

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
VICERRECTORÍA ACADÉMICA

Facultad de Ciencias Médicas General Calixto García

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE PROFESIONALES

GUIA DE ESTUDIO INDEPENDIENTE

CARRERA: Medicina

ASIGNATURA: Microbiología y Parasitología Médica

PROFESORES:

Dra. Esperanza Quintana Jardines. Correo: espe.quintana@infomed.sld.cu

Dra. Mirta Ley Ng. Correo: mirta.ley@infomed.sld.cu

Dra. Cleofé Cepero Correo: cleofe.cepero@infomed.sld.cu

Dra. Mariela madrugá Fernández Correo: marielamf68@nauta.cu

Dra. Gisselle Rivero Navea. Correo: gisellern@infomed.sld.cu

Dra. Dainez Simón. Correo: dainez@infomed.sld.cu

Dr. Edel García. Correo: edelg@infomed.sld.cu

Estimados estudiantes:

En tus manos ponemos este instrumento de trabajo que tiene como objetivo fundamental orientar las diferentes tareas que son necesarias para realizar un estudio eficaz que te permitan lograr el dominio de los conocimientos y habilidades de **Microbiología y Parasitología Médica**, imprescindibles para el mejor desempeño de tu labor como profesional de la salud.

Este tipo de enseñanza exige de usted la utilización de estrategias de aprendizaje que faciliten el estudio y hagan más eficiente el proceso de interiorización de la información que debe asimilar. Por ello, le proponemos una estrategia de estudio que se describe a continuación:

- 1º. Luego de recibir la orientación del profesor y la guía de la unidad temática, lea e intente comprender los objetivos docentes de la misma. Los objetivos son las habilidades que usted debe lograr al finalizar el trabajo. Señala el camino a recorrer por sí mismo; la habilidad que debe formar y desarrollar al finalizar cada unidad temática.
- 2º. Busque los textos que debe estudiar y localice en ellos la información que debe aprender.
- 3º. Haga una lectura rápida de todo el material que se le indica en la guía, para tener una visión general de la temática que se trata.
- 4º. Haga una nueva lectura, esta vez más lenta, por tópicos, epígrafes o acápites.
- 5º. **Vuelva a leer los objetivos y analice** si ha comprendido lo que se pretende que usted sea capaz saber hacer.
- 6º. **Realice** las actividades de **autocontrol**.
- 7º. **Aclare sus dudas** con el profesor en el próximo encuentro.

- 8º. **La bibliografía:** Básica y Cualquier otra bibliografía complementaria se orientará a través del nombre completo del texto, autores.
- 9º. **Al final de cada tema se realizarán preguntas de control que usted responderá y enviará a la profesora(o) designada(o) que se informará a los jefes de brigada en su momento**

Tema III: Micología Médica.

Actividad docente No: 54-55 *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* y hongos causantes de Cromomicosis Micosis Cutáneas: *Dermatophytes* y *Candida spp.*

Objetivos del tema:

***Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* y hongos causantes de Cromomicosis**

- Escribir el nombre de los hongos según la nomenclatura binaria.
- Enunciar las enfermedades que producen.
- Describir las características generales de los hongos.
- Analizar la patogenia.
- Indicar los exámenes de laboratorio y orientar la toma de muestras, conservación y transporte para el diagnóstico de laboratorio de los hongos.
- Describir el algoritmo de diagnóstico de laboratorio. Interpretar los resultados que ofrece el laboratorio de Micología Médica.

Sporothrix schenckii

- Escribir el nombre de los hongos según la nomenclatura binaria. Señalar la enfermedad que producen.

Contenido: *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* y hongos causantes de Cromomicosis

Nombre de los hongos según la nomenclatura binaria. Enfermedades que producen. Características generales. Patogenia. Exámenes de laboratorio y tomas de muestras, conservación y transporte para el diagnóstico de laboratorio de los hongos. Algoritmo de diagnóstico de laboratorio. Interpretación de los resultados que ofrece el laboratorio de Micología Médica.

Tareas a realizar para el estudio independiente:

Después que hayas realizado la lectura de la bibliografía básica orientada, estarás en disposición de iniciar el trabajo independiente relacionado con este tema:

- Lee detenidamente la Bibliografía Básica
- Trata de contestar cada una de las tareas que a continuación se exponen.
- Confecciona un resumen de cada una de ellas, pues te servirán posteriormente para tu estudio individual.

Bibliografía Básica:

Llop, Valdés-Dapena, Zuazo. Capítulos 46, 47, 49 y 50. Tomo 1.

Complementaria: **Se anexa material complementario elaborado por los profesores pero usted debe estudiar por la bibliografía básica.**

Histoplasma capsulatum

Introducción

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* es un hongo dimórfico, que habita en suelos enriquecidos con excretas de aves y murciélagos, en regiones de todos los continentes. Es el agente etiológico de la histoplasmosis, una de las micosis sistémicas más estudiadas a escala mundial.

Su fase sexual o estado teleomorfo se ha denominado *Ajellomyces capsulatus*. Existe una variedad dentro de la misma especie, conocida como *H. capsulatum* var. *duboisii*, que es responsable de otra entidad clínicamente diferente denominada histoplasmosis africana.

Morfología e identificación

A temperaturas inferiores a 35 °C, *H. capsulatum* crece formando colonias con un micelio blanco algodonoso con abundantes hifas aéreas; al microscopio se observan macroconidios tuberculados, esféricos, de pared gruesa, que miden de 8 a 14 μ m de diámetro y microconidios lisos o ligeramente rugosos de 2 a 4 μ m de diámetro; no produce pigmentos difusibles en el medio de cultivo. Pueden presentarse, también, colonias de color pardo con un micelio aéreo escaso, aplanado, de color canela a pardo oscuro con hifas tenuemente pigmentadas, estrechas, y gran número de macroconidios tuberculados.

La macromorfología colonial de *H. capsulatum* resulta difícil de diferenciar de la de algunos hongos contaminantes e, incluso, de algunos patógenos, por lo que se hace imprescindible observar la presencia de los macroconidios tuberculados y demostrar su dimorfismo.

En estado parasitario y en medios de cultivo enriquecidos, a 37 °C, se observan células levaduriformes esféricas u ovaladas, de 2 a 3 por 3 a 4 μ m, de paredes finas, que se reproducen por gemación polar con una base estrecha. En los medios de cultivo se desarrollan colonias cremosas de color grisáceo a beige. Se ha establecido que el dimorfismo de *H. capsulatum* está determinado, fundamentalmente, por la temperatura y los nutrientes del medio. La conversión de la fase filamentosa a la levaduriforme y viceversa es un proceso reversible y constituye un valioso criterio de identificación de *H. capsulatum*.

Patogenia y datos clínicos

La infección por *H. capsulatum* es el resultado de la inhalación de microconidios de la fase filamentosa.

La cuantía crítica del inóculo no ha podido ser precisada y depende en gran medida del estado inmunitario del hospedero.

Entre los 3 y 5 días después de la inhalación, los microconidios germinan y dan lugar al desarrollo de la fase levaduriforme en el parénquima pulmonar. Los microconidios inhalados inducen una respuesta de neutrófilos en 24 horas, los cuales son responsables de la respuesta primaria no inmune en los pulmones.

Los neutrófilos pueden ser fungicidas frente a los microconidios, pero no frente a las levaduras de *H. capsulatum*.

Los macrófagos se acumulan rápidamente y fagocitan a dichas levaduras y es ahí donde estas proliferan. En el hospedero inmunodeprimido se produce un acúmulo excesivo de microorganismos intracelulares, lo que puede inducir un bloqueo de los macrófagos y un retardo del desarrollo de la inmunidad específica del hospedero. Los macrófagos parasitados transportan el hongo hacia los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y otros órganos del sistema reticuloendotelial, dando como resultado una diseminación.

En pacientes con alteraciones de la respuesta inmune celular, la infección por *H. capsulatum* suele ser controlada y hay tendencia a la diseminación progresiva. La infección se extiende a varios órganos incluyendo médula ósea, hígado, bazo y glándulas suprarrenales.

Generalmente esta diseminación progresiva de la histoplasmosis se desarrolla en un corto período después de la exposición, no obstante, en ocasiones puede demorar 2 o más años, en dependencia del estado inmunitario del paciente.

Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una profunda deficiencia de la función de los linfocitos T, pueden desarrollar un síndrome similar al de una septicemia con *shock*, distrés respiratorio y coagulación intravascular diseminada.

La gran mayoría de las infecciones por *H. capsulatum* cursan de forma asintomática (90 a 95 %) y se manifiestan por la respuesta a la prueba intradérmica de histoplasmina y, en algunos casos, por la presencia de focos pulmonares de calcificación en la imagen radiológica. Sin embargo, entre el 5 y el 10 % de los infectados presentan una sintomatología muy variable que depende, en gran medida, del número de conidios inhalados y del estado inmunitario del hospedero.

Formas clínicas de la histoplasmosis

Pulmonar aguda. La forma leve es una enfermedad respiratoria, clínicamente indistinguible de un resfriado común o un estado gripal. Los síntomas más frecuentes son inespecíficos: fiebre, malestar, cefalea, mialgia, anorexia, tos no productiva y dolor torácico.

Los síntomas es posible que desaparezcan espontáneamente antes de las 3 semanas. En algunos casos la enfermedad toma una forma más severa y hace necesaria la terapia antimicótica. Esta es la forma de presentación de la mayoría de los casos asociados con brotes epidémicos en nuestro país.

Progresiva diseminada. Afecta a niños y a personas de edad avanzada, causando una enfermedad casi siempre mortal. Las edades tempranas se consideran un factor predisponente para esta forma clínica de la enfermedad en el hospedero inmunocompetente. En estos casos la histoplasmosis se presenta como una infección pulmonar aguda de rápida diseminación a varios órganos, llegando a causar la muerte en la mayoría de los casos debido a fallo respiratorio, hemorragia digestiva, coagulación intravascular diseminada o sepsis bacteriana.

En los pacientes infectados por el VIH generalmente adopta una forma caracterizada por la afección a varios órganos y sistemas, con una elevada frecuencia de lesiones cutáneas y de la mucosa oral, una baja positividad en los métodos de diagnóstico serológico y una relativamente alta proporción de medulocultivos y hemocultivos positivos. La respuesta al tratamiento con anfotericina B es pobre.

En Cuba, es la cuarta micosis oportunista, en orden de frecuencia en pacientes con SIDA.

Pulmonar crónica. Esta es una forma clínica que se desarrolla en el adulto, varón, entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, residente en áreas endémicas. Constituyen factores predisponentes el hábito de fumar y los defectos anatómicos preexistentes. Más del 90 % de los pacientes dan resultados positivos en las pruebas serológicas que detectan anticuerpos específicos.

Cutánea primaria. Es una enfermedad que se presenta con muy baja frecuencia (0,5 %).

No hay compromiso pulmonar y rara vez se disemina a otro órgano. Se produce por la entrada de partículas contaminadas con material infectante a través de heridas o traumatismos en piel, lo cual puede ocurrir en actividades agrícolas o trabajos de laboratorio.

Histoplasmosis. Los histoplasmosis constituyen masas fibrosas que se desarrollan alrededor de un foco curado de infección primaria pulmonar. Su diagnóstico muchas veces es casual, sobre la base de una radiografía de tórax, donde se puede apreciar una lesión cavitaria, calcificada, con un foco central necrótico que al encapsularse forma una masa rígida y fibrosa. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con el tuberculoma, el coccidioidoma y las neoplasias.

Diagnóstico de laboratorio

Productos patológicos.

Los productos patológicos más recomendados son: esputo y otras secreciones respiratorias, sangre, médula ósea, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, exudados de piel y mucosas, biopsias (hígado, bazo, cerebro, ganglios, etc.), en dependencia del cuadro clínico.

Examen directo.

El examen microscópico directo de las muestras, sin coloración previa, resulta de muy poco valor diagnóstico debido al pequeño tamaño de las levaduras. Sin

embargo, los frotis coloreados con Giemsa o Wright son de gran ayuda en el diagnóstico de la histoplasmosis. También se ha empleado el blanco de calcoflúor. Para cortes histológicos de muestras de biopsias se recomiendan las coloraciones de PAS y metenamina de plata.

Mediante la coloración de Giemsa las levaduras de *H. capsulatum* se observan dentro de los macrófagos, pequeñas (2 a 3 μ m), redondas a ovoides, con el núcleo teñido de violeta oscuro y el citoplasma en azul tenue, casi incoloro. Por efectos de la propia coloración, ocurre una retracción del citoplasma dando la apariencia de una falsa cápsula. En ocasiones pueden observarse levaduras extracelulares debido a la excesiva multiplicación dentro de las células fagocitarias y su consecuente destrucción.

Cultivo.

Se recomienda la siembra de muestras seriadas en medio agar Sabouraud y agar Sabouraud con cloranfenicol y cicloheximida, así como su incubación a 28 °C.

El material patológico debe sembrarse paralelamente en medios de cultivo enriquecidos como son: agar-sangre con glucosa y cisteína, y agar infusión de cerebro y corazón con cisteína e incubar a 37 °C para lograr la fase levaduriforme. Otro medio de cultivo recomendado para el primer aislamiento de *H. capsulatum* es el agar extracto de levadura-fosfatos, con hidróxido de amonio.

El tiempo de incubación de las muestras debe ser de 2 a 4 semanas, aunque según la mayoría de los autores es recomendable esperar hasta 6 u 8 semanas; otros, en cambio, prefieren incubar hasta las 12 semanas antes de considerar una muestra negativa.

Inoculación en animales.

La inoculación en animales de laboratorio (ratones, cobayos y cricetos son los más susceptibles) se realiza tanto para el aislamiento de *H. capsulatum* a partir de diferentes tipos de muestras de origen clínico o ambiental como para la conversión a la fase levaduriforme *in vivo*. Las muestras "contaminadas" (por ejemplo, esputo) son las que generalmente se someten a este proceso por las dificultades que presenta el aislamiento del patógeno mediante la siembra directa en medios de cultivo. Entre 2 y 4 semanas los animales se sacrifican y los hígados y bazo se maceran e inoculan en los medios de cultivo mencionados para su posterior identificación.

Pruebas serológicas

Detección de anticuerpos.

Las pruebas serológicas han sido de gran valor en el diagnóstico de la histoplasmosis, no sólo por su relativa rapidez en comparación con los métodos de cultivo e identificación, sino también porque, en muchas ocasiones, son la primera y a veces la única evidencia de infección.

Las técnicas más útiles han sido la inmunodifusión doble y la fijación del complemento; también se han usado la aglutinación de látex, la inmunofluorescencia, el radioinmunoensayo y el ensayo inmunoenzimático.

Según algunos autores, las pruebas serológicas son positivas en aproximadamente el 85-90 % de los casos de histoplasmosis sistémica, pero esta proporción es mucho menor en infecciones localizadas o asintomáticas, o en individuos inmunodeprimidos.

En casos de meningitis crónica por *H. capsulatum* también se han encontrado anticuerpos en LCR. La prueba de fijación del complemento es más sensible que la inmunodifusión, aunque menos específica. Si se pretende alcanzar una mayor sensibilidad, se recomienda realizar simultáneamente ambas pruebas.

Las pruebas de inmunoprecipitación son, sin embargo, más específicas; la aparición de bandas de precipitación H y M le confiere una alta especificidad.

La presencia de una banda M indica una infección activa o pasada, o la aplicación reciente de una prueba intradérmica de histoplasmina; mientras que la banda H indica infección activa y casi siempre aparece acompañada de la banda M.

Detección de antígeno.

En los últimos años se han desarrollado técnicas sensibles y específicas para la detección de antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en muestras de suero, LCR, orina y lavados bronquioalveolares, mediante radioinmunoensayo y ELISA.

Desde los primeros estadios de la enfermedad, este antígeno puede ser detectado, de forma rápida, incluso antes de la aparición de los anticuerpos, y los resultados pueden ser expresados cualitativa y cuantitativamente.

Sin embargo, estas pruebas no sustituyen a las pruebas convencionales (detección de anticuerpos, examen directo y cultivo), sino que las complementan, ya que mejoran la sensibilidad general del diagnóstico y aumentan su rapidez, particularmente en aquellos pacientes con las formas graves de la enfermedad.

Prueba cutánea

Esta prueba consiste en la inoculación por vía intradérmica de 0,1 mL de histoplasmina (antígeno metabólico obtenido del filtrado de un cultivo de la fase filamentosa de *H. capsulatum* previamente diluido y estandarizado).

La lectura de la prueba se realiza a las 48-72 horas.

Su positividad está dada por la formación de una zona de induración con un diámetro mayor de 5 mm. Se considera que esta prueba se hace positiva entre los 15 y 40 días siguientes al contacto con el agente causal. Su valor diagnóstico es limitado, pues no discrimina entre infección pasada y reciente, sin embargo, ha sido una herramienta importante en el conocimiento de la epidemiología de la histoplasmosis, ya que ha permitido delimitar las áreas endémicas.

En las formas graves de la histoplasmosis, la negativización de la intradérmica reacción es índice de mal pronóstico.

Epidemiología y control

Histoplasma capsulatum crece en suelos con alto contenido de nitrógeno y fósforo asociado por lo general al depósito y acumulación de excretas de aves y de murciélagos. Se conoce que su distribución en el suelo no es homogénea, sino que se presenta en los llamados "microfos".

Aunque esta especie crece en abundancia sólo en condiciones ambientales relativamente restringidas, *H. capsulatum* se ha encontrado en los cinco continentes. Las zonas de mayor endemidad se localizan en regiones tropicales y subtropicales con una temperatura media anual de 22 a 29 °C, una humedad relativa de 67 a 87 % y un promedio de precipitación anual de aproximadamente 1 000 mm.

En Cuba esta micosis fue descrita por primera vez en 1951, y desde entonces se ha presentado en la mayoría de los casos en forma de brotes epidémicos asociados a entrada o permanencia en lugares habitados por murciélagos. Los aislamientos de *H. capsulatum* de muestras ambientales han contribuido también al conocimiento de su hábitat natural y la localización de las fuentes de infección de los brotes epidémicos en nuestro país.

Los brotes epidémicos de histoplasmosis han estado relacionados con actividades humanas muy diversas como son: limpieza de locales abandonados, gallineros, palomares, tala de árboles, construcciones, exploración de cuevas, recolección de guano, cría de aves, espeleoturismo, arqueología, maniobras militares, minería, etc.

Una exposición muy constante a cantidades abundantes de conidios en ambientes cerrados puede resultar letal, mientras que las exposiciones moderadas provocan infecciones de gravedad variable, muchas de las cuales, en individuos inmunocompetentes, se resuelven en forma espontánea. Los casos de transmisión por vía percutánea han sido muy escasos.

Cryptococcus neoformans

Introducción

Cryptococcus neoformans es una levadura encapsulada, agente etiológico de la criptococosis, micosis de curso subagudo o crónico que puede presentar diferentes manifestaciones clínicas, aunque más del 75 % de los casos se localizan en el Sistema Nervioso Central. Su estado teleomorfo es conocido como *Filobasidiella neoformans*.

Morfología e identificación

Cryptococcus neoformans crece en la mayoría de los medios de cultivo empleados en el laboratorio de micología.

En agar Sabouraud o en agar extracto de malta, las colonias se desarrollan en 36 a 72 horas a 25-30 °C o a 37 °C. Estas colonias son de color blanco amarillento a crema, y se tornan más oscuras al envejecer. Su aspecto es mucoso, poco elevado, brillante, de bordes enteros y húmedos.

Desde el punto de vista microscópico, *C. neoformans* se observa como una levadura encapsulada, esférica, que puede medir entre 2 y 15 μ m de diámetro, con una o dos yemas o brotes que permanecen unidos a la célula madre por una base estrecha hasta alcanzar el mismo tamaño; rodeando la célula se puede apreciar una cápsula, de grosor variable, la cual se hace evidente en preparaciones con tinta china o nigrosina al 10 %.

En condiciones especiales de cultivo, se ha podido observar la presencia de pseudomicelios.

La formación de la cápsula puede ser estimulada *in vitro* mediante la siembra en agar chocolate a 37 °C en atmósfera de CO₂, mientras que, por el contrario, en pasados sucesivos en medios de cultivo como agar Sabouraud o agar extracto de malta, el tamaño de la cápsula tiende a disminuir. Entre las características fisiológicas de *C. neoformans* se encuentran su incapacidad de fermentar los carbohidratos, la asimilación de inositol y la producción de ureasa y fenoloxidasa; la primera de estas enzimas actúa sobre la urea con la consiguiente alcalinización del medio, mientras que la segunda es capaz de oxidar una variada gama de sustratos difenólicos hasta convertirlos en melanina. Ambas propiedades se han utilizado en las pruebas de identificación de *C. neoformans* en el laboratorio. Otras especies del género también han sido responsables de enfermedades en el hombre: *C. albidus*, *C. laurentii* y *C. terreus*.

Se conocen dos variedades de esta especie: *C. neoformans* var. *neoformans* y *C. neoformans* var. *gattii*, las cuales se diferencian en su comportamiento bioquímico, sus respectivos hábitats naturales y características antigénicas. Teniendo en cuenta estas diferencias bioquímicas, se han confeccionado medios de cultivo que permiten su identificación.

Patogenia y datos clínicos

La virulencia de *C. neoformans* está determinada, principalmente, por tres factores: la capacidad de crecer a 37 °C, la producción de la enzima fenoloxidasa y la presencia de la cápsula.

Estas tres propiedades son esenciales pero no suficientes para la virulencia. Los aislamientos carentes de cápsula son menos virulentos que los encapsulados. Por otra parte, en aquellos casos clínicos causados por cepas no capsuladas o con cápsulas muy pequeñas, la respuesta del hospedero ha sido más fuerte y la enfermedad menos severa.

El polisacárido capsular es el responsable tanto de la inhibición de la fagocitosis de *C. neoformans* como de la supresión de la inmunidad celular y humoral, y de la depresión del proceso inflamatorio; además, se considera también un potente activador de la vía alternativa del complemento.

Otro factor de virulencia importante de *C. neoformans* es la producción de la enzima fenoloxidasa, la cual es capaz de utilizar como sustratos una gran cantidad de compuestos difenólicos entre los que se encuentran las catecolaminas; como resultado de esta actividad se obtiene la melanina con la consiguiente coloración oscura de las colonias y, en ocasiones, del medio de cultivo. El mecanismo mediante el cual esta enzima contribuye a la virulencia de

C. neoformans todavía no ha sido completamente explicado, aunque se conoce que la melanina protege a la célula fúngica contra diversos agentes físicos (temperatura, radiaciones) y enzimáticos inducidos por los mecanismos de defensa del hospedero.

El marcado neurotropismo de *C. neoformans* también constituye un factor de virulencia, ya que se considera una forma de evadir las defensas del hospedero, lo cual está relacionado con la melanogénesis, sobre todo si se tiene en cuenta el alto contenido de catecolaminas en los órganos del Sistema Nervioso Central (SNC).

Salvo raras excepciones, la puerta de entrada de *Cryptococcus* son los pulmones. La infección pulmonar primaria puede permanecer localizada o diseminarse a otros órganos en dependencia del estado inmune del hospedero. En individuos con un sistema de defensa íntegro, la infección que sigue a la inhalación se resuelve rápidamente con mínima sintomatología, por lo que la mayoría de estas infecciones pulmonares no se diagnostican.

En pacientes con compromiso en los mecanismos de defensa específicos, particularmente factores o patologías que afectan la respuesta inmune mediada por células, la enfermedad se extiende con rapidez y afecta casi todos los órganos, en especial el SNC.

Las principales condiciones predisponentes asociadas a la criptococosis son: trasplantes de órganos, tratamientos prolongados con esteroides, leucemias crónicas, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis y SIDA.

Formas clínicas de la criptococosis

Meningitis.

Es la forma clínica más común de presentación; se describe clásicamente, como de comienzo insidioso, subagudo y en ocasiones crónico. Los síntomas más frecuentes son la fiebre y la cefalea. Esta última, durante meses, puede ser la única manifestación; por lo general es frontal,

retroorbitaria o temporal y se inicia en forma insidiosa hasta hacerse continua y progresiva. Otros síntomas pueden ser: fotofobia, trastornos mentales, náuseas, vómitos y malestar general. El LCR suele ser claro, con presión elevada, aumento en el número de células (comúnmente < 800/mL) a predominio de linfocitos y baja concentración de glucosa. En los pacientes con SIDA, el estudio citoquímico del LCR puede ser normal.

Meningoencefalitis.

Es una forma poco común de infección fulminante y muerte en breve plazo, que resulta de la diseminación de la infección meníngea al parénquima cerebral.

Los síntomas clínicos comprenden obnubilación, trastornos de memoria, confusión, irritabilidad, cambios de personalidad y psicosis. Las manifestaciones oculomotoras incluyen fotofobia, oftalmoplejía y nistagmo. Puede confundirse con el criptococoma si se presentan signos focales tales como hemiparesia o hemiplejía. La aparición del cuadro de meningoencefalitis puede prevenirse en algunos casos con un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno.

Criptococoma.

Es la forma menos frecuente de presentación de la criptococosis del SNC. La sintomatología se caracteriza por cefalea, trastornos mentales (confusión, letargia y coma), náuseas, vómitos y trastornos visuales. La localización ocurre, principalmente, en los hemisferios cerebrales, con menos frecuencia en médula espinal y sólo rara vez en el cerebelo.

Su tamaño es variable, desde unos pocos milímetros hasta 6 cm y con frecuencia se presenta como lesiones múltiples.

Pulmonar. La infección pulmonar sintomática se manifiesta con tos, expectoración mucosa, malestar general, dolor pleural, pérdida de peso y fiebre. En algunos casos puede confundirse con la tuberculosis. Las imágenes radiológicas son inespecíficas y consisten en infiltrados localizados, no muy extensos en lóbulos inferiores, aunque también puede presentarse un nódulo pulmonar solitario.

Diseminada.

Además de la diseminación al SNC, a partir del foco pulmonar, la criptococosis puede diseminarse a otros órganos: hígado, riñón, bazo, ganglios linfáticos, suprarrenales, próstata, entre otros. En pacientes inmunodeprimidos, es común la criptococemia. La diseminación ósea es poco frecuente, aunque fue una de las primeras formas conocidas de criptococosis; las lesiones líticas se localizan, sobre todo, en el cráneo, costillas, pelvis y epífisis de huesos largos y vértebras.

Cutánea.

Puede presentarse en el curso de la diseminación o como formas cutáneas primarias. Generalmente se manifiesta en forma de pápulas, nódulos subcutáneos y ulceraciones.

Diagnóstico de laboratorio

Productos patológicos.

La muestra clínica más útil para el diagnóstico de la criptococosis es el LCR. Otras que son de utilidad, en dependencia de las manifestaciones clínicas, son:

sangre, suero, esputo, lavado bronquioalveolar, aspirado de lesiones cutáneas, orina y biopsias.

Examen directo.

El examen microscópico directo se realiza mezclando una gota de tintachina o nigrosina con sedimento de LCR, orina, lavado bronquioalveolar o con material de biopsia macerado; permite la observación de las levaduras encapsuladas por contraste negativo.

La presencia de células gemantes es útil para evitar falsos diagnósticos por confusión con leucocitos u otros elementos formes. Esta técnica tiene una sensibilidad del 50 al 70 %, aunque sobrepasa el 90 % en pacientes con SIDA.

Cultivo.

El material clínico obtenido debe ser inoculado en placas de agar-sangre o agar Sabouraud con cloranfenicol o sin este (no debe añadirse cicloheximida, ya que inhibe su crecimiento). La incubación debe realizarse a 30 °C durante 48 a 72 horas como mínimo, aunque no se deben descartar como negativos hasta pasadas, al menos, 3 semanas.

Pruebas serológicas

La detección del polisacárido capsular en el LCR y otros fluidos corporales (suero, orina y lavados bronquioalveolares) mediante la prueba de aglutinación de látex, constituye una herramienta de alta sensibilidad y especificidad que permite el diagnóstico rápido de la criptococosis. También se ha empleado la técnica de ELISA.

La detección de anticuerpos no tiene valor diagnóstico, aunque su presencia suele reconocerse como signo de buen pronóstico. Las técnicas más utilizadas para su detección son la inmunofluorescencia indirecta y la aglutinación en tubo.

Epidemiología y control

La criptococosis se considera la más ampliamente distribuida entre todas las micosis profundas. Debido a la ubicuidad de su agente etiológico, una gran parte de la población puede estar expuesta; sin embargo, la enfermedad se presenta con una frecuencia muy baja en individuos inmunocompetentes, lo que ha hecho considerar la existencia de una fuerte resistencia natural a esta enfermedad.

La inmensa mayoría de los pacientes presentan algún factor predisponente o enfermedad de base que generalmente se asocia a deficiencias en los mecanismos de inmunidad celular. Entre estos factores, los más importantes son: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los tratamientos prolongados con corticosteroides, los trasplantes de órganos, leucemias, linfomas y sarcoidosis.

La criptococosis no se transmite de persona a persona, ni de animal al hombre, ni entre animales. Tampoco se han informado brotes epidémicos en humanos por exposición simultánea a una fuente común.

El principal hábitat conocido de *C. neoformans* en la naturaleza son las excretas de palomas y el suelo próximo a los palomares (*C. neoformans* var. *neoformans*). Otro nicho ecológico recién identificado, específicamente para *C. neoformans* var. *gattii*, ha sido el relacionado con los eucaliptos.

En Cuba sólo ha sido encontrada la variedad *neoformans*, tanto en aislamientos clínicos como ambientales.

Hongos causantes de cromomicosis

Introducción

La cromomicosis (cromoblastomicosis, dermatitis verrugosa) es una infección cutánea y subcutánea crónica causada por diferentes géneros y especies de hongos dematiáceos (depigmentación oscura) como:

Phialophora verrucosa, *Cladosporium carrionii*, *Fonsecaea pedrosoi* (el más frecuente), *Fonsecaea compactum*, así como *Wangiella dermatitidis*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *Cladophiala ajelloi* y recientemente se han reportado casos por *Exophiala spinifera*.

Esta enfermedad clínicamente se caracteriza por lesiones nódulo- verrucosas localizadas, sobre todo, en miembros inferiores.

El primer caso fue descrito en Brasil por Pedroso en 1911, (el cual no fue publicado); luego Medlar y Lane comunicaron un caso de dermatitis verrucosa en el pie de un estibador de Boston en 1915. El hongo aislado fue tipificado por el botánico Thaxter como *Phialophora verrucosa*. A partir de estos descubrimientos se ha observado que otros microorganismos, estrechamente relacionados, provocan la misma enfermedad.

Morfología e identificación

En los exudados y en los tejidos afectados pueden encontrarse cuerpos redondos decolor café oscuro de pared gruesa, de 5 a 15 μ m de diámetro, que están divididos por tabiques, llamados **células fumagoides** o **células de Medlar**.

Al examen microscópico de las colonias se observan diferentes hifas pigmentadas gruesas y tabicadas, presentándose en algunas cepas cuerpos nodulares.

Tienen tres tipos de reproducción asexual, la más común es la disposición en forma de hormodendrum (*Cladosporium*), los conidios se superponen uno encima del otro; la segunda disposición es la de fiálides, donde una sola célula base o conidiógena sostiene esporas elípticas, dándole imagen similar a la de un florero; y la tercera es la acrotheca, donde al final de una hifa o conidióforo se disponen alternativamente los conidios.

El género y la especie está dado por la forma de reproducción que predomine.

El *Fonsecaea pedrosoi* tiene los tres tipos de reproducción (cladospórica, fialofórica y acrotheca).

Fonsecaea compactum. Es semejante a *Fonsecaea pedrosoi*, las acrothecas y fiálides son iguales, su diferencia radica en la disposición del hormodendrum, que es mucho más compacto y con mayor número de conidios.

Phialophora verrucosa. Posee una sola forma de reproducción, que es a base de fiálides: la base es de tipo cupuliforme, de aproximadamente 6 a 8 μ m, con un collar en la parte final; de esta estructura nacen conidios redondos o ligeramente alargados; cuando las colonias se hacen viejas, es posible encontrar clamidosporas y cleistotecas.

Cladosporium carrionii. Tiene un solo tipo de reproducción a base de hormodendrum largo, compuesto por cadenas de conidios de 9 a 10 μ m que pueden ramificarse.

Wangiella dermatitidis. Presentan numerosas células levaduriformes, con gemas de la mitad de su tamaño; cuando la colonia se hace más vieja, nace un micelio a partir de las células levaduriformes que es septado y oscuro, del que surgen fiálides muy similares a las de *P. verrucosa*, observándose en algunas cepas hormodendrum corto.

Patogenia y datos clínicos

Los agentes de la cromomycosis se encuentran en el suelo y materia vegetal en descomposición, incluida la madera. La enfermedad es provocada por implantación traumática de las esporas e hifas del hongo que penetran en el tejido. La evolución de la enfermedad es crónica, iniciándose la primera lesión en el sitio de la inoculación, como una pápula que crece lentamente hasta formar lesiones nódulo- verrucosas, ocupando la linfa sin transponerla.

Sólo esporádicamente se reportan casos que toman huesos o Sistema Nervioso Central.

La lesión inicial aparece como una lesión de tipo papulosa, bien limitada, eritematoescamosa, pruriginosa, que da el aspecto de una tiña del cuerpo.

Las lesiones van creciendo poco a poco y quedan nódulos eritematoescamosos que aproximadamente un año después se manifiestan como extensas placas verrucosas o de forma vegetante, cubiertas con abundantes escamas, ulceraciones y costras sanguíneas.

A medida que el padecimiento se hace crónico, va dejando zonas cicatrizantes; es común que se presente linfaestasia, dando un aspecto elefantiásico.

El diagnóstico se realiza desde el punto de vista clínico, de laboratorio, biopsia y rayos X.

Diagnóstico de laboratorio

Productos patológicos.

Escamas, material hemopurulento, material de biopsia.

Examen directo.

La toma de muestra se hace recolectando las escamas, colocándolas entre porta y cubreobjeto con KOH al 30 %, dejándolas reposar por lo menos 30 minutos.

Al microscopio se observa la forma parasitaria de células fumagoides (mal llamadas esclerotes de Medlar); son estructuras que se encuentran solas o agrupadas, de color café, paredes gruesas; presentan dobles membranas y pueden estar divididas por un tabique central, dando el aspecto de grano de café. Es posible observar, además, filamentos gruesos, tabicados y oscuros, que nacen de acúmulos de células fumagoides.

Cultivo.

Se realiza sembrando las escamas en los medios de cultivo, como Sabouraud y Mycosel-agar, incubándose a 25 °C. Todas las especies productoras de cromomicosis crecen lentamente (10 a 40 días) y las colonias son macroscópicamente similares, es decir son colonias de crecimiento lento, limitadas, brillosas, aterciopeladas, radiadas con tonalidades verde-oscuras a negras. A simple vista no es posible distinguir y diferenciar las especies, por lo que nos apoyamos en la observación de la micromorfología (microcultivo).

Es importante mencionar que para distinguir las cepas productoras de cromomicosis de los hongos contaminantes comunes, se pueden practicar dos pruebas:

Térmica: sólo las especies de cromomicosis crecen a 37 °C.

Licuefacción de la gelatina: nada más lo hacen los hongos negros contaminantes y nunca los agentes de la cromomicosis.

Pruebas serológicas

De poca importancia, por ser el proceso relativamente superficial y se observa la forma parasitaria con gran facilidad.

Se han detectado precipitinas y anticuerpos fijadores de complemento, perdiendo importancia este hecho porque los antígenos extraídos se cruzan inmunológicamente con una variedad de hongos patógenos.

Biopsia.

Histológicamente se presenta un granuloma tuberculoide que contiene las células fumagoides. A nivel de la epidermis, acantosis irregular, hiperqueratosis y paraqueratosis, así como hiperplasia pseudoepiteliomatosa: las estructuras fúngicas son fácilmente visibles a nivel de la capa córnea. A nivel de la dermis superficial y media, se ven granulomas tuberculoideos constituidos por linfocitos, células epitelioides y células gigantes de tipo Langhans. Las estructuras fúngicas se observan dentro de las células gigantes.

Rayos X y tomografía. Útiles solamente para los casos de metástasis cerebral y osteólisis.

Epidemiología y control

La enfermedad se presenta en climas tropicales y subtropicales.

Las diversas especies etiológicas de la cromomicosis viven en la naturaleza, en el suelo, preferencia en climas húmedos y cálidos con temperaturas entre 20-25 °C.

La vía de entrada es cutánea a través de una solución de continuidad, presentándose por traumatismos a menudo con astillas de madera; no se transmite de hombre a hombre y los animales son raramente afectados.

Afecta más a hombres que a mujeres, con mayor frecuencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida. No hay predisposición racial, siendo más frecuente en campesinos, leñadores y granjeros.

Las medidas profilácticas más adecuadas son el insistir en el uso de calzado cerrado para evitar los traumatismos.

Sporothrix schenckii

Introducción

Es un hongo dimórfico, que vive en las plantas o en la madera, y se introduce en forma traumática en el interior de la piel provocando la esporotricosis, que es una micosis subcutánea profunda de mayor frecuencia en países de América Latina, aunque tiene una distribución universal.

Es de curso subagudo o crónico. La forma clínica más común es la cutáneo-linfática, pero también se describen formas sistémicas que suelen relacionarse con procesos debilitantes de los pacientes.

La esporotricosis fue descrita en 1898 por el médico norteamericano Schenck, el cual reseñó una clásica esporotricosis linfagítica, aunque los mayores aportes a la clínica y micología de la enfermedad se deben a los franceses De Beurmann y Gougerot.

Las formas sistémicas de la esporotricosis han aumentado su frecuencia y en algunos casos se comportan como micosis oportunistas.

Patogenia y datos clínicos

La esporotricosis cutánea primaria se inicia a través de traumatismos con material contaminado; la primera lesión se presenta en el sitio de entrada del hongo, produciéndose el chancro esporotricósico; aproximadamente 10 días después se forma, por la interacción con la respuesta inmune, el denominado *complejo cutáneo linfático*. A partir de esto, la enfermedad puede seguir dos cursos: involución de las lesiones y curación espontánea en un porcentaje bajo; o extenderse por contigüidad, observándose placas verrucosas o lesiones gomosas, escalonadas, que afectan los linfáticos regionales y se detienen en el linfático mayor. Cualquier estado de inmunosupresión puede propiciar que la enfermedad se disemine hacia otros órganos.

La esporotricosis pulmonar se inicia de forma similar al de la tuberculosis: primero se presenta el primer contacto, después aparece la esporotricosis primaria pulmonar como un cuadro neumónico, siendo asintomático aproximadamente en el 98 % de los casos, manteniéndose de una manera limitada; a partir de aquí es más fácil la diseminación sistémica.

Debido al polimorfismo de la esporotricosis, existen múltiples clasificaciones clínicas. Adoptaremos la siguiente:

Formas clínicas de la esporotricosis

1. Esporotricosis cutánea:

- a) Localizada, fija.
- b) Cutaneolinfática.
- c) Mucosa.

2. Esporotricosis extracutánea:

- a) Unifocal.
 - Pulmonar.
 - Osteoarticular.
 - Del Sistema Nervioso Central (SNC).
 - Otros.

b) Diseminada, multifocal: en su conjunto son micosis muy poco frecuentes y su origen puede ser por diseminación de una forma cutánea linfática a partir de una infección pulmonar primaria.

Las formas sistémicas de esta infección han sido relacionadas con factores predisponentes como: la malnutrición, el alcoholismo crónico y la inmunodeficiencia.

La topografía más frecuente de la esporotricosis es en miembros superiores e inferiores, iniciándose casi siempre en manos y pies respectivamente. En niños puede ser frecuente la topografía facial.

El diagnóstico se realiza desde el punto de vista clínico, de laboratorio, biopsia y Rayos X.