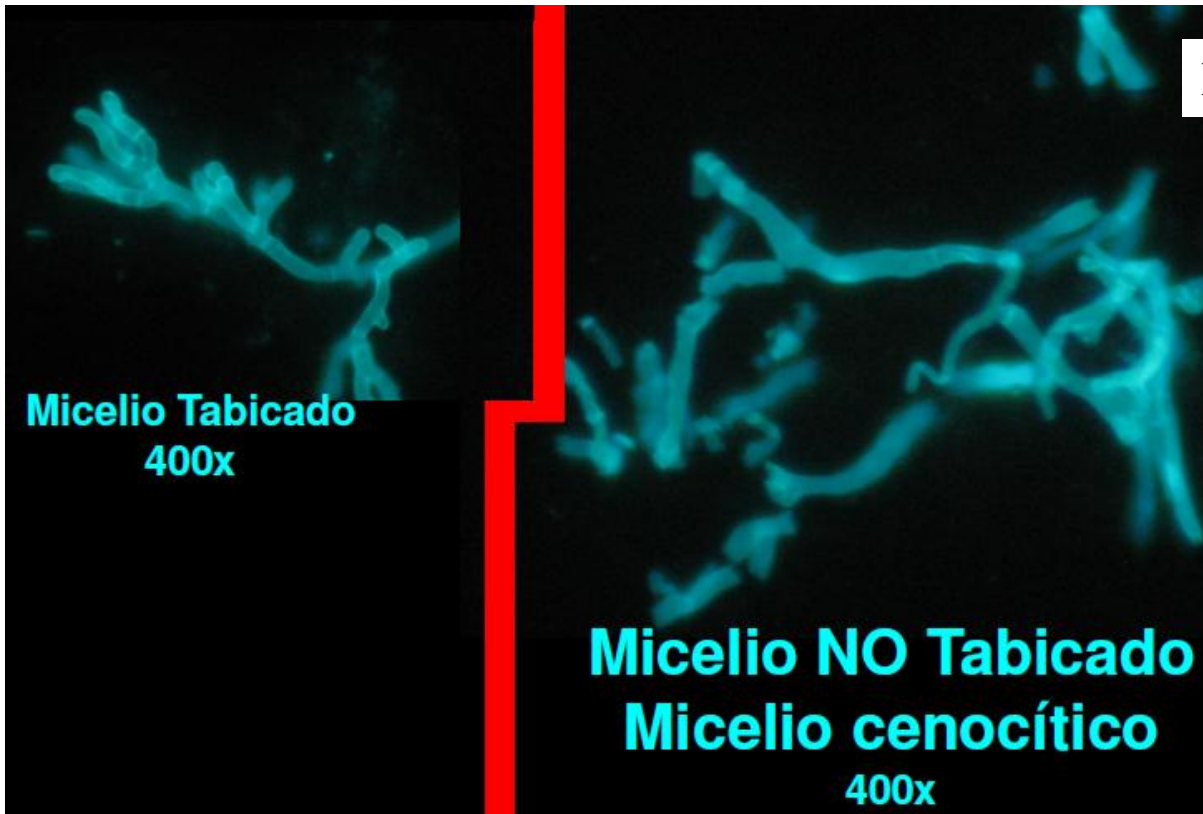
- Biopsias
- Raspado de lesiones
- Secreciones nasales

Diagnóstico

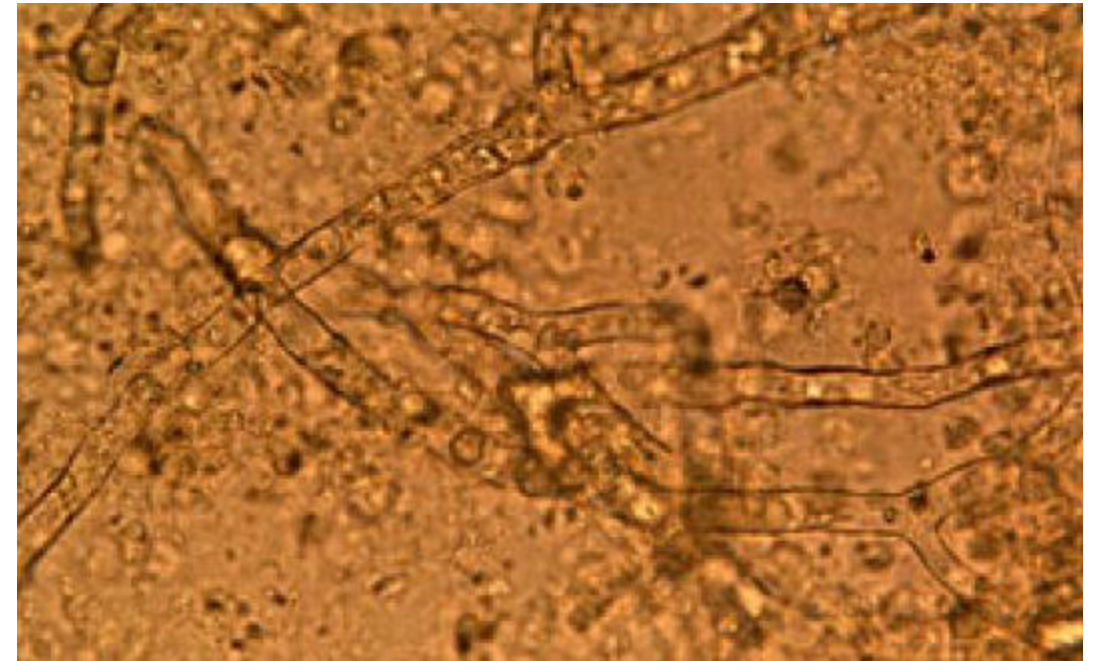


■ *Demostrar la presencia de las hifas cenocíticas hialinas invadiendo los tejidos*

Examen microscópico con fluorescencia



Examen directo de LBA



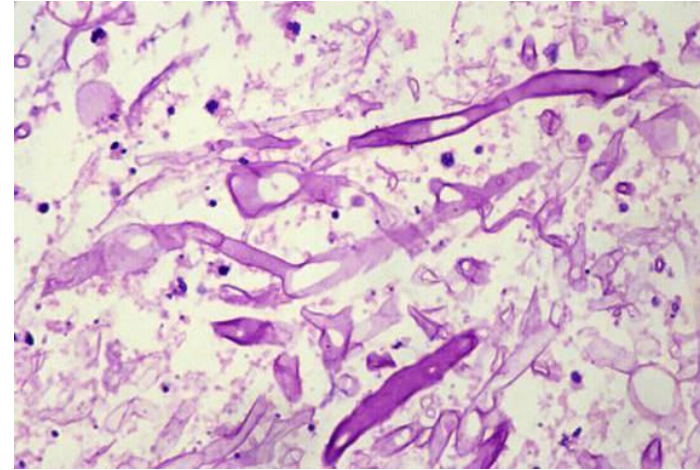
Preparado con agua destilada estéril de LBA

MUCORMICOSIS

DIAGNÓSTICO

Examen en fresco

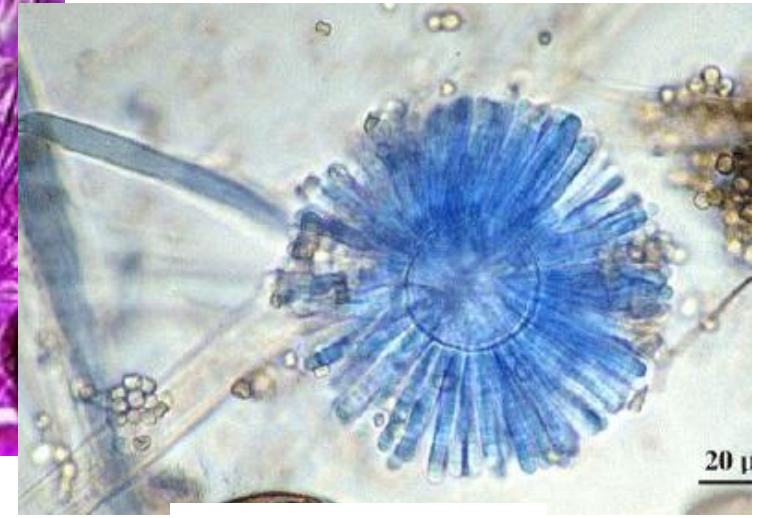
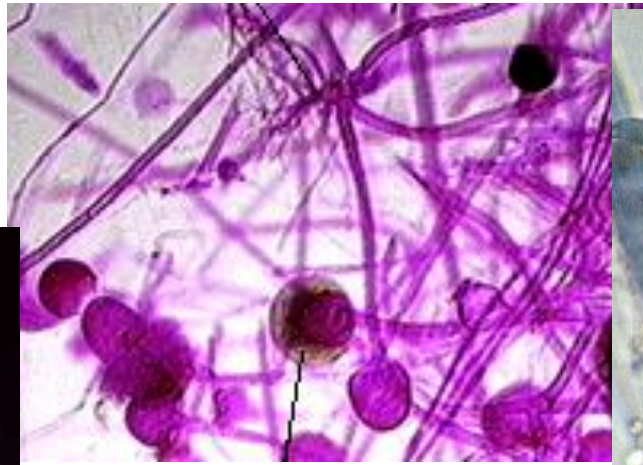
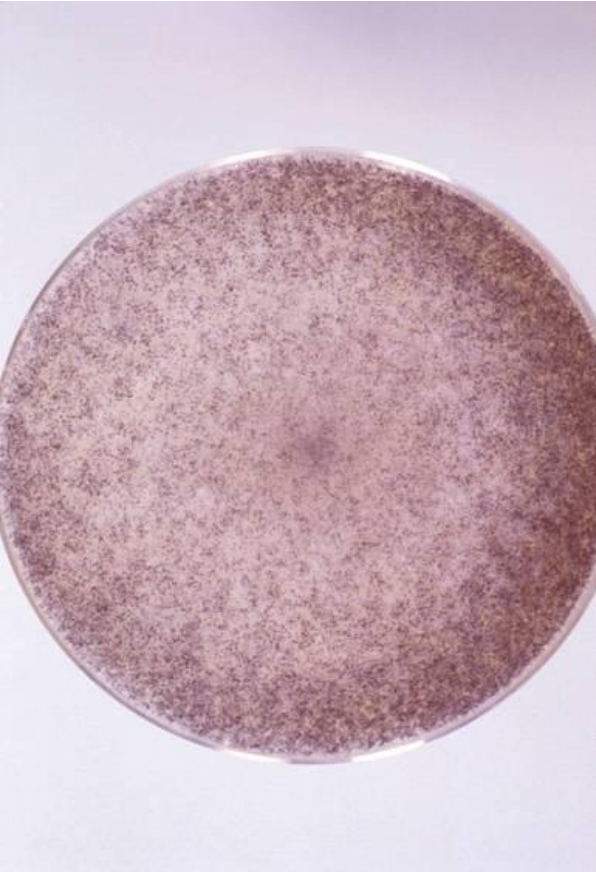
Micelio grueso, ramificado, hialino, sin tabiques (cenocítico)



Cultivos a 28º C y 37ºC



Cultivo



Syncephalastrum



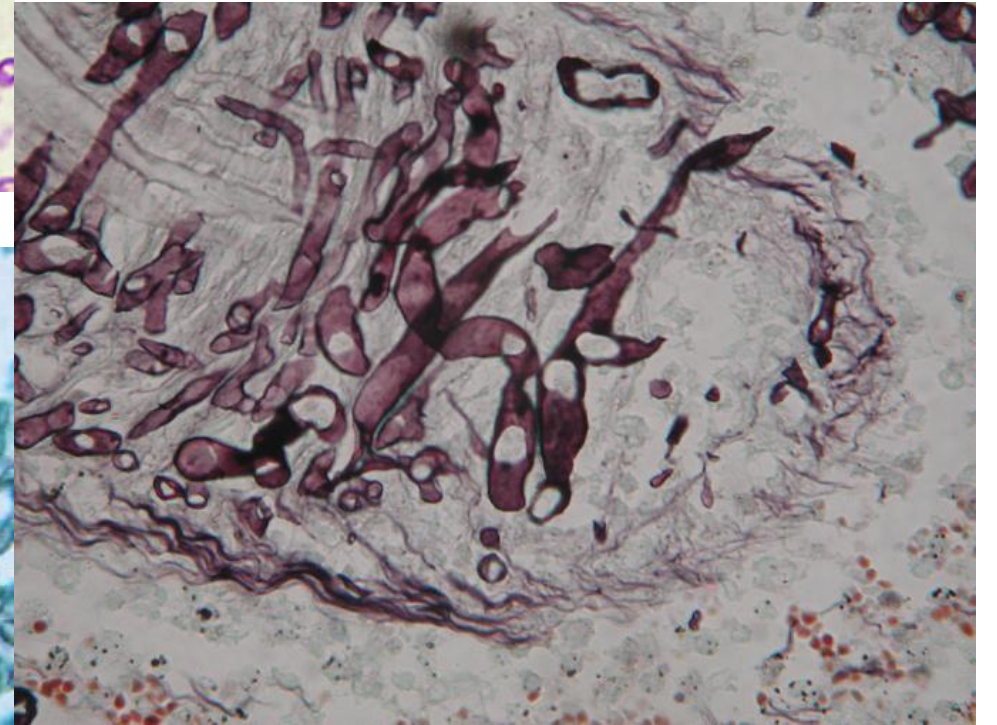
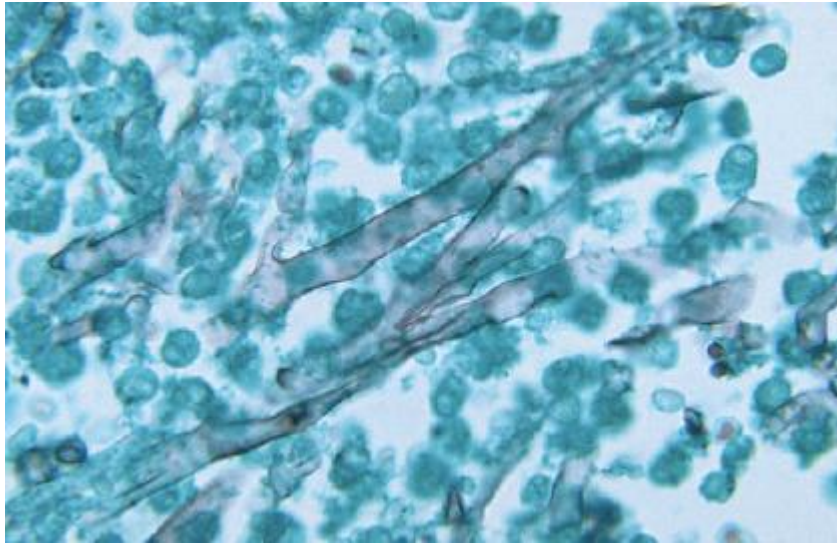
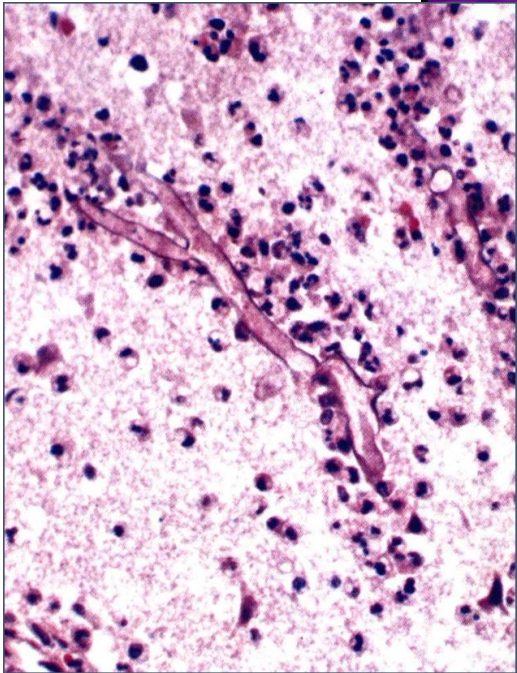
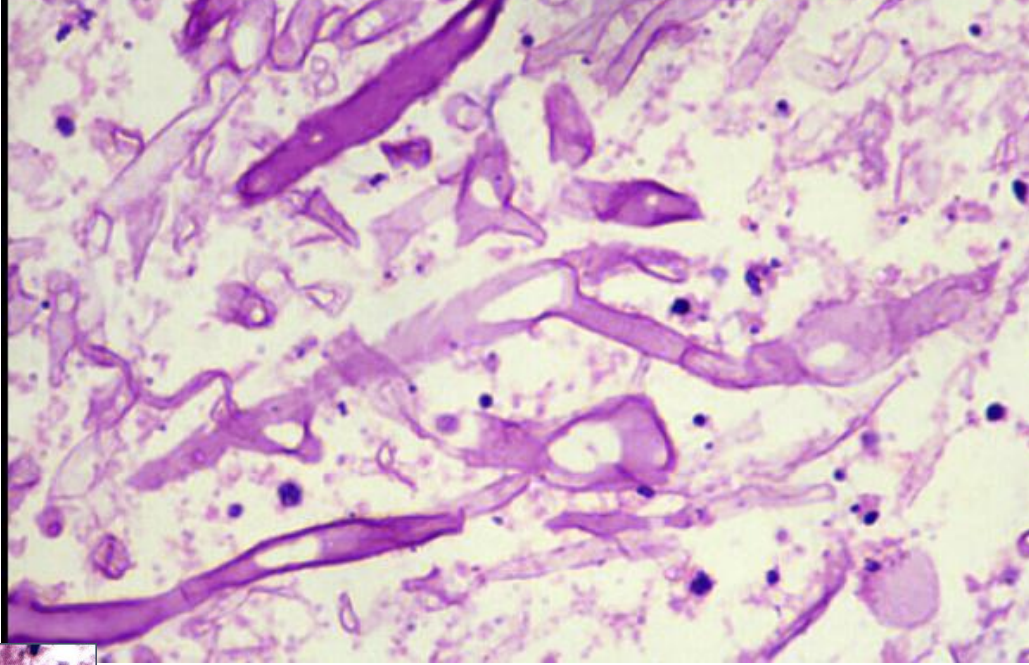
cigote

- Colonia algodonosa de crecimiento rápido.

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

♂ Específicos

- ▶ ELISA para Galactomananos de: *Aspergillus spp.*

♂ 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 trasplantes 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 complejo 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

- Posible 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

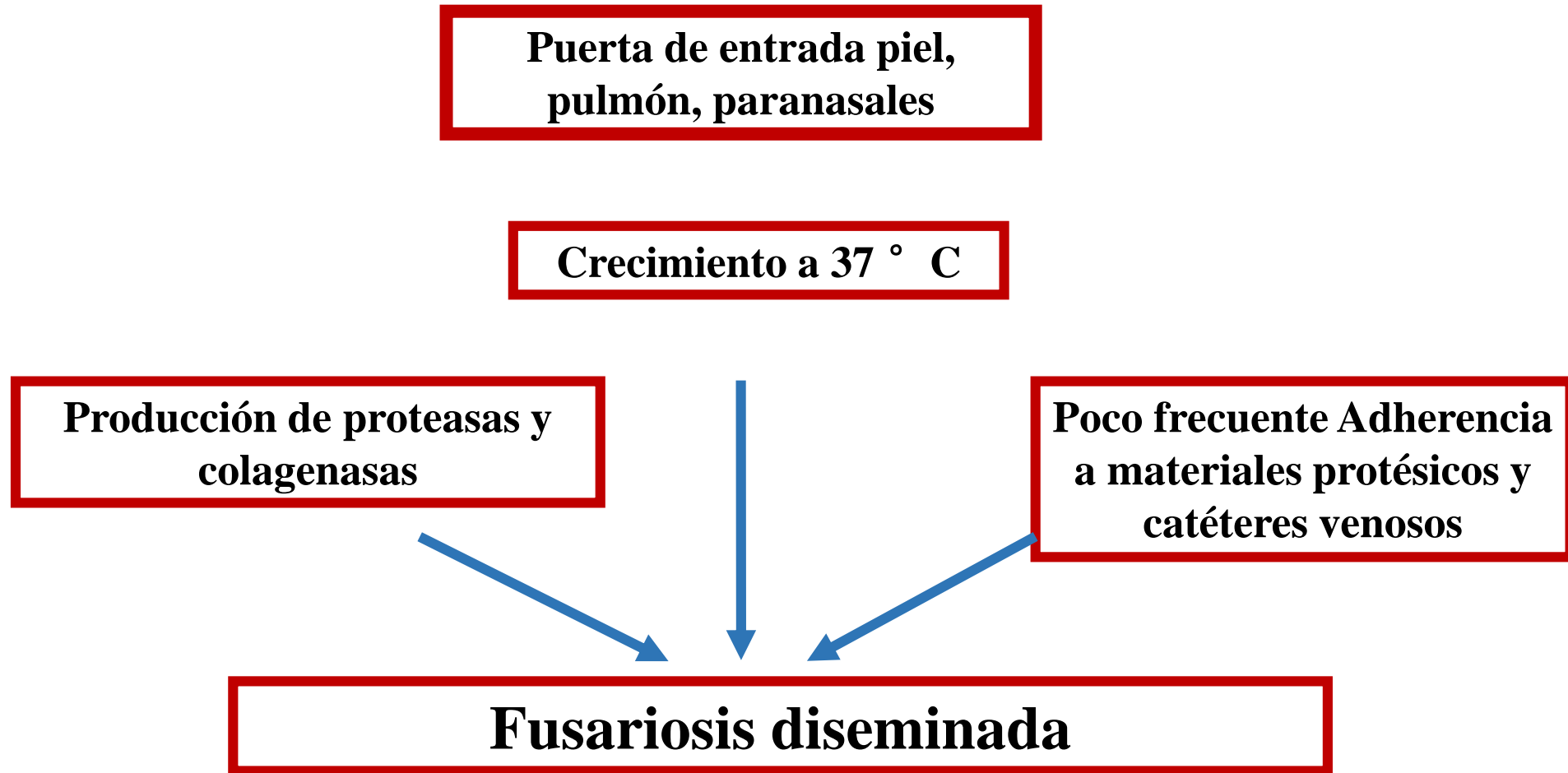
**Puerta de entrada piel,
pulmón, paranasales**

Crecimiento a 37 ° C


**Producción de proteasas y
colagenasas**

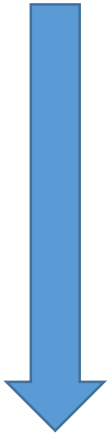
**Poco frecuente Adherencia
a materiales protésicos y
catéteres venosos**

Fusariosis diseminada



Respuesta inmune

Conidios  fagocitados por macrófagos



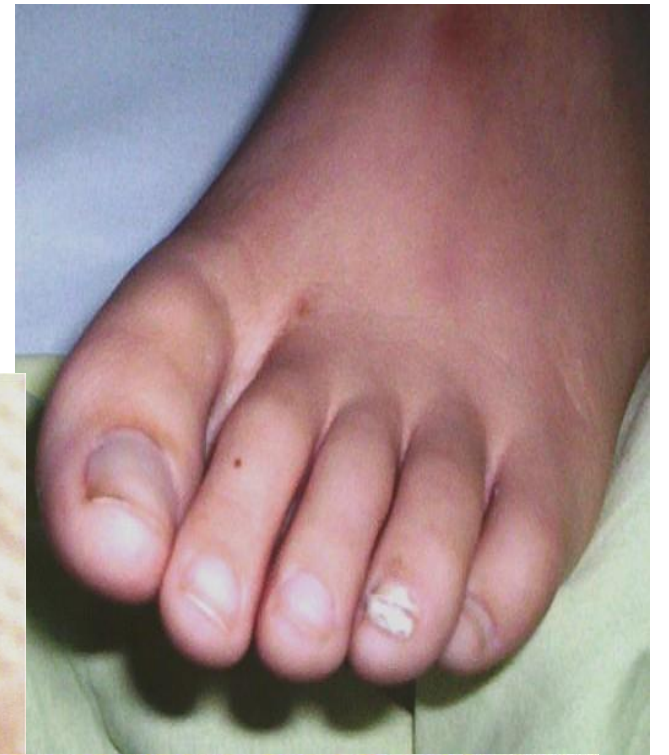
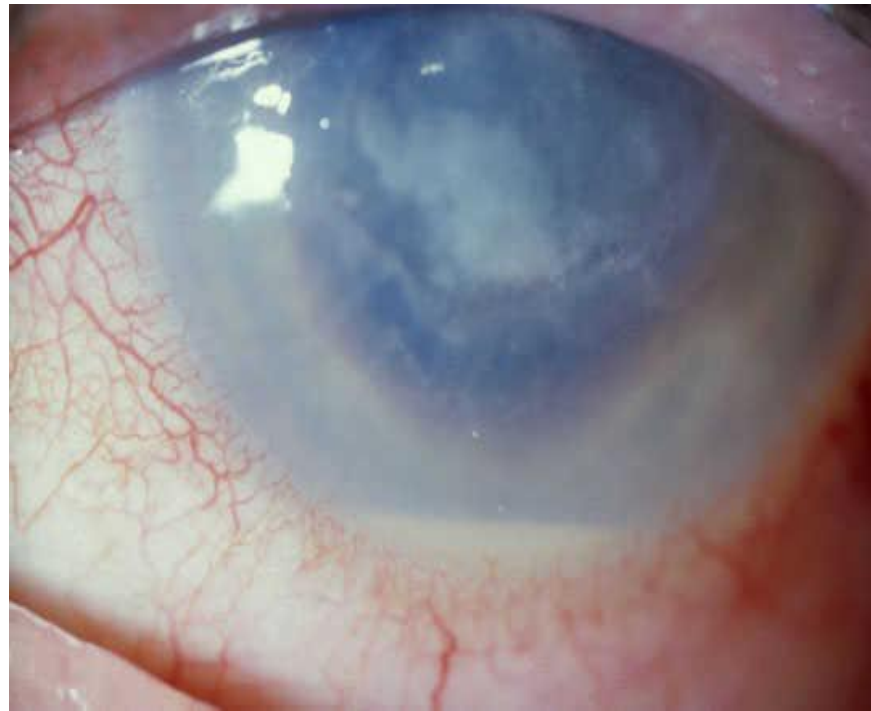
germinan y originan hifas que atraen neutrófilos y se adhieren a ellas, los productos oxidativos y no oxidativos destruyen las hifas.

Angioinvasión, necrosis.

Manifestaciones clínicas

✓ 1. HUÉSPED INMUNOCOMPETENTE:

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



Onicomycosis (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

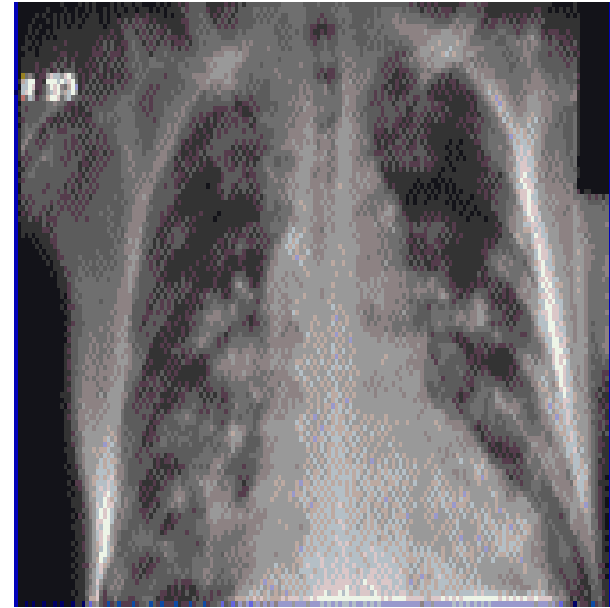
◆ 2.2 Lesiones Pulmonares

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

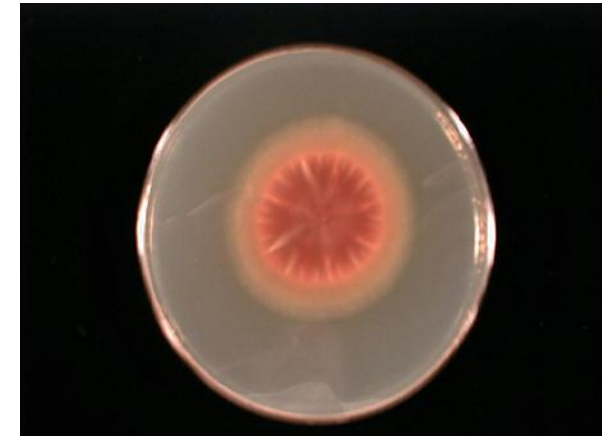
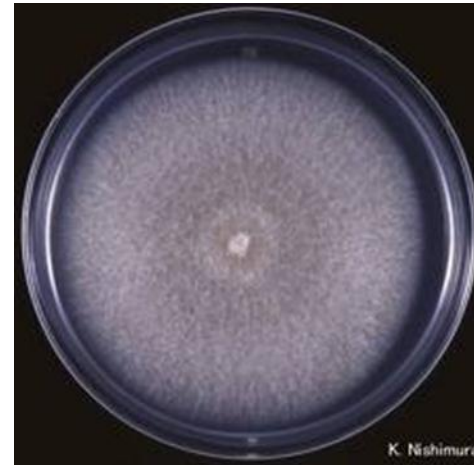
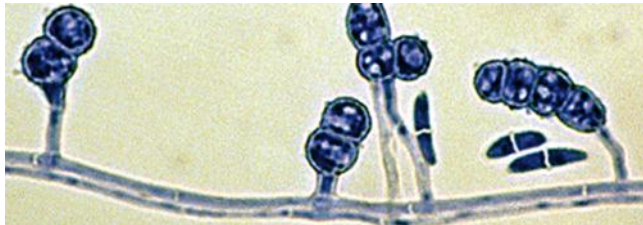
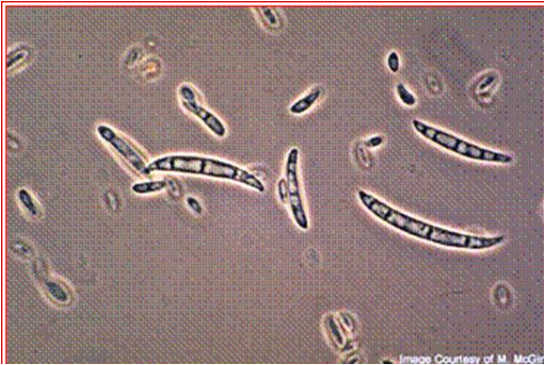
Escarificación de córnea

Hemocultivo

Examen microscópico directo

Hifas hialinas, tabicadas. septado, de 4 a 6 μ m de diámetro, puede producir clamidoconidias 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