

**MICOLOGIA MEDICA.
REVISION HISTORICA.
IMPORTANCIA Y NUEVAS PERSPECTIVAS.**

Dr. Carlos da Silva Lacaz (*)

(Trabajo publicado en los "Anais Brasileiros de Dermatología", 58(1): 33-36, 1983, y autorizado para su reproducción en Dermatología Venezolana, por el autor y por la Editora Científica Nacional Ltda.)

Quien acompaña el desenvolvimiento de la micología médica verifica que esta importante disciplina viene alcanzando notable progreso, principalmente con la conquista de nuevos recursos diagnósticos y el advenimiento de potentes drogas antifúngicas, posibilitando el control de numerosas micosis, principalmente cuando son diagnosticadas precozmente.

Los taxonomistas vinieron a encuadrar los hongos en un reino a parte -Reino Fungi- con características propias y especies bien definidas, que pasaron a ser estudiadas con todos los nuevos recursos que la Biología de hoy nos proporciona. Así, para citar un ejemplo, el *Paracoccidioides brasiliensis*, agente de la paracoccidioidomicosis, es bien conocido en cuanto a su micro morfología, en vida parasitaria o saprofítica, mucho se ha llegado a conocer respecto de la composición química de su pared celular en relación a la virulencia, estructura antigénica (antígenos propios y comunes a otras especies), "modelos" de infección experimental, relación entre el cuadro histopatológico y el de la inmunidad, permitiendo encuadrarlo en la división Eumyceta, subdivisión Deuteromycetina, clase de los Hyphomycetes, orden Moniliales. Se trata de un hongo conocido apenas en su forma imperfecta, asexual o anamorfa.

Constituidos los hongos por células eucarióticas, que sintetizan glucógeno, presentan en su pared celular varios componentes, principalmente la quitina, confiriéndole a los mismos la capacidad de colorearse por el método de PAS.

Los recientes textos de micología médica vienen incluyendo, al lado de los hongos propiamente dichos, las enfermedades provocadas por los actinomicetos (antiguos Ray Fungi, de los autores de la lengua inglesa), y algas del género *Prototheca*, estas últimas se cultivan en agar Sabouraud y sufren in-vitro la acción de la anfotericina B.

A pesar que los actinomicetos-aeróbios y anaeróbios son bacterias pertenecientes al reino Monera, por tradición, son estudiados en libros de micología médica.

En el momento actual adquieren gran importancia no solo el estudio de las micosis, sino también el micetismo (procesos tóxicos provocados por la ingestión de basidiomicetos con actividad neutrotrópicaalucinógenos, o para el lado del aparato gastrointestinal) y, principalmente, de las micotoxicosis-humanas y de los animales. Al descubrirse las aflatoxinas se despertó un enorme interés por otras toxinas fúngicas, algunas con actividad mutagénica, teratogénica o earcinogénica.

Se trata indiscutiblemente, de un enorme campo, abierto a nuevas y promisorias investigaciones.

La medicina de hoy, extremadamente agresiva, que se hace con el "hierro quirúrgico" o con el "veneno remedio", creó nuevas oportunidades para la acción de los hongos llamados "oportunistas", el ejemplo de la *Candida albicans*, del *Cryptococcus neoformans* y del *Aspergillus fumigatus*. Así, en pacientes transplantados (transplantes renales), en los que se implantan válvulas cardíacas, en pacientes inmunodeprimidos, a través de la farmacogénia o enfermedades graves (linfomas, hematopatías, diabetes descompensada, etc.), surgen oportunidades para que oculomicosis, cuadros sépticos, absesos cerebrales y otros cuadros clínicos puedan ocurrir, creándose un nuevo tipo de patología, en especial en los ambientes hospitalarios. En pacientes "drogados", principalmente en homosexuales, la incidencia de Candidiasis asociada a la infección por citomegalovirus, virus del herpes, sarcoma de Kaposi (tumor oportunista) y pneumocistosis viene aumentando en estos últimos años e investigaciones epidemiológicas, bien conducidas, principalmente en Estados Unidos de América, intentan relacionar una serie de hechos para medir la extensión de toda esta problemática. Vale la pena referir que la posición sistemática del *Pneumocystis carinii* todavía es muy discutida, que sea un hongo no cultivable (se colora en los pulmones por el método de Gomori) o, en cambio se trate de un protozooario.

Las micosis superficiales, en pacientes inmunodeprimidos, pueden asumir aspectos clínicos muy diversos de los comúnmente observados, con lesiones dérmicas, hipodérmicas o hasta generalizadas, produciendo los dermatofitos, en tales casos, anticuerpos circulantes detectados principalmente a través de reacciones de inmunodifusión y conrainmunolectroforésis.

De acuerdo a lo dicho inicialmente, la Micología médica creó nuevas raíces, se formó con un ramo bien definido de la Microbiología médica, con métodos de estudio propios a sus microorganismos. Pocos hongos patógenos no se han podido cultivar todavía, un ejemplo es el *Paracoccidioides loboi* y el *Rhinosporidium seeberi*.

Datos de los más interesantes han sido del estudio de las formas sexuadas de los hongos, principalmente de dermatofitos de los géneros *Microsporum* (*Nannizia*) y *Trichophyton* (*Arthroderma*), levantándose nuevos problemas de taxonomía.

Además de producir lesiones bien definidas, con la presencia de los hongos en las lesiones, cuadros de hipersensibilidad pueden ser provocados por metabolitos de los hongos con lesiones cutáneas, o por otro lado neumonitis como las determinadas por varias especies de *Aspergillus* y actinomicetos termófilos. Generalmente, a través de pruebas de inmunodifusión es que tales procesos son diagnosticados o con el empleo de pruebas intradérmicas.

Tanto las micosis superficiales como las profundas, presentan distribución muy amplia y, no siendo enfermedades de notificación obligatoria, se vuelve difícil medir la extensión de las mismas en varias partes del mundo, en especial en los países donde los servicios de salud pública no están organizados para tales fines. Tratándose de micosisinfección, los hechos epidemiológicos hasta ahora acumulados permiten concluir que la existencia de coccidioomicosis-infección, bien limitada a algunas áreas de los Estados Unidos (Valle de San Joaquín, California), y países de América del Sur y México, de la esporotricosis-infección, histoplasmosis-infección y paracoccidioomicosis-infección. Amplias experiencias epidemiológicas se vienen realizando en diversas partes del mundo, mostrando una nítida correlación entre "infección" y "enfermedad" en las áreas donde la positividad de una reacción intradérmica con antígeno fúngico se muestra con mayor incidencia.

La ocurrencia de algunas micosis profundas en países donde las mismas no son autóctonas, casos de "patología de importación" o "patología exótica", muestra que el hospedero se puede infectar (primo infección), sin ninguna sintomatología y muchos años más tarde se presenta la enfermedad, interviniendo en este despertar de un proceso quiescente, varios factores, como la edad, enfermedades asociadas o por el hecho de drogas inmunodepresoras.

En el caso de histoplasmosis-infección, casos asintomáticos pueden ocurrir después de exposición a aerosoles derivados de heces de murciélagos o de otros animales, con cuadros y manifestaciones pulmonares, casi todos regresan sin el empleo de medicación antifúngica alguna.

Es bueno recordar que muchas micosis ocurren tanto en el hombre como en los animales que viven en la misma "reservaria".

Micosis y patología geográfica.

Los hongos agentes de micosis superficiales y profundas viven generalmente en el suelo, aire atmosférico, detritos vegetales, frutas podridas, excretas de animales, agua, animales domésticos y silvestres, o

bien conviven pacíficamente con el huésped, tal como ocurre con la *Candida albicans* o el *Actinomyces israelii*.

Se sabe que determinadas micosis profundas aparecen frecuentemente en ciertas regiones de la tierra, donde existen factores bioclimáticos que favorecen el desenvolvimiento del hongo en vida saprofítica en el medio ambiente. En otros casos, probables factores genéticos deben intervenir en la mayor incidencia de determinadas micosis, en poblaciones indígenas, por ejemplo, como es el caso de la *Tinea imbricata* (Tokelau y Chimberé) y de la enfermedad de Jorge Lobo, también en la población indígena (indios Caiabi, Brasil). Esta última micosis, se distribuye en Brasil en la zona ecuatorial apareciendo en caucheros y madereros que viven en zonas de bosques densos, recorridos de ríos caudalosos. Es la gran hoya hidrográfica brasileña el lugar donde aparece con mayor incidencia la enfermedad de Jorge Lobo, ya descrita de modo espontáneo en toninas o delfines, demostrando ser el agua un reservorio eventual del *Paracoccidioides loboi* en la naturaleza.

La histoplasmosis africana (*Histoplasma duboisii*) es otro ejemplo de micosis profunda de ocurrencia limitada al continente africano, con manifestaciones clínicas distintas de la histoplasmosis clásica, esta última enfermedad aparece principalmente acompañando a los valles de los grandes ríos en los Estados Unidos, sin embargo en el Brasil, investigaciones realizadas con histoplasmina muestran un mayor porcentaje de positividad en Amazonia, por su gran hoya hidrográfica.

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas de las micosis superficiales son muy conocidas, tanto en su localización cutánea como mucosa y cutáneomucosa. Las tiñas aparecen tanto en la especie humana como en los animales, sobre formas únicas o de microepidemias y microepizootias, son descritas en la literatura producidas por dermatofitos queratinofílicos, geofílicos, zoofílicos o antropófilos.

La "pitiriasis versicolor" constituye un problema dermatológico muy común, en especial en los países tropicales.

Las candidiasis sistemáticas se describen cada vez con mayor frecuencia, en especial en pacientes inmunodeprimidos. La candidiasis mucocutánea crónica (CMCC) es un tipo especial de esta infección, ocurriendo generalmente en jóvenes con comprometimiento del sistema timo dependiente.

Los textos de Micología describen las manifestaciones clínicas de todas estas micosis, así como sus agentes etiológicos. En caso de las micosis profundas, tiene gran interés el estudio de las feohipomicosis (localizadas o profundas) y principalmente la basidiobolomicosis (*Basidiobolus ranarum*). Varios casos vienen siendo registrados en el norte del Brasil, algunos simulando hasta un "tumor de Burkitt", con buena respuesta al yoduro de potasio.

Las micosis profundas presentan gran interés en la práctica médica, en especial en países tropicales, donde son más frecuentes, pudiendo simular tuberculosis, neoplasias, linfomas y otros procesos. Lesiones cutáneas, con diferentes morfologías dermatológicas, síndromes adenomegálicos, síndromes hepato-esplénicos remedando el kalazar, cuadros de insuficiencia suprarrenal, lesiones destructivas de las cuerdas vocales, meningitis o abscesos cerebrales, lesiones oculares (úlceras de córnea, queratitis y hasta panofalmitis), lesiones pulmonares con diversas manifestaciones radiológicas, en fin manifestaciones clínicas diversas son encontradas generalmente en pacientes que proceden de zonas rurales. Particularidades clínicas pediátrico-juveniles, de la paracoccidiodomicosis vienen siendo destacadas por algunos clínicos.

En el capítulo de la patogenia de las micosis, muchos hechos faltan todavía por esclarecerse. Son muchos los metabolitos envueltos en los daños celulares o en procesos de hipersensibilidad fúngica. Glicoproteínas y lípidos han sido responsabilizados por estas lesiones, también se sabe que "complejos inmunes" pueden asumir importancia en algunos tipos de lesiones, como ocurre en casos de basidiobolomicosis y también en la esporotricosis, donde la reacción de Splendore-Hoeppli puede ser demostrada, con masa eosinofílica radiada (cuerpo asteroides), PAS positiva, muy característica, alrededor de los elementos fúngicos. En el caso de la paracoccidiodomicosis, el antígeno E2, con actividad antigénica, parece tener importancia en la propia reacción moduladora de la respuesta inmunológica del huésped. En muchas micosis profundas, procesos necróticos son observados, como en el caso de la zigomicosis, cuyos hongos forman también grandes trombos, lesionando las paredes de los vasos sanguíneos.

En la dependencia de la reacción del huésped, las lesiones pueden ser del tipo granulomatoso o no, y suele haber una nítida relación entre el cuadro histopatológico y el componente inmunológico. Cuando el sistema inmune dependiente del huésped está comprometido con disminución de linfocitos T, el paciente no responde a las pruebas cutáneas de lectura tardía, las lesiones son ricas en parásitos, y se detectan anticuerpos circulantes, el proteinograma revela un aumento de la fracción gamma. En los procesos benignos autolimitados, las pruebas cutáneas son positivas, con ausencia de anticuerpos circulantes, y el organismo trata de englobar y fagocitar los elementos fúngicos, circunscribiendo el proceso con lesiones granulomatosas. Es lo que ocurre generalmente en la primo-infección de naturaleza blastomicótica. De allí la división inmunopatológica de las formas polares de la blastomicosis, en dos grupos, a saber: a.- forma positiva (+), polo hipérgico y b.- la forma o polo negativo (-), llamado anérgico. Entre los dos polos se encuadran los estados intermedios. Muchas veces, después del tratamiento competente, el paciente anérgico, no reactor, puede pasar a reaccionar al antígeno competente, con mejoría de su estado.

Nuevos recursos han sido propuestos para el diagnóstico de las micosis, principalmente las profundas, con métodos histoquímicos, per-

Los micetomas, en especial los eumicetomas, todavía constituyen un serio problema terapéutico, recurriéndose casi siempre al tratamiento quirúrgico, en las formas avanzadas con lesiones óseas extensas. Debemos referir todavía el empleo asociado de algunas drogas antifúngicas, el ejemplo de lo que se hace con la 5-fluorocitosina y la anfotericina B, cuyo efecto sinérgico está demostrado principalmente en los casos de criptococosis, dermatitis verrugosa por hongos del género *Phialóphora* y *Fonsecaea*.

Un proyecto de trabajo clínico por ensayar sería el empleo de inmunomoduladores para completar el tratamiento de las formas graves de determinadas micosis. Algunos ensayos experimentales sugieren que el levamisol es una droga por ensayar, lo mismo que el BCG o el "factor de transferencia" mitiendo la mejor evidenciación de los hongos en las lesiones. La microscopía de barrido constituye un método muy utilizado para la verificación de las alteraciones en la estructura celular del hongo sometido a la acción de las nuevas drogas activas contra esos microorganismos. Avances enormes se procesan en la detección y cuantificación de anticuerpos circulantes en las micosis profundas, con reacciones de referencia para cada una de ellas en que pesen eventuales "reacciones de grupo", dada la presencia de antígenos comunes a determinadas especies. Las reacciones de fijación de complemento (macro y micrométodo), de Onchterlony, de inmunoelectroforésis, de contraínmunoelectroforésis, de inmunodifusión radial, de inmunofluorescencia y técnica inmuno enzimáticas (Elisa por ejemplo) son muy utilizadas para el diagnóstico, el control de curación y el pronóstico de la coccidioidomicosis, blastomicosis norteamericana, paracoccidioidomicosis y otras micosis profundas. En la criptococosis es muy utilizada la búsqueda del antígeno circulante en el L.C.R. y suero, pudiendo aparecer antes que el hongo, posibilitando de inmediato el empleo de drogas antifúngicas.

Para investigaciones epidemiológicas, las reacciones intradérmicas de lectura tardía encontraron el mayor campo de aplicación, un ejemplo de lo que ocurre con la coccidioidina o la esferulina, la histoplasmina, esporotriquina y la paracoccidioidina, teniendo necesidad de una mejor padronización para este último antígeno. También evolucionó mucho el estudio de la inmunidad celular en los pacientes portadores de micosis profundas, y se pueden utilizar varias pruebas para detectar el comprometimiento del sistema timo-dependiente, en los casos graves de alguna micosis profunda.

Es extremadamente gratificante, para quien acompaña desde hace mucho tiempo el desenvolvimiento de la Micología Médica, verificar que la mayoría de las micosis pueden ser controladas, principalmente con el descubrimiento de la griseofulvina, de la fungicidina (sobre varias formas farmacéuticas), de la anfotericina B, de los preparados sulfamídicos, de la 5-fluorocitosina y de los derivados imidazólicos, bien pa-

ra uso tópico (miconazol, clotrimazol, econazol) u oral (ketoconazol). En el arsenal terapéutico del pasado, teníamos apenas el yoduro de potasio, utilizado largamente en el tratamiento de la esporotricosis y actualmente, de la basidiobolomicosis.

Los micetomas, en especial los eumicetomas, todavía constituyen un serio problema terapéutico, recurriéndose casi siempre al tratamiento quirúrgico, en las formas avanzadas con lesiones óseas extensas. Debemos referir todavía el empleo asociado de algunas drogas antifúngicas, el ejemplo de lo que se hace con la 5-fluorcitosina y la anfotericina B, cuyo efecto sinérgico está demostrado principalmente en los casos de criptococosis, dermatitis verrugosa por hongos del género *Phialóphora* y *Fonsecaea*.

Un proyecto de trabajo clínico por ensayar sería el empleo de inmunomoduladores, para completar el tratamiento de las formas graves de determinadas micosis. Algunos ensayos experimentales sugieren que el levamisol es una droga por ensayar, lo mismo que el BCG o el "factor de transferencia".

(*) Director del Instituto de Medicina Tropical. Profesor Titular del Departamento de Medicina Tropical y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo (Brasil).