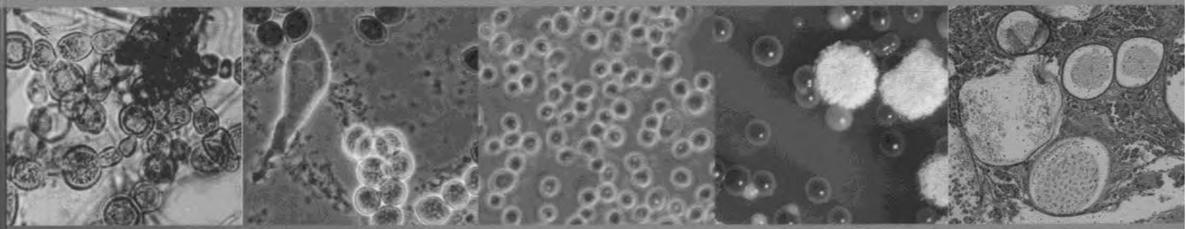


Micología clínica



GUILLERMO QUINDÓS





© 2015 Elsevier España, S.L.U.
Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1 º - 08029 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN (versión impresa): 978-84-9022-594-3

ISBN (versión electrónica): 978-84-9022-667-4

Depósito legal (versión impresa): B 10234-2015

Depósito legal (versión electrónica): B 10235-2015

Servicios editoriales: DRK edición

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

Micosis sistémicas endémicas o primarias

Guillermo Quindós Andrés, Ricardo Negrón Briz, Alicia Arechavala Silva, Gustavo Giusiano, Jorge Luis Finquelievich y María Lucía Taylor da Cunha e Mello

INTRODUCCIÓN

Las micosis endémicas clásicas, como la blastomicosis, la coccidioidomicosis, la histoplasmosis y la paracoccidioidomicosis, se observan en regiones geográficas muy concretas, sobre todo de América; la peniciliosis causada por *Talaromyces marneffi* (*Penicillium marneffi*) en el sudeste asiático y la histoplasmosis africana son excepciones. Sin embargo, se han descrito casos esporádicos de estas micosis primarias en muchas otras regiones del mundo. La facilidad para viajar y el aumento de los casos de reactivación de la enfermedad en personas con estancia o residencia previa en zonas endémicas, sobre todo en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), están modificando estas características distintivas y se las puede incluir dentro de las micosis importadas. Los hongos dimorfos que las causan, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Histoplasma duboisii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paracoccidioides lutzii* y *T. marneffi*, son microorganismos termotolerantes que viven como mohos saprobios en la naturaleza, mientras que en los tejidos humanos se transforman en una morfología unicelular patógena. Las micosis se caracterizan por la presencia de levaduras con gemaciones en los tejidos infectados, excepto las coccidioidomicosis causadas por *C. immitis* y *C. posadasii*, en las que se observan esférulas (esporangios llenos de endosporas), y las peniciliosis por *T. marneffi*, en las que se detectan elementos similares a

levaduras que se separan y multiplican con formación de tabiques (septos).

El hábitat natural de las micosis endémicas está limitado a áreas geográficas con características fisicoquímicas especiales del suelo, junto con una climatología favorable para el crecimiento y la dispersión de los propágulos fúngicos (v. tabla 2-3). Los agentes productores de micosis sistémicas son virulentos de manera inherente y pueden causar enfermedad en el ser humano previamente sano. En estas regiones, el número de personas infectadas suele ser alto; sin embargo, la enfermedad es infrecuente y depende del agente etiológico concreto, de la carga fúngica infectante, de los factores predisponentes y del estado inmunitario del paciente. Las tasas de incidencia de una misma micosis endémica son muy diferentes según la región geográfica.

La infección inicial se produce en el parénquima pulmonar después de la inhalación de propágulos presentes en el aire. La mayor parte de las infecciones son asintomáticas, leves o de corta duración, y siguen un proceso muy similar al de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Los cuadros de enfermedad aguda grave son infrecuentes en comparación con el número de personas infectadas que no desarrollan la enfermedad, aunque se observan desde cuadros asintomáticos inespecíficos hasta procesos graves con afectación multiorgánica. Cada microorganismo exhibe un patrón característico de afectación de órgano secundario, y es esta alteración la causa habitual de que el paciente acuda a la consulta médica. Los enfermos que se recuperan mantienen una resistencia importante

y duradera a la reinfección, pero se observan casos de enfermedad crónica o residual, y los estados de inmunodeficiencia pueden favorecer la reactivación de una infección latente. *H. capsulatum*, *C. posadasii*, *C. immitis* y *T. marneffeii* causan micosis graves en personas con inmunodeficiencias, sobre todo en las infectadas por el VIH. La infección puede poner en riesgo la vida del paciente si el tratamiento no se instaura con rapidez o no se corrige la enfermedad subyacente.

HISTOPLASMOSIS

Definición

La histoplasmosis es una micosis granulomatosa producida por los hongos dimorfos *H. capsulatum* y *H. duboisii*. Las infecciones causadas por *H. capsulatum* se adquieren por inhalación de conidios o fragmentos de hifas (propágulos infectantes), que se transforman en levaduras en el pulmón y originan una infección autolimitada que la mayoría de las veces cura, con la presencia de calcificaciones pulmonares en algunas personas. Sin embargo, en un 5% de los casos se presentan signos clínicos de neumonía aguda, seguida, con menor frecuencia, de enfermedad diseminada progresiva. La infección por *H. capsulatum*, o histoplasmosis americana, también es conocida como enfermedad de Darling o fiebre de los mineros y espeleólogos. La histoplasmosis africana, causada por *H. duboisii*, se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas y óseas.

Etiopatogenia

Tanto *H. capsulatum* como *H. duboisii* son hongos dimorfos térmicos que se desarrollan en la naturaleza en forma de micelio y en los tejidos como levaduras con gemaciones. Las formas miceliales obtenidas en cultivo a 25 °C no permiten diferenciar ambas especies. Sin embargo, a 37 °C las levaduras de *H. capsulatum* tienen una pared delgada y son ovaladas (2-5 μm), mientras que las de *H. duboisii* tienen una pared más gruesa y son más grandes (8-15 μm). Los conidios inhalados se transforman en levaduras que son

fagocitadas por los macrófagos, en los que pueden multiplicarse o permanecer latentes durante largos periodos de tiempo y diseminarse a otros órganos. Los fagocitos son capaces de destruir los conidios y los fragmentos de hifas ingeridos, pero son menos eficaces para destruir las levaduras. Algunos componentes de la pared de la levadura, como el 1,3-α-glucano y los esfingolípidos, interfieren con la capacidad destructora del macrófago.

Epidemiología

La histoplasmosis causada por *H. capsulatum* se distribuye por las riberas del Río de la Plata y otras grandes cuencas fluviales de América (Amazonas, Orinoco, Mississippi, Ohio, etc.) (v. fig. 2-6). Otras zonas endémicas se encuentran en África, Asia (India y Península Malaya) y Australia. *H. duboisii* es endémico de zonas tropicales de África. El hábitat natural de *Histoplasma* es el suelo abonado con deposiciones de murciélagos y aves, que es rico en nitrógeno y fósforo, y una baja intensidad lumínica favorece su crecimiento. Se han observado brotes de histoplasmosis en campesinos recolectores de deyecciones de murciélagos que son usadas como fertilizante, criadores de aves domésticas, mineros, geólogos, arqueólogos, inquilinos de edificios antiguos y trabajadores de la construcción en obras de restauración o remodelación de estos inmuebles. Los trabajos de demolición o construcción que remueven tierra contaminada con deyecciones de aves y murciélagos provocan una dispersión abundante de propágulos en forma de aerosoles, a los que se expone un número importante de personas. Se han descrito brotes de histoplasmosis entre espeleólogos y viajeros que practican ecoturismo en zonas tropicales y subtropicales con visita de cavernas, cuevas y minas donde hay grandes poblaciones de murciélagos y aves. El hongo puede aislarse del pulmón, el bazo, el hígado y el intestino de murciélagos aparentemente sanos, pero no de las aves, cuya temperatura corporal es más alta. Los niños y las personas con inmunodeficiencias importantes pueden sufrir una infección diseminada, con lesiones importantes y mal pronóstico. Se estima que

alrededor de medio millón de personas se infecta anualmente con *H. capsulatum* sólo en los Estados Unidos, lo que convierte a la histoplasmosis en la micosis endémica más frecuente. La histoplasmosis puede presentarse en forma de brotes epidémicos, que son más frecuentes en América del Norte y en las zonas costeras de Brasil.

Clínica

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero pueden producirse desde enfermedades pulmonares crónicas y manifestaciones cutáneas y mucosas, hasta cuadros fulminantes mortales (tabla 5-1). Los cuadros más graves generalmente están asociados a una exposición más intensa y a alteraciones inmunitarias de los pacientes. El tabaquismo y el alcoholismo crónicos se consideran factores predisponentes importantes. La exposición a altas concentraciones de partículas fúngicas infecta a casi todas las personas, pero la mayoría no desarrollan enfermedad y la infección solo es demostrable mediante pruebas serológicas o reacciones de intradermorreacción con histoplasmina u otros antígenos. Sin embargo, casi todas las personas expuestas a un inóculo de gran tamaño sufren un cuadro catarral o parecido a una neumonía atípica, con presencia o no de anorexia, fiebre, escalofríos, tos, cefalea, mialgia, eritema nudoso y dolor retroesternal o pleurítico después de un periodo de incubación de 1-3 semanas. Pueden observarse signos radiológicos de adenopatías hiliares o mediastínicas, e infiltrados pulmonares. La resolución espontánea de la primoinfección, sin necesidad de tratamiento antifúngico, es lo habitual y parece conferir cierta inmunidad a la reinfección. En el 10% de los pacientes pueden observarse secuelas, como linfadenopatías persistentes, artritis y artralgiás, pericarditis o coriorretinitis.

La histoplasmosis diseminada de evolución aguda, subaguda o crónica afecta a una de cada 2.000 personas infectadas. La histoplasmosis diseminada aguda se observa en personas con una inmunodeficiencia importante, con una evolución fulminante semejante a un *shock séptico*, con fiebre,

hipotensión, infiltrados pulmonares, disnea aguda, úlceras y hemorragias digestivas, endocarditis, meningitis e insuficiencia suprarrenal, y muerte en semanas (fig. 5-1). En las formas subagudas y crónicas, los pacientes sufren anorexia, fiebre y pérdida de peso progresiva. Son características la presencia de hepatomegalia y de lesiones en las mucosas, sobre todo lesiones ulcerogranulomatosas en la mucosa bucal, la lengua, el tabique nasal o la laringe, que pueden ser grandes y dolorosas. En las formas subagudas y crónicas pueden verse afectadas la médula ósea, las glándulas suprarrenales, el sistema nervioso central y las válvulas cardíacas. Las formas crónicas pueden estar localizadas en el pulmón en asociación con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o afectar a la piel y las mucosas, con hepatoesplenomegalia y adenopatías (fig. 5-2). Si no se instaura un tratamiento adecuado temprano el paciente muere en pocos meses.

En la histoplasmosis africana son infrecuentes las lesiones pulmonares. Si se produce una forma localizada de histoplasmosis, suele caracterizarse por la presencia de linfadenopatías regionales con pápulas y nódulos cutáneos que posteriormente dan lugar a abscesos y úlceras. Algunos pacientes sufren lesiones osteolíticas en el cráneo, el esternón, las costillas y las vértebras, con alteración de las articulaciones próximas. Las lesiones óseas suelen fistulizar. En los pacientes con inmunodeficiencias se producen cuadros muy graves por diseminación hematogena multiorgánica, con una mortalidad alta si no se realizan tanto un diagnóstico precoz como un tratamiento dirigido temprano.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se realiza mediante examen microscópico directo, cultivo de sangre, muestras respiratorias, médula ósea o cualquier otra muestra clínica relevante, y pruebas de detección de antígenos en sangre y orina. En la visión al microscopio de las muestras clínicas teñidas con Giemsa o ácido peryódico de Schiff (PAS) se observan grupos de levaduras esféricas u ovals con una sola gemación unida a la célula madre por una base estrecha.

TABLA 5-1 Presentaciones clínicas de las micosis endémicas

Micosis	Presentaciones clínicas	Diagnóstico diferencial
Histoplasmosis	Pulmonar aguda	Blastomicosis, coccidioidomicosis, neumonía atípica
	Pulmonar crónica	Blastomicosis, coccidioidomicosis, neoplasia pulmonar, paracoccidioidomicosis, tuberculosis y micobacteriosis
	Mucocutánea	Actinomicosis, blastomicosis, neoplasias cutáneas, coccidioidomicosis, esporotricosis, leishmaniasis, lupus, paracoccidioidomicosis, sífilis, tuberculosis
	Ganglionar	Blastomicosis, linfoma, paracoccidioidomicosis, tuberculosis
	Diseminada	Blastomicosis, criptococosis, leishmaniasis diseminada, paracoccidioidomicosis, peniciliosis endémica
Paracoccidioidomicosis	Pulmonar	Blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, neoplasia pulmonar, tuberculosis y micobacteriosis
	Mucocutánea	Actinomicosis, blastomicosis, neoplasias cutáneas, coccidioidomicosis, esporotricosis, leishmaniasis, lupus, sífilis, tuberculosis
	Ganglionar	Blastomicosis, coccidioidomicosis, linfoma, tuberculosis
	Visceral	Blastomicosis, criptococosis, leishmaniasis diseminada, peniciliosis endémica
Blastomicosis	Pulmonar	Coccidioidomicosis, gripe, histoplasmosis, neoplasia pulmonar, neumonía bacteriana, paracoccidioidomicosis, tuberculosis
	Cutánea	Actinomicosis, neoplasias cutáneas, coccidioidomicosis, criptococosis, cromoblastomicosis, esporotricosis, leishmaniasis, lupus, paracoccidioidomicosis, sífilis, tuberculosis
	Osteoarticular	Coccidioidomicosis, esporotricosis, osteomielitis bacteriana (tuberculosa)
	Genitourinaria	Actinomicosis, prostatitis bacteriana, tuberculosis
	Menígea	Criptococosis, meningitis bacteriana, neoplasia, tuberculosis
Coccidioidomicosis	Diseminada	Coccidioidomicosis, histoplasmosis, peniciliosis endémica, tuberculosis
	Pulmonar primaria	Bronquitis, gripe, neumonía atípica, tuberculosis
	Residual primaria	Blastomicosis, histoplasmosis, tuberculosis
	Cutánea	Blastomicosis, esporotricosis, micetoma, tuberculosis cutánea, tularemia
Peniciliosis endémica por <i>Talaromyces marneffe</i>	Diseminada generalizada	Blastomicosis, esporotricosis
	Cutánea	Blastomicosis, neoplasias cutáneas, coccidioidomicosis, criptococosis, esporotricosis, leishmaniasis, prototecosis, sarcoma de Kaposi, sífilis, tuberculosis
	Diseminada	Blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, leishmaniasis diseminada, neumocistosis, paracoccidioidomicosis, toxoplasmosis, tuberculosis



FIGURA 5-1 Histoplasmosis diseminada en pacientes infectados por el VIH. A) Radiografía de tórax de una paciente con histoplasmosis diseminada aguda. B) Lesiones papulares diseminadas. (Por cortesía del Dr. Ricardo Negroni.)



FIGURA 5-2 Lesiones cutaneomucosas en pacientes con histoplasmosis diseminada crónica. A) Lesiones cutáneas granulomatosas. B) Lesión ulcerada en la lengua. (Por cortesía del Dr. Ricardo Negroni.)

con una pared que no se tiñe bien. Las levaduras parecen estar rodeadas de un halo o pseudocápsula, con frecuencia en el interior de los macrófagos o de las células gigantes (fig. 5-3). Las levaduras de *H. duboisii*, en los tejidos, son más grandes y alargadas, y su pared, con doble contorno, es más gruesa que la de *H. capsulatum*. Sin embargo, se tiñen mal con la tinción de Giemsa y es más fácil observarlas en fresco con KOH al 10%. A 25 °C, la fase saprobia de moho de *Histoplasma* desarrolla un crecimiento muy lento, que lleva varias semanas, con colonias de dos morfologías: blanquecinas y algodonosas o

pigmentadas de color pardo claro a oscuro (fig. 5-4). La fase micelial de *H. capsulatum* se caracteriza por presentar unas hifas delgadas, ramificadas y tabicadas, con microconidios piriformes y macroconidios, por lo general esféricos tuberculados de paredes gruesas (fig. 5-5). En medios enriquecidos, como agar sangre-cisteína o infusión de cerebro-corazón, a 37 °C *Histoplasma* crece en forma de levadura con colonias cremosas (v. fig. 5-4). La identidad se confirma mediante la conversión de micelio a levadura, la producción de exoantígenos, la hibridación de ácidos nucleicos y otras pruebas moleculares.

La detección de anticuerpos en suero es positiva en el 80% de los pacientes con formas progresivas de esta micosis, y es una prueba muy útil para el control y el seguimiento de la enfermedad y de su respuesta al tratamiento. Sin embargo, la detección de anticuerpos solo es positiva en el 30% de las histoplasmosis en los pacientes infectados por el VIH, con sida u otras inmunodeficiencias. La detección por enzimoimmunoensayo de antígenos de *Histoplasma* en sangre, líquido pleural u orina es muy útil en el diagnóstico de las formas diseminadas de histoplasmosis. La determinación seriada de antígenos (antigenemia y antigenuria) permite valorar la respuesta al tratamiento antifúngico o confirmar las recidivas. También puede detectarse la presencia de ADN

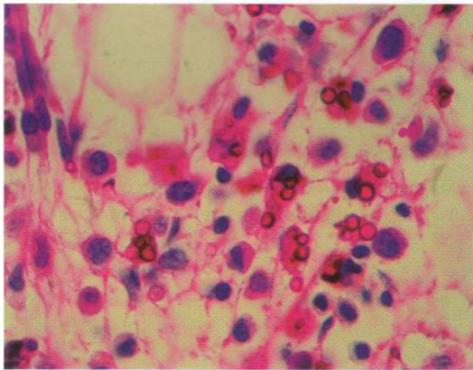


FIGURA 5-3 Observación microscópica de blastoconidios intracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum* en tejido pulmonar (tinción de PAS, $\times 1.000$). (Por cortesía de la Dra. Pilar Rivas.)



FIGURA 5-4 A) Colonia de *Histoplasma capsulatum* en agar glucosado de Sabouraud modificado por Emmons a 25 °C. B) Colonia de *Histoplasma capsulatum* en agar infusión de cerebro-corazón a 37 °C. (Por cortesía de la Dra. Pilar Rivas.)

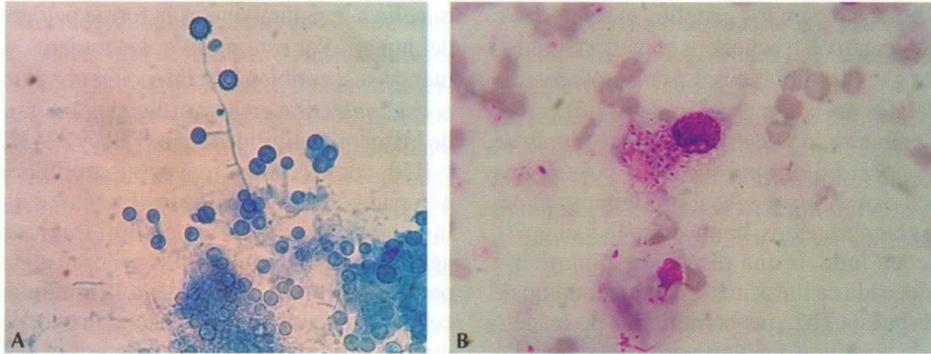


FIGURA 5-5 A) Micelio de *Histoplasma capsulatum* a 25 °C, $\times 400$. B) Levaduras de *Histoplasma capsulatum* en raspado de lesión cutánea (tinción de Giemsa, $\times 1.000$). (Por cortesía del Dr. Gustavo Giusiano.)

de *Histoplasma* en sangre, esputo y orina mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque estas pruebas moleculares no están estandarizadas plenamente. El estudio de la reacción cutánea a la histoplasmina, que mide la hipersensibilidad retardada a *Histoplasma*, informa de la primoinfección, pero su utilidad es escasa en las formas progresivas y puede ser negativa en los pacientes con una inmunodeficiencia importante (sida, receptores de trasplantes, etc.).

Tratamiento

El tratamiento de la histoplasmosis depende de la presentación clínica. La mayoría de los pacientes con primoinfección asintomática o con cuadros pulmonares leves se recuperan sin tratamiento antifúngico. Este es necesario cuando los síntomas no remiten en 6 semanas, las lesiones son extensas o el paciente sufre una inmunodeficiencia importante. El tratamiento antifúngico con itraconazol durante 3 meses es eficaz en las primoinfecciones con sintomatología. Cuando se producen recidivas, hay una ausencia de respuesta clínica y en los casos graves, como las formas pulmonares crónicas y diseminadas, se realiza un tratamiento inicial intravenoso con una formulación lipídica de anfotericina B, seguido de itraconazol oral o de fluconazol si se trata de una histoplasmosis meníngea, durante 6 meses a 1 año. En las formas pulmonares crónicas el tratamiento puede prolongarse hasta 1 año, pero en los pacientes con infección por el VIH debe continuarse

hasta que presenten dos recuentos seguidos con más de 150 linfocitos T CD4 + / μ l. Puede utilizarse voriconazol o posaconazol como tratamientos alternativos. La disminución de la concentración de antígenos o del título de anticuerpos es un valioso indicador de la respuesta al tratamiento.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Definición

La paracoccidioidomycosis o enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida es una micosis granulomatosa crónica causada por *P. brasiliensis* y *P. lutzii*. La primoinfección se presenta en personas jóvenes como un cuadro respiratorio de resolución espontánea. De forma infrecuente, la paracoccidioidomycosis puede tener una evolución aguda o subaguda. Las lesiones pulmonares crónicas progresivas con diseminación o no a otros órganos, como la piel o las mucosas, se asocian sobre todo con reactivaciones de las lesiones primarias latentes.

Etiopatogenia

La infección comienza, tras la inhalación de los propágulos del hongo, como una lesión pulmonar primaria que puede diseminarse y producir úlceras en las mucosas bucal y nasal, y en algunos casos lesiones en los órganos del sistema reticuloendotelial. En las formas infantiles y juveniles, *Paracoccidioides* puede desarrollarse en las placas de Peyrer

del intestino o en los ganglios mesentéricos, y con relativa frecuencia se ven afectados otros ganglios linfáticos. Los macrófagos son cruciales en la contención de la infección; sin embargo, no destruyen las levaduras de *Paracoccidioides* porque estas poseen una pared rica en 1,3- α -glucano. Algunos antígenos glucoproteicos, como el gp43 y el gp70, parecen inducir una respuesta inmunitaria inadecuada de linfocitos T con predominio de la respuesta Th2, que permitiría la permanencia de levaduras viables, pero silentes, en las lesiones residuales y que podrían reactivarse al cabo de muchos años.

Epidemiología

La paracoccidioidomicosis es endémica en América Latina, en las regiones comprendidas entre los trópicos de Cáncer y de Capricornio. Las mayores incidencias de paracoccidioidomicosis se describen en Brasil, Colombia, Venezuela, Ecuador, Paraguay y Argentina (v. fig. 2-5). Las áreas con una altitud de 500-1.500 m, con una vegetación exuberante, humedad alta, temperaturas moderadas (15-27 °C) y suelo ácido, poseen unas condiciones favorables para la multiplicación de *Paracoccidioides*. Estas condiciones son las que se observan en los bosques de la cuenca del Amazonas y en algunos bosques autóctonos argentinos, así como en las zonas de cultivo de café, azúcar, algodón y tabaco. La inhalación o la inoculación traumática son consideradas las vías de entrada. La masticación de hojas y fragmentos vegetales favorece su inoculación en la mucosa oral. Sin embargo, las infecciones primarias cutáneas y mucosas son excepcionales, aunque los traumatismos en la piel y las mucosas suelen focalizar una infección silente en estas localizaciones.

Los niños y los jóvenes pueden infectarse con *Paracoccidioides*, con una incidencia máxima entre los 10 y los 20 años de edad. Sin embargo, la enfermedad clínica se observa con más frecuencia en campesinos varones (proporción >9:1) de 30 a 50 años de edad que residen en zonas rurales. *Paracoccidioides* tiene receptores para los estrógenos que inhiben la transición de

micelio a levadura, que es la forma patógena del hongo. Por este motivo, las mujeres son menos susceptibles a la infección por *Paracoccidioides*. Sin embargo, algunos antígenos de histocompatibilidad, como HLA A9, B13 y B40, confieren una mayor susceptibilidad a la paracoccidioidomicosis. La mayoría de las personas con paracoccidioidomicosis agudas, graves y progresivas padecen alguna patología crónica que afecta a la inmunidad celular, como tuberculosis, alcoholismo, desnutrición o infección avanzada por el VIH. No obstante, en los enfermos con sida la paracoccidioidomicosis es mucho menos frecuente que la histoplasmosis. No se han descrito brotes epidémicos ni transmisión horizontal entre personas. Los armadillos de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) también pueden sufrir paracoccidioidomicosis y se consideran una parte importante del ciclo vital del hongo.

Clínica

La paracoccidioidomicosis se manifiesta en diferentes formas clínicas, pero predominan la primoinfección subclínica o asintomática y la infección primaria con síndrome respiratorio y adenopatías hiliares. Puede presentarse como una forma juvenil aguda, con participación pulmonar y del sistema reticuloendotelial, con adenopatías, hepatoesplenomegalia y lesiones óseas, o como una forma crónica del adulto, que supone la mayoría de los casos (~90%), con lesiones pulmonares y focos en diversos órganos. Destacan las lesiones cutáneas y mucosas, y las lesiones periodontales y peribucales, como las úlceras granulomatosas con hemorragias puntiformes, conocidas como estomatitis moriforme, o las lesiones infiltradas con edema duro en los labios, denominadas labio trombiforme. Además, puede haber lesiones cutáneas nodulares, necróticas y abscesificadas (v. tabla 5-1).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en el examen microscópico en fresco de las diversas muestras clínicas (esputo, lavado broncoalveolar, líquido

cefalorraquídeo, aspiración de adenopatías, escarificaciones de lesiones cutáneas y mucosas, biopsias de tejidos, etc.), donde se observan levaduras esféricas de 10-40 μm con pared de doble contorno. Aproximadamente un tercio de estas levaduras están rodeadas por múltiples gemaciones que les confieren un aspecto de timón. Es necesario realizar el cultivo y demostrar la transformación térmica de micelio en levadura (fig. 5-6). En medio de cultivo a 25 °C, *Paracoccidioides* crece como colonias blanquecinas y algodonosas formadas por un micelio con clamidoconidios intercalares y terminales (fig. 5-7). La levadura crece en medios enriquecidos, a

37 °C, como colonias pastosas cerebriformes de color crema. Las pruebas de detección de anticuerpos y las reacciones cutáneas con paracoccidioidina también son herramientas útiles para el diagnóstico. La detección de anticuerpos por inmunodifusión, contraelectroforesis o fijación del complemento tiene valores altos de sensibilidad y especificidad.

Tratamiento

El tratamiento de la paracoccidioidomycosis se realiza con itraconazol o voriconazol durante un tiempo no inferior a 6 meses. El

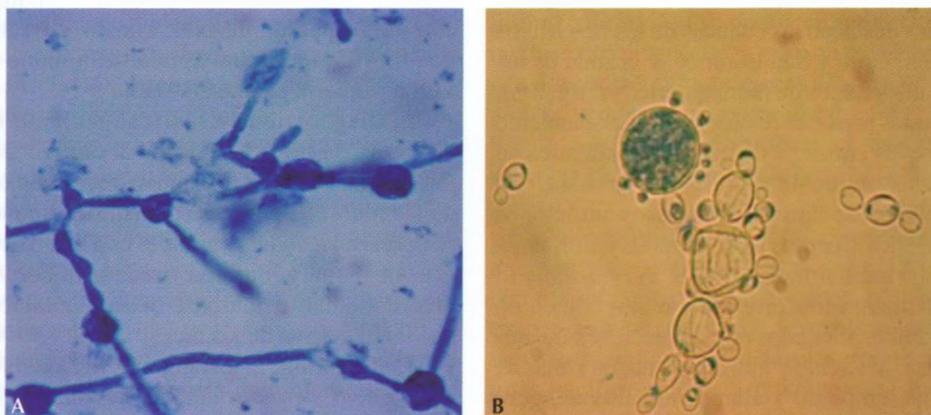


FIGURA 5-6 A) Micelio de *Paracoccidioides brasiliensis* a 25 °C, $\times 400$. B) Levaduras de *Paracoccidioides brasiliensis* a 37 °C ($\times 400$). (Por cortesía de la Dra. Pilar Rivas.)

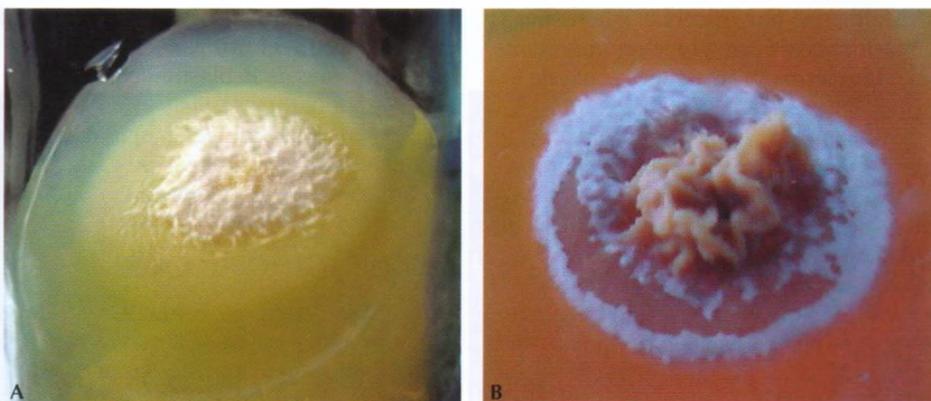


FIGURA 5-7 A) Colonia de *Paracoccidioides brasiliensis* en agar glucosado de Sabouraud modificado por Emmons a 25 °C. B) Colonia de *Paracoccidioides brasiliensis* en agar infusión de cerebro-corazón a 37 °C. (Por cortesía de la Dra. Pilar Rivas.)

cotrimoxazol puede ser eficaz cuando hay afectación del sistema nervioso central. En las formas más graves o recalcitrantes, el tratamiento inicial debe llevarse a cabo con una formulación lipídica de anfotericina B, seguido de itraconazol. En los pacientes que también presentan tuberculosis está contraindicada la isoniazida, ya que agrava la enfermedad fúngica.

BLASTOMICOSIS

La blastomicosis o enfermedad de Gilchrist es una micosis sistémica granulomatosa y supurativa causada por *B. dermatitidis*, que desde un foco pulmonar primario se disemina a la piel y los huesos. Entre las áreas endémicas destacan las cuencas de los ríos Mississippi, Ohio y San Lorenzo, y la zona de los Grandes Lagos de Norteamérica (v. fig. 2-5). En estas regiones se observa un solapamiento entre las zonas de distribución endémica de la blastomicosis y la histoplasmosis. Sin embargo, se han descrito casos autóctonos en África Central, India, Arabia y Europa.

El hábitat natural de *B. dermatitidis* lo constituyen los terrenos con alto contenido orgánico, abonados con deyecciones de animales, pH ácido y alta humedad, en zonas de clima templado y abundantes lluvias, pero también se ha aislado de forma infrecuente en muestras telúricas y vegetales, y en el suelo de gallineros, corrales y establos. Los animales domésticos, como los perros, sufren una enfermedad muy parecida a la humana, y la blastomicosis constituye un importante problema veterinario en algunas zonas de los Estados Unidos y Canadá.

La infección se adquiere por inhalación de conidios a partir del medio ambiente, aunque también pueden producirse blastomicosis cutáneas primarias asociadas con traumatismos. Los brotes epidémicos se han relacionado con el contacto profesional o recreativo con el suelo, sobre todo en agricultores, jardineros, leñadores y deportistas. La blastomicosis es más frecuente en los varones, con edades entre los 30 y los 60 años, en una proporción 4:1. Esta micosis es infrecuente en las personas con inmunodeficiencias, pero en ellas se presenta de forma

aguda con afectación del sistema nervioso central y un pronóstico desfavorable. No hay transmisión horizontal entre personas, pero se han descrito casos de blastomicosis adquirida en el laboratorio. Se estima que en las áreas endémicas se producen uno o dos casos anuales de blastomicosis clínica por cada 100.000 habitantes, y la incidencia es 10 veces mayor en los perros.

Las formas asintomáticas de la infección por *Blastomyces* son las más frecuentes, pero la blastomicosis clínica es una infección casi siempre crónica que se caracteriza por la presencia de lesiones granulomatosas y supurativas. Se observan diferentes presentaciones clínicas, como infección pulmonar aguda o crónica, enfermedad extrapulmonar crónica con participación de piel, huesos y tracto genitourinario, forma aguda fulminante y forma primaria cutánea (v. tabla 5-1).

El diagnóstico se realiza mediante la observación microscópica y el cultivo del microorganismo. En el examen microscópico de las muestras clínicas (biopsias o esputo) se observan levaduras grandes con una pared gruesa y una gemación unida a la célula madre mediante una base de implantación ancha. El cultivo de las muestras, a 25-30 °C y a 37 °C, permite el aislamiento y la identificación de *B. dermatitidis*. Las colonias de la fase micelial, a 25-30 °C, suelen crecer lentamente (tardan varias semanas en desarrollarse), son planas y de color blanco a canela. Las pruebas serológicas son poco sensibles e inespecíficas, pero la detección de antígenos en orina puede ser útil para el diagnóstico y el seguimiento de la blastomicosis.

El tratamiento de las formas graves se realiza con una formulación lipídica de anfotericina B por vía intravenosa, y se continúa con itraconazol o voriconazol durante 1 año.

COCCIDIOIDOMICOSIS

La coccidioidomicosis, fiebre del valle de San Joaquín o enfermedad de Posadas-Wernicke, es una micosis granulomatosa supurativa causada por *C. immitis* y *C. posadasii*, que tienen características fisiológicas muy similares. Los artroconidios de estas especies son muy resistentes a las condiciones ambientales más

extremas. *C. immitis* es endémico del Valle de San Joaquín y de otros lugares de California y el noroeste de México. *C. posadasii* es la causa de casi todas las coccidioidomicosis descritas en el resto de América y en otras partes del mundo (v. fig. 2-5). La incidencia en las zonas endémicas es de 15 casos anuales por 100.000 habitantes, pero puede alcanzar los 20-35 casos en las personas mayores de 65 años y en las infectadas por el VIH.

Coccidioides crece en zonas áridas, con veranos prolongados y secos, inviernos cortos y lluviosos, con suelos arcillosos o arenosos enriquecidos en nitrógeno por las deyecciones de los murciélagos y los roedores, con un pH alcalino y vegetación xerófila. Los artroconidios son muy resistentes a las condiciones ambientales más extremas. Los ciclos de sequía y lluvia torrencial potencian la dispersión aérea de los artroconidios, que se ve facilitada por el viento en las épocas de sequía. Las tormentas de polvo pueden transportar artroconidios de *Coccidioides* hasta zonas muy alejadas de las áreas endémicas, con lo que causan brotes epidémicos. La exposición a los propágulos y su inhalación son más frecuentes a finales de verano y en otoño, cuando hay mayor densidad de polvo. En las zonas endémicas se han descrito brotes de coccidioidomicosis pulmonar asociados con obras de construcción, excavaciones arqueológicas, maniobras militares y terremotos. El número de infecciones aumenta con determinados fenómenos climatológicos extremos, como El Niño.

La inhalación de los artroconidios puede producir un cuadro pulmonar autolimitado salvo en personas con una inmunodeficiencia grave, en quienes la infección puede diseminarse y causar lesiones en el pulmón, la piel, los huesos, las articulaciones y el sistema nervioso central (v. tabla 5-1). La primoinfección puede manifestarse como un eritema nudoso y conjuntivitis flictenular. Cuando está causada por la exposición a un gran inóculo de artroconidios puede dar lugar a cuadros respiratorios graves que simulan una neumonía atípica. En menos ocasiones, puede producirse una infección cutánea por inoculación traumática. A la coccidioidomicosis se la describe como una gran imitadora, igual que a la sífilis o a la tuberculosis; con esta última enfermedad se producen importantes confusiones diagnósticas, pero no coinfecciones. La coccidioidomicosis es más frecuente en los varones, con una proporción 4:1. La mayoría de los casos se observan en niños menores de 5 años y en adultos mayores de 40 años.

El diagnóstico se establece mediante el examen microscópico de muestras clínicas (broncoaspirado, pus de abscesos, biopsias, etc.), donde se observa la forma parasitaria de *Coccidioides* como esférulas típicas con unas paredes gruesas y refringentes, doble contorno y repletas de endosporas (fig. 5-8). Los cultivos deben realizarse en laboratorios clínicos que cuenten con sistemas de bioseguridad 3 para evitar la infección del personal de laboratorio, porque *Coccidioides* es un

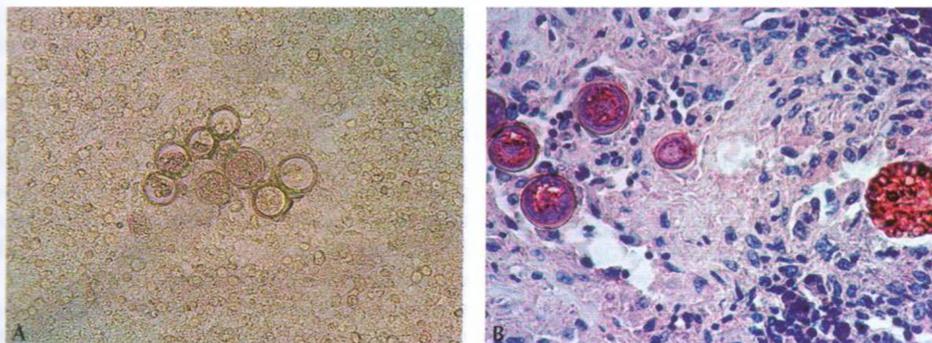


FIGURA 5-8 A) Esférulas de *Coccidioides* en esputo (KOH, $\times 400$). B) Esférulas de *Coccidioides* en biopsia de piel (tinción inmunohistoquímica, $\times 400$). (Por cortesía de la Dra. Pilar Rivas.)

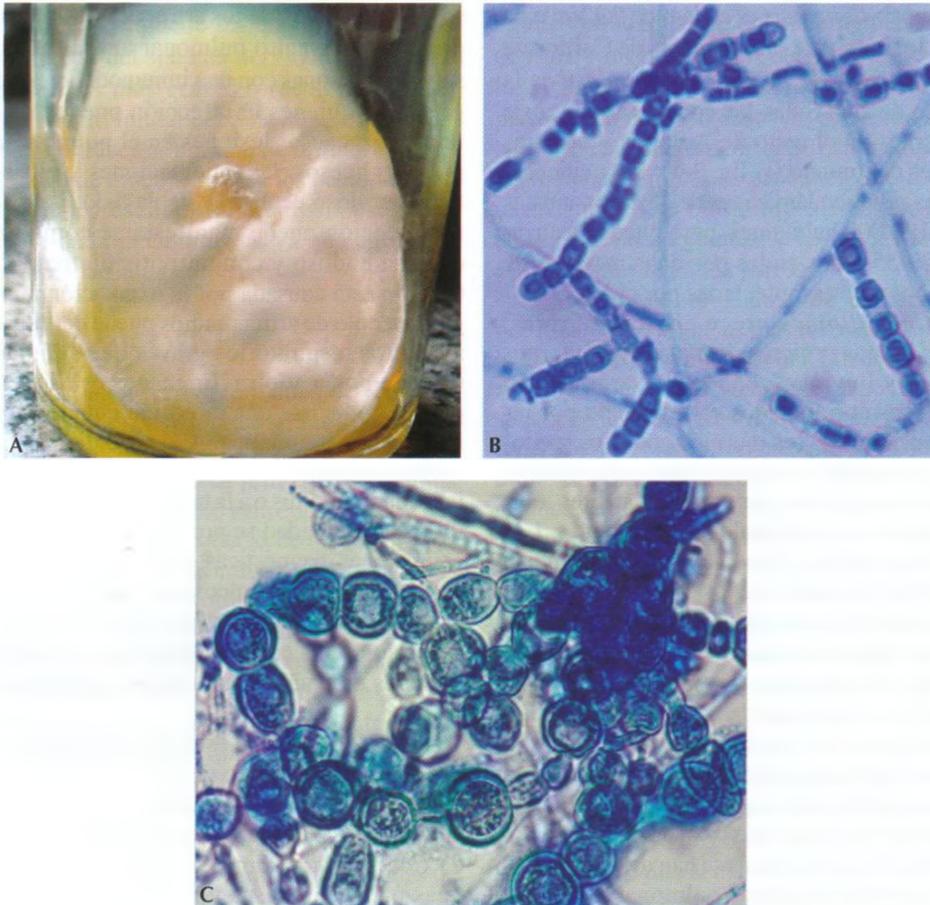


FIGURA 5-9 A) Colonia de *Coccidioides posadasii* en agar glucosado de Sabouraud modificado por Emmons a 25 °C. B) Micelio de *Coccidioides posadasii* a 25 °C. C) Esférulas de *Coccidioides posadasii* a 37 °C (×400). (Por cortesía de la Dra. Pilar Rivas.)

hongo muy peligroso y altamente contagioso. Los cultivos, tanto a 25-30 °C como a 37 °C, dan lugar a la forma saprofita que desarrolla unas colonias vellosas blanco-grisáceas, a veces de color canela, con el reverso de color crema (fig. 5-9). Al microscopio se observan hifas fértiles que crecen en ángulo recto y producen cadenas de clamidoartroconidios hialinos con una forma típica de barril y paredes lisas y gruesas, que se alternan con células disyuntorias vacías.

Las personas infectadas muestran reacciones de hipersensibilidad retardada en las pruebas cutáneas con coccidioidina o esferulina. Las pruebas serológicas de detección de anticuerpos en suero o líquido cefalorraquídeo,

y las de detección de ADN por PCR, pueden ayudar en el diagnóstico.

El tratamiento de las formas graves, exceptuando las meníngeas, se realiza con una formulación lipídica de anfotericina B sola o asociada con voriconazol por vía intravenosa, que se continúa con itraconazol, fluconazol o voriconazol durante meses. El posaconazol podría ser una alternativa al tratamiento con anfotericina B o voriconazol. El fluconazol intravenoso está indicado en el tratamiento de las meningitis, y la combinación de una formulación lipídica de anfotericina B con voriconazol es una alternativa terapéutica para las coccidioidomicosis cerebrales. En las formas leves y moderadas, el

tratamiento puede realizarse con itraconazol, fluconazol o voriconazol por vía oral, que debe prolongarse hasta 6 meses después de la curación clínica. La coccidioidomicosis es la micosis endémica americana que presenta una peor respuesta al tratamiento antifúngico. La meningitis por *Coccidioides* tiene mala evolución y su mortalidad supera el 50%.

PENICILIOSIS ENDÉMICA

Esta infección diseminada con afectación de los órganos del sistema reticuloendotelial, como el bazo, el hígado, los ganglios o la médula ósea, y del sistema nervioso central, está causada por *T. marneffeii*, un hongo dimorfo que ha sido aislado de las ratas del bambú y del suelo, que parecen ser sus reservorios naturales. La peniciliosis endémica se observa en el sudeste asiático (v. fig. 2-6), como el este de la India, Myanmar (Birmania), Tailandia, Laos, Camboya, Vietnam, Malasia, Indonesia, Filipinas, el sur de China y Taiwán, donde se la considera un indicador temprano de la infección por el VIH.

La puerta de entrada más probable de *T. marneffeii* es la respiratoria. Las formas clínicas más graves y diseminadas son más frecuentes en los varones, con una proporción 7:1, a una edad media de 30 años. La gran mayoría de los enfermos están infectados por el VIH o padecen sida, con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. La presentación clínica más habitual se asemeja a la histoplasmosis diseminada subaguda, con fiebre, astenia, anorexia, anemia, pérdida de peso, adenopatías periféricas y mesentéricas, hepatoesplenomegalia, diversos tipos de lesiones cutáneas moluscoides, nodulares y gomosas, abscesos subcutáneos y úlceras o pápulas en la mucosa oral. También puede presentarse como una infección cutánea, y con menor frecuencia se producen lesiones óseas. Se han descrito casos de peniciliosis adquiridas en el laboratorio por exposición de personas con alguna inmunodeficiencia a la fase filamentosa de *T. marneffeii* (v. tabla 5-1).

El diagnóstico se realiza mediante observación del hongo en los tejidos y su cultivo en medios micológicos sin cicloheximida. Los hemocultivos, por métodos de lisis-centrifugación, tienen un rendimiento

inferior al 70%. En los tejidos pueden observarse levaduras intracelulares de 2-5 µm con un tabique central. *T. marneffeii* crece en 2-3 días en la fase de micelio en agar glucosado de Sabouraud, a 25-30 °C, en forma de colonias vellosas amarillo-verdosas con el reverso pigmentado de color rojo. A 37 °C se desarrolla como levaduras y las colonias son cremosas, con arrugas o pliegues, y un color que cambia de blanco grisáceo a blanco rosado, con un pigmento rojo oscuro en el reverso. También puede detectarse antígeno galactomanano en la orina de los pacientes con peniciliosis diseminada, dato que puede ayudar en el diagnóstico.

El tratamiento de las formas graves se realiza con una formulación lipídica de anfotericina B sola o asociada a 5-fluorocitosina, que se continúa con itraconazol durante meses. El itraconazol es el fármaco de elección para el tratamiento de las peniciliosis leves, sin alteración importante del estado general ni lesiones abdominales. También se utiliza como profilaxis secundaria en enfermos infectados por el VIH. El voriconazol y el posaconazol son alternativas útiles en el tratamiento de las formas leves.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Arenas R. Micología médica ilustrada. 5.ª ed. México DF: McGraw-Hill; 2014.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57:e22-121.
- Bonifaz JA. Micología médica básica. 5.ª ed. México DF: McGrawHill; 2015.
- Buitrago MJ, Cuenca-Estrella M. Epidemiología actual y diagnóstico de laboratorio de las micosis endémicas en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:407-13.
- Calanni LM, Pérez RA, Brasili S, Schmidt NG, Iovanitti CA, Zuiani MF, et al. Brote de histoplasmosis en la provincia de Neuquén, Patagonia Argentina. *Rev Iberoam Micol* 2013;30:193-9.
- Canteros CE, Toranzo A, Ibarra-Camou B, David V, Carrizo SG, Santillán-Iturres A, et al. Coccidioidomicosis en Argentina, 1892-2009. *Rev Argent Microbiol* 2010;42:261-8.
- Cao C, Liang L, Wang W, Luo H, Huang S, Liu D, et al. Common reservoirs for *Penicillium marneffeii* infection in human and rodents. *Emerg Infect Dis* 2011;17:209-14.

- Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 2011;49:785-98.
- Conti I. *Micología médica*. Montevideo: Oficina del libro-Fundación de Ediciones de la Facultad de Medicina, Universidad de la República; 2009.
- De Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 2008;165:289-302.
- Duarte-Escalante E, Frias-De-León MG, Zúñiga G, Martínez-Herrera E, Acosta-Altamirano G, Reyes-Montes MR. Molecular markers in the epidemiology and diagnosis of coccidioidomycosis. *Rev Iberoam Micol* 2014;31:49-53.
- Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, Irion KL, Guimarães MD, Godoy MC, et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses* 2014;57:197-208.
- Hage CA, Knox KS, Wheat LJ. Endemic mycoses: overlooked causes of community acquired pneumonia. *Respir Med*. 2012;106:769-76.
- Ibarra-Camou B, Toranzo AI, Lee W, Davel G, Canteros CE. Identificación rápida de *Histoplasma capsulatum* en lisados de cultivo. *Rev Iberoam Micol* 2011;28:26-31.
- Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, Baddley JW, Herwaldt L, Walker RC, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis* 2014;16:213-24.
- Laniado-Laborín R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:249-58.
- Lara-Lemus R, Alvarado-Vásquez N, Zenteno E, Gorocica P. Effect of *Histoplasma capsulatum* glucans on host innate immunity. *Rev Iberoam Micol* 2014;31:76-80.
- Muniz MM, Sousa CN, Evangelista Oliveira MM, Pizzini CV, Almeida MA, Rodríguez-Arellanes G, et al. Sexual variability in *Histoplasma capsulatum* and its possible distribution: what is going on? *Rev Iberoam Micol* 2014;31:7-10.
- Negrón R. Lecciones de clínica micológica. Buenos Aires: Editorial La Agenda; 1997.
- Negrón R, Arechavala A, Maiolo E. Coccidioidomycosis. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2010;38:179-88.
- Negrón R, Arechavala A, Maiolo E. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38:59-69.
- Negrón R, Duré R, Ortiz Nareto A, Arechavala AI, Maiolo EI, Santiso GM, et al. Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2010;42:254-60.
- Nguyen C, Barker BM, Hoover S, Nix DE, Ampel NM, Frelinger JA, et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:505-25.
- Prado M, Silva MB, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:513-21.
- Queiroz-Telles F, Escuissato DL. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:764-74.
- Restrepo A, Benard G, de Castro CC, Agudelo CA, Tobón AM. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:182-97.
- Richardson MD, Warnock DW. *Fungal infection. Diagnosis and management*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2003.
- Roy M, Benedict K, Deak E, Kirby MA, McNiel JT, Sickler CJ, et al. A large community outbreak of blastomycosis in Wisconsin with geographic and ethnic clustering. *Clin Infect Dis* 2013;57:655-62.
- San-Blas G, Burger E. Experimental medical mycology research in Latin America – a 2000-2009 overview. *Rev Iberoam Micol* 2011;28:1-25.
- Shankar J, Restrepo A, Clemons KV, Stevens DA. Hormones and the resistance of women to paracoccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:296-313.
- Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology* 2012;17:913-26.
- Torres-Rodríguez JM, Segura-Roca G, Coll J. Histoplasmosis en un varón inmunocompetente manifestada 45 años después de la infección. *Rev Iberoam Micol* 2009;26:244-6.
- Ustianowski AP, Sieu TP, Day JN. *Penicillium marneffe* infection in HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:31-6.
- Vite-Garín T, Estrada-Bárcenas DA, Cifuentes J, Taylor ML. The importance of molecular analyses for understanding the genetic diversity of *Histoplasma capsulatum*: an overview. *Rev Iberoam Micol* 2014;31:11-5.
- Zhang X, Gibson B Jr, Daly TM. Evaluation of commercially available reagents for diagnosis of histoplasmosis infection in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 2013;51:4095-101.
- Santiso G, Chediack V, Maiolo E, Mujica MT, San Juan J, Arechavala A, et al. Infección diseminada por *Penicillium marneffe* en un paciente HIV-positivo. Primera observación en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2011;43:268-72.