

D Micosis HIV-SIDA

MICOSIS ASOCIADAS A PACIENTES VIH + / SIDA Reinoso Navarrete EH

Cátedra de Micología Médica e Industrial "Prof. Dr. Pablo Negroni".
Carrera de Microbiología. Fac. Cs. Veterinarias. UNLP.

Diferentes factores asociados al desarrollo y al progreso, han logrado que la prevalencia de las micosis se haya incrementado dramáticamente en los últimos años, hecho relacionado con el deterioro de los mecanismos defensivos que le permiten al individuo normal contrarrestar estas enfermedades.

Dentro de las causas que condicionan la patogenicidad de los eumycetos (hongos verdaderos) ya sean reconocidos patógenos primitivos u oportunistas, se involucran a los factores intrínsecos ligados al huésped como los fisiológicos (vejez, gravidez y prematuridad) y patológicos (neoplasias, hemopatías diversas, granulomatosis séptica familiar, tuberculosis, sarcoidosis, diabetes y otras endocrinopatías y todas las enfermedades que alteran la inmunidad celular. Sumado a estos, han tomado en la actualidad mayor relevancia, los factores extrínsecos (iatrofarmacogénicos) como los tratamientos con antibióticos de amplio espectro aplicados por largos periodos e inmunosupresores en general, las intervenciones quirúrgicas complejas y prolongadas, (cirugía cardíaca y transplante renal), o pacientes con sondas, catéteres y aparatos de respiración artificial, tanto como los ambientes hospitalarios con reformas edilicias y nuevas construcciones, sistemas de aire acondicionado y alimentos contaminados por microorganismos.

Indudablemente los avances de la medicina han producido como contrapartida un aumento de las infecciones oportunistas, donde se encuentran mohos y levaduras ambientales y propias del hombre como patógenos potenciales, aunque ninguno de los factores citados han influido tanto en el aumento de la incidencia de las micosis, como la pandemia del SIDA a

partir del año 1980, donde la población susceptible a las micosis oportunistas se ha incrementado notablemente, aumentando también el número de especies fúngicas involucradas (emergentes), dando origen a manifestaciones clínicas diversas que van desde un cuadro febril mal definido a un estado septicémico fatal, así como nuevas nomenclaturas, clasificaciones y criterios taxonómicos.

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por provocar una reducción paulatina y progresiva del número de linfocitos T CD4+, tanto en tejidos como en sangre periférica, hasta llegar a su total depleción. Como consecuencia se produce una alteración y disminución de la inmunidad celular que favorece el incremento de las infecciones oportunistas, alteran la calidad de vida y producen elevada mortalidad en estos pacientes. Dentro de estas patologías, la Pneumocistosis por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) es una de las micosis pulmonares más frecuentes e importantes asociada a SIDA, ya que se produce en el 75 % de los pacientes con SIDA y tiene una mortalidad superior al 32 %.

La infección por *Pneumocystis* se presenta por lo general en pacientes con CD4 < 200 células/mm. El cuadro clínico habitual de PCP incluye disnea progresiva, tos no productiva y fiebre. Una complicación posible es la formación de neumotórax. Los hallazgos más frecuentes en la radiografía simple de tórax son el infiltrado intersticial bilateral de predominio perihiliar («vidrio esmerilado») y la asociación de infiltrado alveolar e intersticial hasta en un 90%.

Otras levaduras propias de la piel y mucosas del hombre, también afectan a la

población infectada por el VIH, así *Candida* y sus especies pueden producir diferentes formas clínicas de Candidiasis durante el progreso de la enfermedad; siendo la Candidiasis bucal y esofágica una de las patologías más frecuentes, afectando entre el 75 y 95 % de los pacientes. La confirmación de esta forma de Candidiasis posee un enorme valor clínico, ya que puede ser la primera manifestación en los pacientes VIH+/SIDA, constituyéndose no solo un indicador precoz de la enfermedad, sino como marcador de la severidad y marcador pronóstico de la misma. La presentación pseudomembranosa es la forma clínica oral más clásica y común de Candidiasis, aislandose *Candida albicans* en el 70 % de esta localización, aunque en pacientes sometidos a terapia antirretroviral altamente activa (TARAA/ TARGA) se describe un predominio de lesiones eritematosas bucales (79,5 %), con una prevalencia casi absoluta de *C. albicans* (88%), en su mayoría del serotipo A.

Otra micosis muy frecuente que afecta a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, es la Criptococcosis, cuya forma clínica más común involucra al SNC. Esta micosis tiene una incidencia entre 3 y 30 % de los pacientes con SIDA, según el nivel socio económico de los países involucrados, y su mortalidad es del 22 al 85,7 %. *Cryptococcus neoformans var grubii* (serotipo A) infecta al hombre y animales por vía aérea a partir de una fuente común ambiental, como son los depósitos de excretas de paloma y pájaros negros en ambientes poco soleados y/o sombríos. El 90 % de los casos de Criptococcosis esta asociada a SIDA. Los componentes de la cápsula de *C. neoformans* (glucuróxidomananos, galactóxidomananos y mananoproteínas) son los responsables de su patogenicidad (virulencia), al alterar los mecanismos de la fagocitosis (apoptosis). La saturación de antígeno capsular determina la formación de inmunocomplejos e impide la libre acción de los anticuerpos específicos. Razón por la cual los métodos inmunoserológicos de pesquisa de anticuerpos no tienen valor diagnóstico en esta micosis.

Animales silvestres como el murciélago y sus deyecciones posibilita ciclos de vida a mohos saprotrofos pero de reconocida patogenicidad como *Histoplasma capsulatum var capsulatum*, agente etiológico de la Histoplasmosis o Enfermedad de Darling. Esta micosis tiene una incidencia variable entre los pacientes VIH positivos, dependiendo de la endemicidad de cada región, así por ejemplo en Indianapolis se reporta que hasta el 30 % de los infectados por el VIH padecen Histoplasmosis, mientras en Dallas (Texas) sólo se reporta entre 4 - 5 % y en Argentina y Cuba 4 - 4,2% respectivamente.

La totalidad de los casos de Histoplasmosis en pacientes con SIDA evoluciona hacia la forma diseminada aguda o subaguda con lesiones micronodulillares en pulmón. El paciente presenta fiebre, tos, expectoración, disnea, pérdida de peso, debilidad y falta de apetito, es común la hepatoesplenomegalia y las lesiones cutáneas y mucosas.

Las especies del género *Aspergillus* son de amplia distribución en el ambiente, por lo que las infecciones causadas por estos hongos en pacientes con SIDA han sido reportadas en todo el mundo. El clínico rara vez sospecha la presencia Aspergilosis en estos pacientes, y esto, sumado a su difícil diagnóstico, hace que la verdadera incidencia de la enfermedad sea difícil de conocer. A pesar de todo, se ha estimado que aproximadamente el 4% de los pacientes con SIDA desarrolla una Aspergilosis invasora pulmonar, con fiebre, tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis. La falta de neutrófilos y su enzima mieloperoxidasa dependiente y la ausencia de macrófagos contra conidios de *Aspergillus* son los factores desencadenantes de la diseminación. La asociación de la Aspergilosis con el SIDA tiene muy mal pronóstico, con una mortalidad cercana al 80%. Las especie más comúnmente aislada es *Aspergillus fumigatus*. Otras especies como *A. flavus*, *A. Níger* y *A. terreus* son involucradas en esta patología. La OMD tiene poco valor en el diagnóstico de las Aspergilosis invasoras y los cultivos de las muestra solo detectan el 40 % de los casos. La histopatología de

biopsias con tinciones de plata-metamina y PAS son el gold Standard para su confirmación diagnóstica.

En la ciudad de la Habana (Cuba) sobre un estudio de 211 autopsias consecutivas de pacientes con infección VIH/SIDA en un período de 10 años, se demostró una frecuencia de micosis invasoras (invasivas) del 44,1%. La infección por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) fue la más frecuente (32%) con un predominio de afección pulmonar, la Candidiasis le siguió en orden de frecuencia con 31,1%, predominando las manifestaciones bucofaríngeas. La Criptococcosis cerebromeningea o sistémica resultó un trastorno grave y común. La Histoplasmosis diseminada ocurrió en un 9,6% y en tres casos (3,2%) se diagnosticó Aspergilosis pulmonar como hallazgo post mortem en lesiones cavitarias. En Venezuela se ha reportado que en 66 autopsias de pacientes muertos por sida, el 44% tenían infección por *H. Capsulatum*.

Las tinciones histopatológicas como PAS y plata-metamina (Grocott/Gomori) magnifican la presencia de los eumycetos en los tejidos. Numerosos trabajos avalan el extraordinario valor de la autopsia desde el punto de vista educativo e investigativo, así como en el control de la calidad de los servicios médicos.

Para la confirmación diagnóstica de las micosis existen métodos modernos de biología molecular como PCR, ELISA doble sándwich, RAPD, mtDNA-RFLP (Restriction fragment length polymorphism analysis), PCR/REA sobre biopsias, etc., pero por sus costos y complejidad, todavía los métodos rutinarios de Micología no han sido reemplazados, toda vez que por observación microscópica directa (OMD), cultivos e inmunoserología se logran resultados satisfactorios en el diagnóstico de las micosis, por ejemplo, por OMD se confirman entre el 83,6 y 89,3 % de las Criptococcosis meníngeas, con solo agregar 1 gota de tinta china o nigrosina al LCR, el cultivo en medios sencillos como Agar Sabouraud glucosado sin actidione o Medio de Staib tiene un rendimiento del 90,9 – 98,2 %. La aglutinación de partículas de látex detecta el 93 y 95 % de antígenorraquia y antige-

nemia respectivamente.

Las lesiones mucosas por *Candida* spp. son fácilmente diagnosticadas por OMD en fresco y/o tinción de Gram y el cultivo es altamente sensible, mas aún, con el uso de medios cromogénicos (CROM-agar) que facilitan además, la detección de asociaciones de diferentes especies de *Candida* en un misma forma clínica.

La muestra de elección para la detección de *Histoplasma capsulatum* es la escarificación de las lesiones cutáneas y su posterior tinción con Giemsa, demostrándose por OMD el 94,7% de las Histoplasmosis/SIDA.

El cultivo en Agar Sabouraud suplementado con sangre o cerebro corazón, mas antibióticos y cicloheximida tienen un alto rendimiento a 28 y 37 °C. La lisis centrifugación es el método de elección para hemocultivos. La Inmunodifusión en gel de agar para la investigación de anticuerpos específicos tiene una sensibilidad menor al 50 %.

En Neumocistosis la muestra mas adecuada para su diagnóstico es el lavado broncoalveolar (LBA) y en menor grado el esputo inducido. La biopsia transbronquial origina complicaciones como hemorragias e infecciones asociadas. Las tinciones de Gram Weigert, Giemsa y Grocott son de elección para su OMD.

Es muy interesante el uso de la inmunofluorescencia indirecta, dado que se observan todas las formas evolutivas de *Pneumocystis*.

Se rescata que, pese al avance de los métodos modernos de diagnóstico, todavía las técnicas convencionales del Laboratorio de Micología tienen una vigencia inexcusable, dado que, su práctica es sencilla y económica, sensible y específica en la mayoría de los casos, por supuesto, dedicándole su tiempo, la experiencia, el conocimiento y el trabajo interdisciplinario.

Por último, se puede concluir que todo método sensible y específico debe ser puesto en práctica por los servicios de diagnóstico, en beneficio de una confirmación rápida ante la sospecha de micosis, que redundará en beneficio de la calidad de vida del paciente.