

CORRELACION ENTRE PRUEBAS SEROLOGICAS PARA DIAGNOSTICO DE MICOSIS PROFUNDAS Y RADIOGRAFIAS DEL TORAX

- Fanny Arreaza
- Jana Lehenhart
- Romea Mizrachi
- Gladys Tapia

Instituto Nacional de Higiene
Departamento de Micología
Caracas – Venezuela

INTRODUCCION

Las micosis profundas son enfermedades infecciosas causadas por un grupo heterogéneo de hongos, que, desde su hábitat natural, el medio ambiente, penetran accidentalmente en el organismo. La capacidad para adaptarse al huésped y vencer sus defensas selecciona un grupo muy reducido de especies de la gran cantidad de hongos saprofitos existentes.⁽⁷⁾

La puerta de entrada más frecuente es el aparato respiratorio, especialmente en los casos de Histoplasmosis y Coccidioidomicosis en los cuales el hongo puede permanecer, originando lesiones pulmonares o puede diseminarse a través de vasos sanguíneos o linfáticos al tejido cutáneo, visceral y óseo.⁽³⁾

El diagnóstico de las micosis profundas se realiza por medio de:

- Examen clínico.
- Examen radiológico.
- Exámenes de laboratorio que comprenden:

Examen directo, cultivo, histología y pruebas serológicas.

Las micosis profundas clínicamente se caracterizan por presentar: fiebre,

pérdida de peso, malestar general, manifestaciones respiratorias, digestivas o lesiones muto-cutáneas. Es muy importante investigar los antecedentes epidemiológicos de los pacientes sospechosos de tener una micosis profunda ya que la exposición al riesgo aumenta en agricultores y todas aquellas personas en contacto frecuente con tierra, polvo, plantas y animales.

Por la puerta de entrada respiratoria el hongo causa lesiones pulmonares tales como infiltrados diseminados, infiltraciones neumónicas o focos nodulares. Los ganglios linfáticos hiliares se encuentran casi siempre aumentados de volumen.⁽³⁾

De estos infiltrados unos experimentan resolución completa, otros curan en parte por resolución y en parte por fibrosis, pero lo más característico de curación es la formación de calcificaciones.

Los hallazgos radiológicos son indistinguibles de cualquier otra patología pulmonar.

Los exámenes de laboratorio que se realizan a partir del material clínico obtenido de la lesión, tiene la ventaja de permitir por el examen directo, la visualización del hongo y con los culti-

vos obtener el aislamiento de éste. Existe la desventaja de que las muestras muy contaminadas con bacterias, pueden dificultar el aislamiento del hongo. La ubicación de la lesión en algunos casos puede hacer difícil el abordaje para obtener el material necesario. Frecuentemente el tiempo requerido para obtener el aislamiento del hongo y hacer la identificación puede extenderse a un período de varias semanas.

Las pruebas serológicas nos permiten detectar la presencia de los anticuerpos desarrollados en los individuos infectados ante el estímulo antigénico del hongo. La respuesta inmunológica del huésped ante los antígenos fúngicos, se realiza a través de la inmunidad mediada por células (linfocitos T), las cuales se ha comprobado que juegan un papel importante en su defensa. También interviene en la respuesta inmunológica la inmunidad mediada por linfocitos "B", pero no se sabe si tiene un papel protector en el huésped.⁽⁸⁾ Este tipo de diagnóstico inmunológico es primordial cuando no se puede utilizar el diagnóstico micológico o cuando los agentes son hongos que habitualmente pueden encontrarse como comensales o como contaminantes en personas normales. El estudio seriado

de la respuesta inmunitaria tiene valor pronóstico.

La interpretación de estos resultados en algunos casos puede tener dificultades por lo que requiere un buen conocimiento de los conceptos básicos de inmunología micótica.

En nuestro estudio hemos hecho una evaluación de la concordancia que existe entre los hallazgos radiológicos y las pruebas serológicas de los casos recibidos en nuestro laboratorio.

METODOS

Sujetos:

En un período de 9 meses comprendido entre el 15-1-85 y el 15-10-85 en el Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene, se estudiaron 276 pacientes referidos de otros Centros Hospitalarios con diferentes impresiones diagnósticas para investigar micosis profunda. (Cuadros Nos. 1

y 2).

A cada paciente se le hizo la historia tomando en cuenta los siguientes parámetros:

- Edad, sexo, ocupación, residencias permanentes, residencias temporales y/o lugares visitados, contactos con animales, tierras y plantas.
- Investigaciones para descartar otras patologías tales como Mononucleosis infecciosa, Toxoplasmosis, Estreptococosis, etc.
- Exámenes de laboratorio: hematología completa, transaminasas, etc.
- Rx tórax para investigar la presencia de lesiones activas o residuales.

No se pudo obtener el informe radiológico en la totalidad de los casos estudiados y algunos llegaron con información escasa o nula. (Cuadro No. 3).

Pruebas serológicas

Técnica de doble difusión en gel:

Se utilizó el equipo comercial fabricado por M. A. Bioproducts de Whittaker Corporation de U.S.A., basado en los principios de inmunodifusión o doble difusión descrito por Oudin⁽⁶⁾ y Ouchterlony.⁽⁵⁾

Antígenos y sueros controles:

Se utilizaron los antígenos y sueros

CUADRO No. 1

CENTROS ASISTENCIALES	No. DE CASOS
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS:	151
Neumonología	(66)
Medicina	(28)
Transmisible	(18)
Pediatría	(17)
Dermatología	(6)
Oftalmología	(5)
Cardiología	(4)
Otros servicios	(7)
CLINICAS Y CONSULTORIOS PRIVADOS:	50
I.V.S.S.: (Pediátrico Elías Toro, Hospital Pérez Carreño)	29
M.S.A.S.: (Hospital Magallanes, Centro de Salud Guatire, Guarenas, Los Teques, Maracay, Valencia)	19
MEDICINA TROPICAL:	15
HOSPITALES DE BENEFICENCIA:	
(Hospital Vargas, Lidice, Hospital de Niños J.M. de los Ríos, Maternidad Concepción Palacios)	12
	TOTAL 276

CUADRO No. 2

IMPRESION DIAGNOSTICA	No. DE CASOS
MICOSIS PROFUNDA	112
SINDROME ADENOMEGALICO	53
NEUMOPATIA A PRECISAR	49
SINDROME FEBRIL PROLONGADO	24
UVEITIS CORIORETINITIS	17
SINDROME HEPATO-ESPLENICO	7
ASPERGILOSIS Y ASPERGILOMA	7
ERITEMA NODOSO	4
MENINGITIS	2
GRANULOMA LARINGEO	1
	TOTAL 276

controles de Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis y Aspergillus spp. del equipo comercial y el antígeno y suero control de Paracoccidioides brasiliensis suministrado por Yarzabal y col.

Técnica de aglutinación de látex para Cryptococcus neoformans:

Se utilizó el equipo comercial Crip-

tococcal Antigen Latex Agglutination System de M. A. Bioproducts, Whittaker U.S.A.

Esta es una prueba cualitativa y semi-cuantitativa que permite detectar en suero y L.C.R., la presencia del antígeno capsular polisacárido de Cryptococcus neoformans. Esta técnica utiliza partículas de látex impregnadas con Globulinas normales, estas últimas nos

CUADRO No. 3

INFORMES RADIOLOGICOS	No. DE CASOS	
Casos con informe radiológico	177	64.2%
Casos sin informe radiológico	99	35.8%
TOTAL	276	100%

CUADRO No. 4

PRUEBAS INMUNOLOGICAS	No. DE PACIENTES	
Doble difusión de Gel	272 pacientes	
Doble difusión y prueba de latex	2 pacientes	
Prueba de latex	2 pacientes	
TOTAL	276 pacientes	

CUADRO No. 5

MICOSIS	No. DE CASOS	%
PARACOCCIDIOIDOMICOSIS	12	60
HISTOPLASMOSIS	8 (BANDA M)	40
TOTAL	276 pacientes	

CUADRO No. 6

HALLAZGOS RADIOLOGICOS	No. DE CASOS
Rx PATOLOGICAS	140
Rx NORMALES	37
SIN INFORME RADIOLOGICO	99
TOTAL	276

CUADRO No. 7
Casos de Paracoccidiodomicosis serológicamente positivos confirmados por examen micológico y/o biopsia

CASOS	CLINICA	EXAMEN MICOLOGICO	BIOPSIA
1) A.A.R.	Adenitis axilar		
2) W.G.	Piel	Cultivo +	+
3) L.F.E.	Piel	Cultivo +	+
4) R. F.	Pulmonar	Espujo +	+
5) E. V.	Pulmonar	Espujo +	
6) H. F.	Pulmonar		
7) F.M.M.	Mucosa bucal	Positivo	+
8) G. M.	S. adenomegálico		
9) H. H.	Pulmonar	Espujo +	+
10) C. R.	Pulmonar	En estudio	
11) J.M.P.	Paraplejia		+
12) R.S.	Paladar	Mucosa +	+

permiten detectar las aglutinaciones no específicas que pueden ocurrir debido a la presencia de ciertas Macroglobulinas (Ej: factor reumatoideo).

La prueba de doble difusión en gel se realizó en 274 pacientes, a 2 de éstos se les realizó además, la prueba de látex para investigar Criptococcosis, por los antecedentes epidemiológicos que presentaban.

A 2 pacientes se les realizó prueba de látex solamente, tanto en suero como en L.C.R., éstos venían con diagnóstico de meningitis. (Cuadro No. 4).

RESULTADOS

Resultados serológicos:

De los 274 pacientes estudiados serológicamente, 20 resultaron positivos a la prueba de inmunodifusión en gel: 12 al antígeno de Paracoccidiodomicosis y 8 al antígeno de Histoplasma capsulatum. Estos últimos dieron la Banda M indicadora de formas agudas o crónicas de Histoplasmosis, que también puede aparecer en individuos Histoplasmina-positivos si se realiza la prueba después de aplicada la prueba cutánea. (8) (Cuadro No. 5).

Los 4 pacientes sospechosos de Criptococcosis, a los cuales se les realizaron pruebas de látex para investigar Criptococcus, resultaron negativos.

Resultados radiológicos:

Del total de 276 casos, se analizaron las radiografías de tórax de 177 de ellos, buscando lesiones activas o residuales. Encontramos que existía patología visible en 140 casos en los cuales estaban incluidos los 20 pacientes positivos serológicamente a los antígenos de Paracoccidiodomicosis y Histoplasma capsulatum. (Cuadro No. 6).

Se detectó 1 caso de Aspergiloma por radiología y biopsia pulmonar.

Los casos de Paracoccidiodomicosis fueron comprobados por Serología, Radiología y visualización del hongo en los exámenes directos del material clínico. (Cuadro No. 7).

En estos casos, todos tenían patología pulmonar y en 7 de ellos se encontró diseminación a 1 o varios órganos, como se observó en el paciente No. 3 que presentó síndrome hepato-esplénico con compromiso de índole óseo o

CUADRO No. 8
REPARTICION POR SEXO DE LOS CASOS
DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

HOMBRES	10 CASOS	83,3%
MUJERES	2 CASOS	16,7%
TOTAL	12 CASOS	100 %

en el caso No. 11 en el cual se encontró el hongo en una tumoración paravertebral que originó paraplejía.

Desde el punto de vista epidemiológico encontramos que la mayoría de los casos conformados de Paracoccidioidomycosis correspondían al sexo masculino (10 casos) y sólo 2 correspondían al sexo femenino. (Cuadro No. 8).

Los casos de Paracoccidioidomycosis corresponden a pacientes en edades comprendidas entre 27 y 64 años que pueden considerarse como etapa productiva de la vida. (Cuadro No. 9).

Según la procedencia, podemos establecer que la mayoría de los casos provienen en primer lugar del Edo. Miranda y en segundo lugar del Edo. Guárico. (Cuadro No. 11).

En lo que se refiere a los 8 casos de Histoplasmosis, desde el punto de vista clínico, éstos venían con impresión diagnóstica de síndrome febril prolongado en 3 casos, de síndrome adenomegálico en 3 casos, combinación de ambos en 1 caso y meningitis en 1 ca-

CUADRO No. 9
Repartición por edades de los casos de
Paracoccidioidomycosis

EDAD	No. DE CASOS
27 años	1
29 años	1
31 años	2
37 años	1
39 años	1
46 años	1
51 años	1
54 años	2
56 años	1
64 años	1
TOTAL	12

so. En este último caso pudo obtenerse el aislamiento del hongo en L.C.R. lo cual es poco frecuente.⁽⁴⁾ (Cuadro No. 12).

Desde el punto de vista epidemiológico, encontramos que los casos confirmados de Histoplasmosis corresponden

CUADRO No. 10
Repartición de los casos de
Paracoccidioidomycosis
por ocupación

OCUPACION	No. DE CASOS
AGRICULTOR	6
OFICINISTA	1
CONSTRUCTOR	1
ELECTRICISTA	1
ALBAÑIL	1
OBRERO ASEO URBANO	1
CHOFER	1

CUADRO No. 11
Paracoccidioidomycosis
Repartición de los casos por
la procedencia

LUGAR	No. DE CASOS
EDO. MIRANDA (El Hatillo, San Francisco de Yare, Baruta, Los Teques, Petare)	5
EDO. GUARICO (Calabozo, Altigracia de Orituco)	3
EDO. PORTUGUESA (Acarigua)	1
EDO. BARINAS (Pie de Monte Andino)	1
DTTO. FEDERAL (Macarao)	1
EDO. ARAGUA (Maracay)	1
TOTAL	12

en su mayoría al sexo masculino. (Cuadro No. 13).

Según la edad los casos de Histoplasmosis están repartidos en edades comprendidas en 3 y 46 años y en su mayoría corresponden a menores de 20 años. (Cuadro No. 14).

Según la ocupación la mayoría de los casos corresponden a escolares y estudiantes de educación media. El caso No. 5 de 46 años corresponde a 1 paciente de nacionalidad belga, quien aparentemente, relaciona el comienzo de su enfermedad a partir de una visita a México. (Cuadro No. 15).

Según la procedencia, todos los casos de Histoplasmosis corresponden a pacientes residenciados en Caracas. (Cuadro No. 16).

El caso de Aspergiloma, corresponde a 1 paciente procedente del Edo. Barinas, de sexo femenino, de 26 años de edad y ocupación del hogar con antecedentes de tuberculosis pulmonar, quien 8 años después presentó hemoptisis a repetición. Se le practicó lobectomía derecha superior y en el estudio anatómo-patológico se demostró la presencia de un Aspergiloma. No le realizaron cultivo del material clínico obtenido en la intervención quirúrgica.

CUADRO No. 12
Casos de Histoplasmosis

CLINICA	No. DE CASOS
Síndrome Adenomegálico	3
Síndrome Febril Prolongado	3
S. Adenomegálico +	
S. Febril Prolongado	1
Meningitis	1
TOTAL	8

CUADRO No. 13
Repartición por sexo de los
casos de Histoplasmosis

SEXO	No. DE CASOS
MASCULINO	6
FEMENINO	2
TOTAL	8

Fue enviado a nuestro laboratorio para practicarle pruebas serológicas (doble difusión en gel) las cuales dieron resultado negativo.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos permiten formular algunas consideraciones:

En primer lugar es importante señalar que la mayoría de los casos que nos han referido carecían de orientación adecuada hacia el problema micológico y adolecían de fallas en la información suministrada, inclusive en lo que se refiere a la radiología, muestra de esto es el hecho de que sólo el 64,2% tenían informe radiológico y que los casos po-

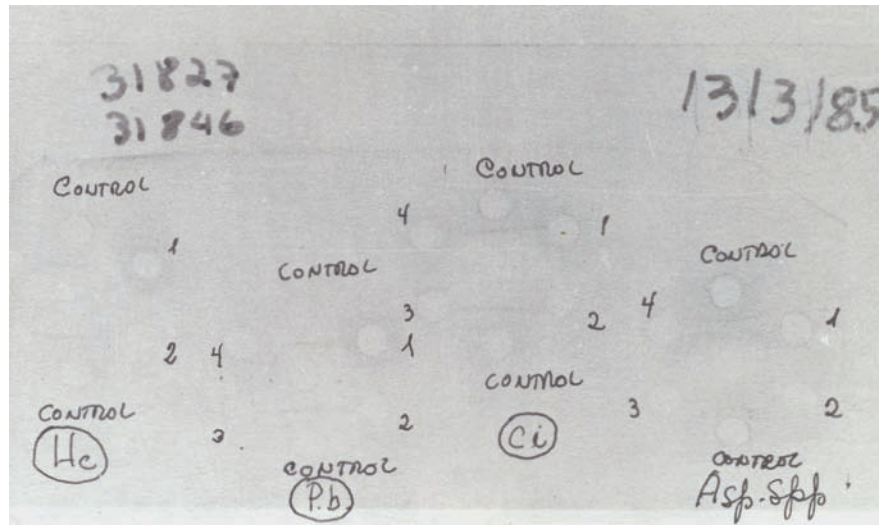


Fig. 1. Inmunodifusión. Banda de precipitación contra el antígeno de *Paracoccidioides brasiliensis* (suero No. 4).

CUADRO No. 14
Repartición por edades de los
caso, de Histoplasmosis

EDAD	No. DE CASOS
3 años	1
6 años	2
12 años	1
14 años	1
19 años	1
36 años	1
46 años	1
TOTAL	8

CUADRO No. 15
Repartición por ocupación de los
casos de Histoplasmosis

OCUPACION	No. DE CASOS
ESCOLARES	4
ESTUDIANTES	2
PROFESOR	1
MENSAJERO	1
TOTAL	8

CUADRO No. 16
Repartición de los casos de
Histoplasmosis según la
procedencia

LUGAR	No. DE CASOS
CARACAS	8

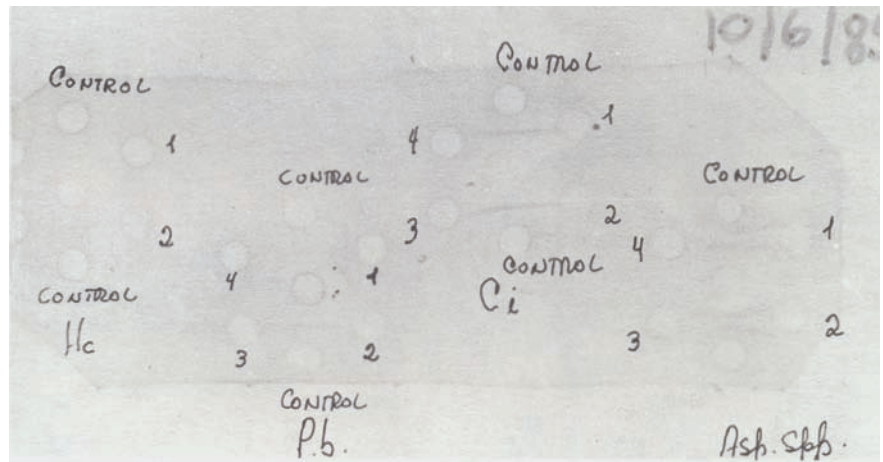


Fig. 2. Inmunodifusión. Bandas de precipitación contra el antígeno de *Paracoccidioides brasiliensis* (sueros: 1 y 4).

sitivos para micosis profundas quedan reducidos al 7,6% del total de pacientes estudiados.

En lo que se refiere a los casos confirmados de Paracoccidioidomicosis, desde el punto de vista epidemiológico coinciden con lo descrito tradicionalmente en cuanto a prevalencia por edad, sexo y ocupación, el 83,3% correspondían al sexo masculino, en edad activa y en ocupaciones relacionadas con la agricultura. Se encontró que la mayoría de los casos provenían de los Estados Miranda y Guárico. (Figs. 1, 2 y 3).

El diagnóstico de Paracoccidioido-

micosis se facilita cuando los pacientes presentan lesiones cutáneas, mucosas o ganglionares fácilmente abordables, que permiten visualizar el parásito en el examen directo, en cambio cuando se trata de localizaciones profundas las pruebas serológicas son de invaluable ayuda especialmente si se utiliza el antígeno específico que permite poner en evidencia la Banda E.⁽⁸⁾

En los casos de Histoplasmosis, desde el punto de vista epidemiológico, predomina el sexo masculino y la mayoría son pacientes en edades comprendidas comprendidas entre los 3 y 19 años, procedentes en su totalidad de Caracas, lo

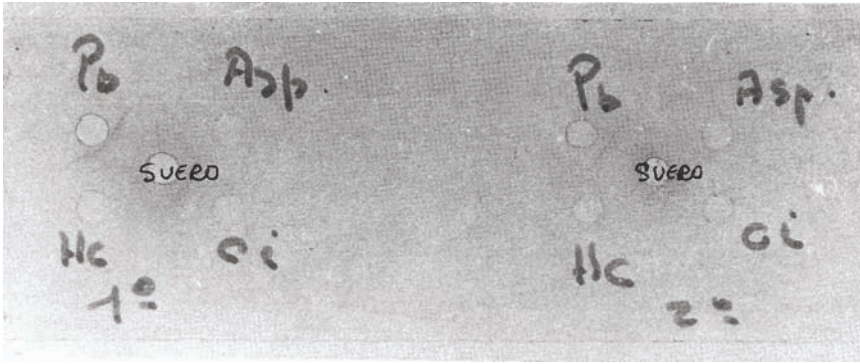


Fig. 3. Paciente con Paracoccidioidomicosis quien presentó banda de precipitación más próxima al orificio del antígeno de Paracoccidioides brasiliensis. Después de un mes de tratamiento, banda de precipitación en posición intermedia entre los orificios de antígeno y anticuerpo.

que nos orienta a pensar en la endemicidad de este hongo en la Zona Metropolitana.

Las pruebas serológicas son de suma utilidad en el diagnóstico de la Histoplasmosis donde el estudio micológico con frecuencia puede ser dificultoso. La reacción de doble difusión se ha utilizado como un procedimiento valioso para el diagnóstico de la Histoplasmosis. Se han identificado 2 bandas de precipitación que poseen importancia diagnóstica y han sido denominadas banda H y M. La Banda H indica Histoplasmosis activa y se encuentra asociada con la Banda M. Esta última aparece más precozmente en el suero de pacientes con formas agudas o crónicas de Histoplasmosis, pero también puede aparecer en individuos Histoplasmina positivo, después de la realización de la prueba cutánea.

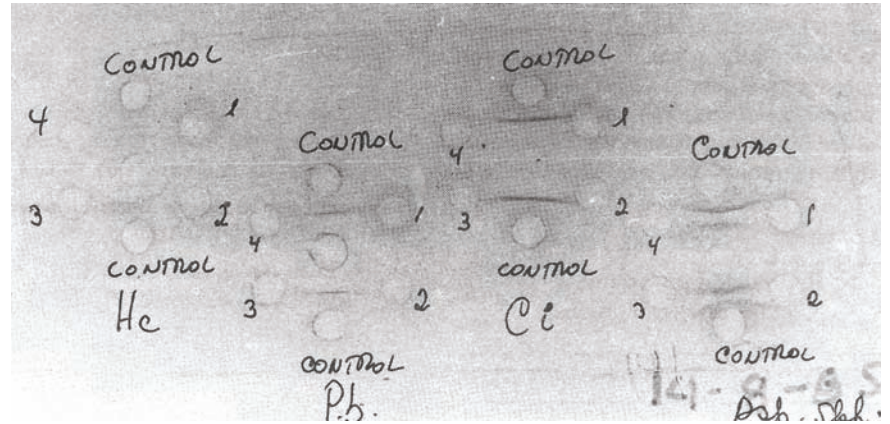


Fig. 4. Inmunodifusión. Banda de precipitación (Línea M) contra el antígeno de Histoplasma capsulatum en el suero No. 2.

En nuestro estudio todos los pacientes confirmados de Histoplasmosis dieron Banda M en las pruebas de doble difusión en gel. (Fig. 4).

Es importante señalar que en el caso No. 2 de meningitis se logró a partir del L.C.R., la visualización del hongo en examen directo⁽⁴⁾ y el aislamiento

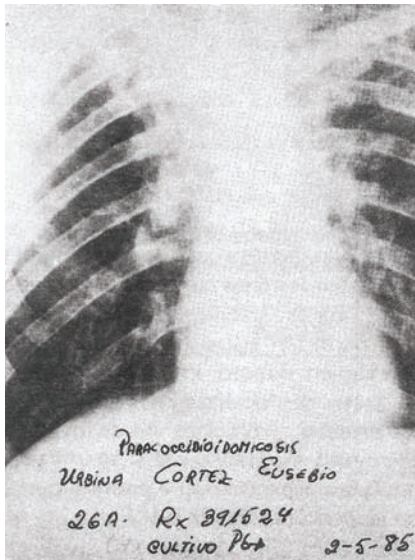


Fig. 5. Caso de Paracoccidioidomicosis, comprobada por identificación del Paracoccidioides brasiliensis en el esputo. En la Rx de tórax P.A. se observan lesiones trabéculas-nodulares que tienden a confluir hacia los campos superiores.

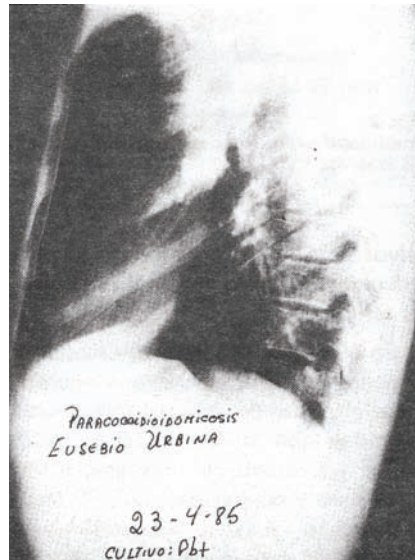


Fig. 6. Rx tórax lateral del paciente anterior donde se observa ocupación de las lesiones pulmonares en los segmentos superiores.

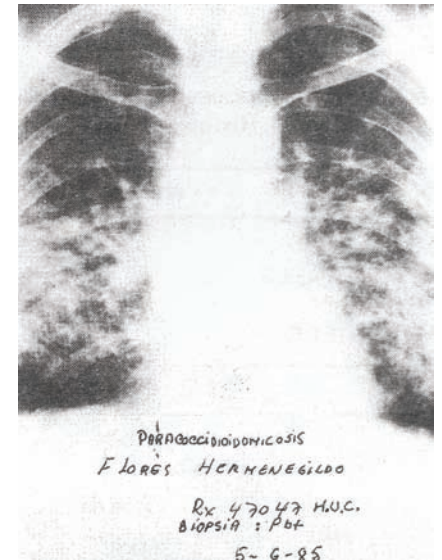


Fig. 7. Paracoccidioidomicosis pulmonar comprobada por la identificación del Paracoccidioides brasiliensis en la biopsia pulmonar. La Rx de tórax de P.A. muestra imágenes trabéculas-nodulares que tienden a confluir hacia los campos medios inferiores dando el aspecto de alas de mariposa.

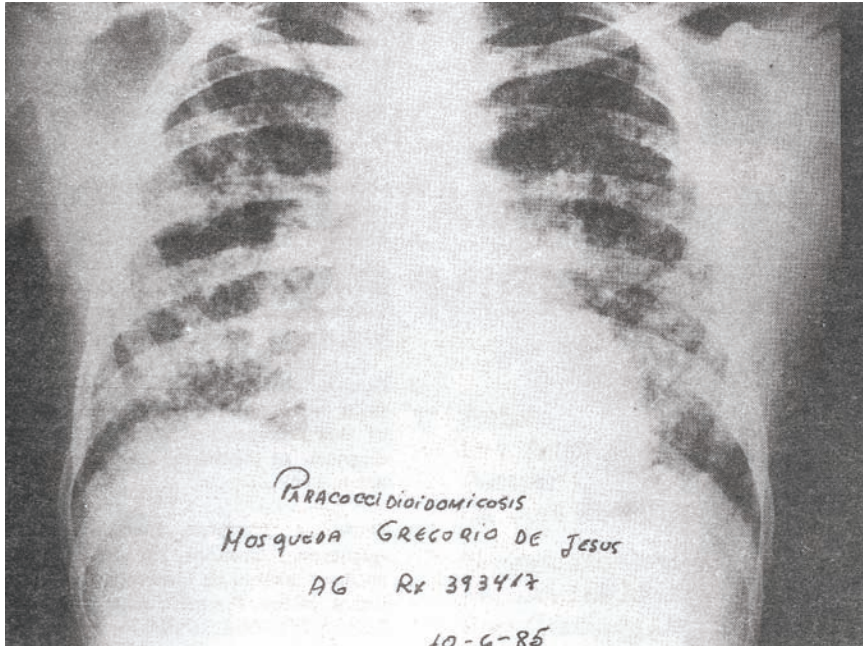


Fig. 8. Paciente con Paracoccidioidomycosis comprobada por identificación del Paracoccidioides brasiliensis en biopsia del ganglio sub-maxilar. La Rx de tórax P.A.: Imágenes semejantes al paciente anterior pero con menos tendencia a la confluencia.

en los cultivos.

En el caso de Aspergiloma el diagnóstico se orientó en primer lugar por la radiología y posteriormente por la extirpación quirúrgica del lóbulo superior del pulmón derecho del paciente, en el estudio anatómopatológico de la pieza operatoria se observó el hongo. Lamentablemente no enviaron muestra al laboratorio para cultivo y pidieron pruebas serológicas que en este caso fueron negativas en razón de que los Aspergiloma no inducen en el huésped la producción de anticuerpos precipitantes.

Las radiologías en nuestros casos de Paracoccidioidomycosis se caracterizaban por ser lesiones avanzadas trabeculo-nodulares que ocupan ambos campos pulmonares. (Figs.: 5, 6, 7 y 8).

Los casos de Histoplasmosis se caracterizaban por ser lesiones localizadas a un campo pulmonar, y aumento

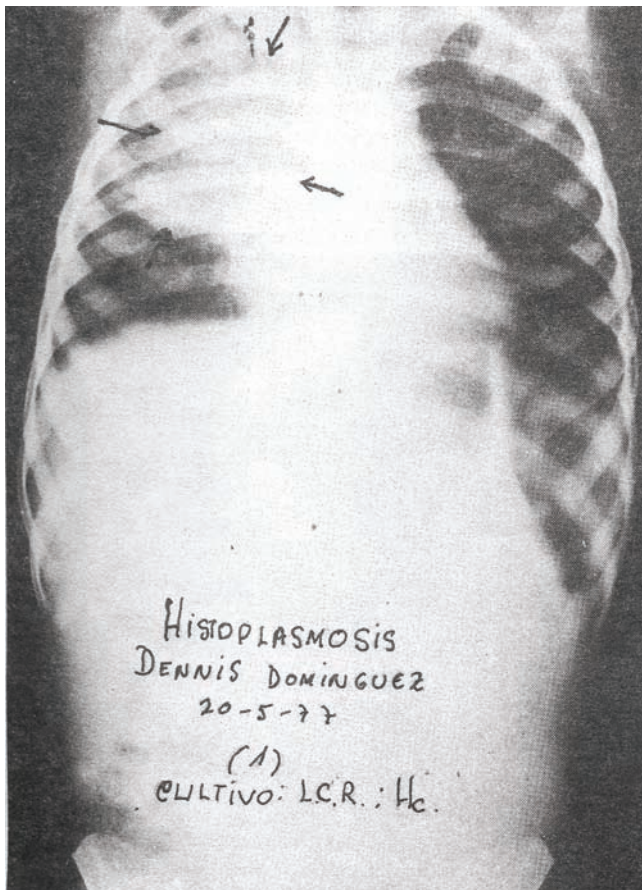


Fig. 9. Paciente con Histoplasmosis comprobada por identificación del H.c. en el L.C.R. La Rx de tórax P.A.: Imágenes densa homogéneas que ocupan los campos medio y superior derecho de aspecto neumónico.

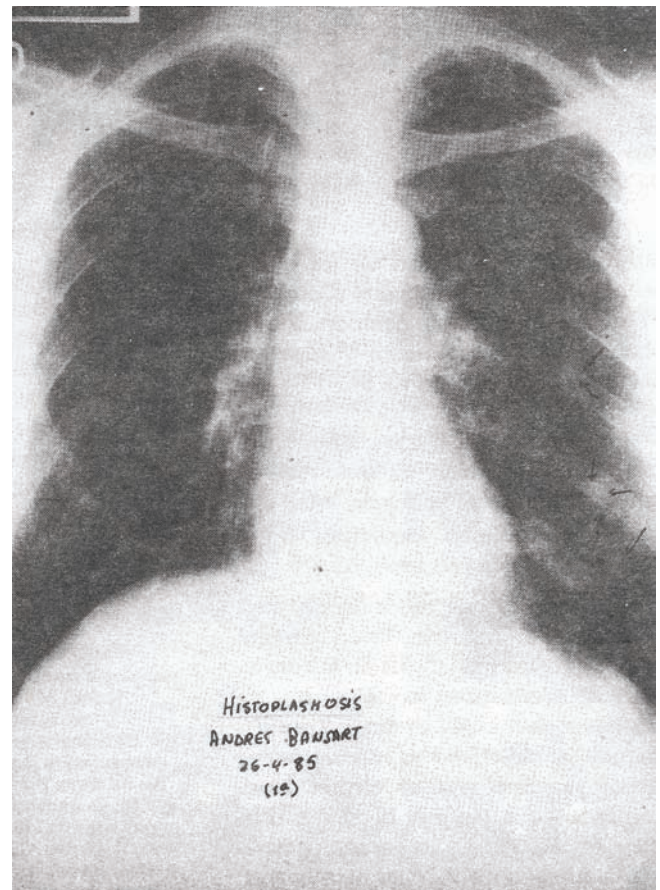


Fig. 10. Paciente con serología positiva (Línea M) al antígeno Histoplasma capsulatum. La Rx de tórax P.A. muestra imágenes nodulares de aproximadamente 2 cms. de diámetro de bordes precisos, localizados en ambos campos pulmonares.

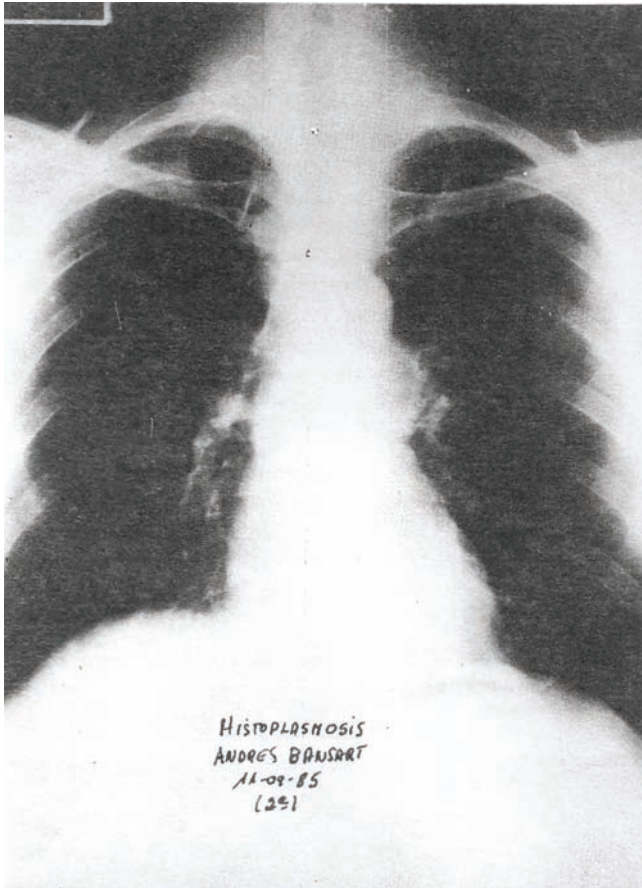


Fig. 11.
La Rx de tórax muestra evolución favorable por disminución y desaparición de algunas lesiones descritas en la placa anterior en pacientes con Histoplasmosis serológicamente positiva.

2. Campins y colaboradores. Frecuencia y peculiaridades de micosis profundas en habitantes de Venezuela con radiología de tórax anormal. Gaceta Médica de Caracas, Año XCII. Enero-Marzo, Nos. 1, 2 y 3. 1984.
3. Conant y colaboradores. Micología. Tercera edición. 1972.
4. Mizrachi R., y colaboradores. Aislamiento de Histoplasma capsulatum a partir del líquido céfalo-raquídeo. Revista de la Fundación José María Vargas. Volumen VIII, No. 31. Septiembre 1984.
5. Ouchterlony O. Antigen antibody reactions in gels and the practical application of this phenomenon in the laboratory diagnosis of diphtheria. Med. Diss Stockholm. 1949.
6. Oudin J. L'analyse immunochimique qualitative. Methode par diffusion des antigens au sein de l'immenserum precipitant gelose. Premiere part. Ann. Inst. Pasteur 75: 3052. 1948.
7. Rippon. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. Second edition. 1982.
8. Yarzabal L. Diagnóstico inmunológico de las micosis profundas. Gaceta Médica de Caracas. Año LXXXVI. 1, 2, 3. Enero Marzo. 1978.

de volumen y densidad de los hilios pulmonares. En un paciente (Caso No. 2) observamos lesión neumónica que ocupaba el campo medio y superior del pulmón derecho. (Fig. 9).

En el caso No. 5 apreciamos lesiones nodulares, bien circunscritas en ambos campos pulmonares, más evidentes en pulmón izquierdo. (Figs. Nos. 10 Y 11).

El hecho de que todos los casos estudiados por nosotros tienen radiología patológica nos afirma en la convicción de que esto es la regla y que en los casos de micosis en que se considera que la radiología es normal puede existir la posibilidad de errores de interpretación o lesiones pequeñas difíciles de visualizar. Lo excepcional sería la ausencia de lesiones pulmonares.

BIBLIOGRAFIA

1. Campins y colaboradores. Deep mycoses in patients with abnormal. chest x Ray findings. Bull Pan. Am. Health Organ. 15 (1), 1981.

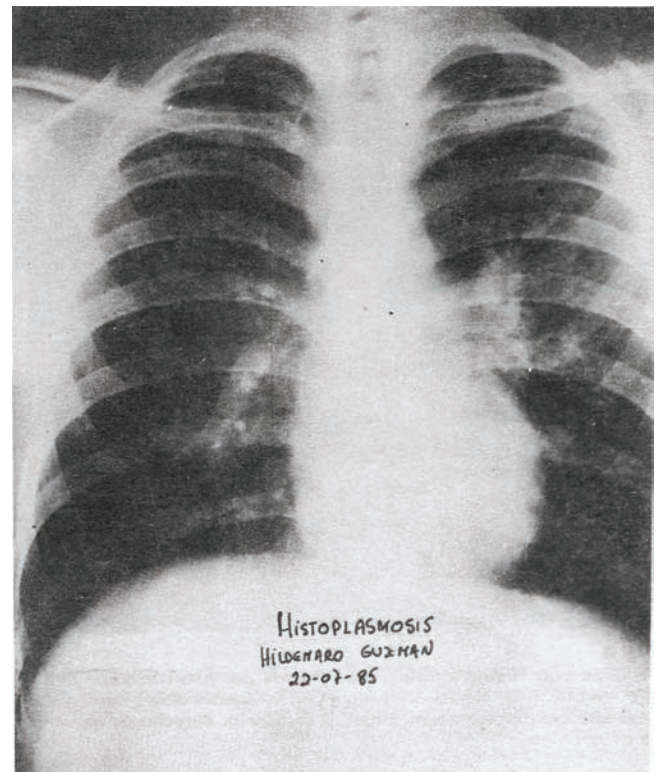


Fig. 12
Paciente con aerología positiva (Línea M) al antígeno Histoplasma capsulatum. La Rx de tórax P.A. muestra radiopacidad de poca densidad, no homogénea, sin límites precisos, que ocupa el campo medio izquierdo y aumento de tamaño y densidad del hilio del mismo lado.