



Infección respiratoria crónica

Cátedra II microbiología

Facultad Medicina

Universidad de Buenos Aires

Infección respiratoria crónica

- Micobacterias (*Micobacterium tuberculosis*-*M.bovis*)
- Otras micobacterias : crecimiento < 7 días
M.fortuitum,*M.chelonei* --- >7dias *M.avium-intracellulare*,
M.kansasii, *M.scrofulaceum*
- Micosis profundas ,sistémicas o endémicas, microorganismos viven libres en la naturaleza, suelo o en material orgánico, generalmente tienen un área geográfica (los individuos manifiestan la infección por la prueba cutánea positiva, % muy bajo la infección se traduce en enfermedad generalmente crónica y de compromiso de múltiples órganos)
- Micosis sistémicas o generales no endémicas
- *Actinomycetales*

Infección respiratoria crónica

- Lesión Exudativo: inflamación aguda edema intraalveolar PMN, monocitos rodeando microorganismos (micobacterias-hongos-actinomicetales) puede curar por resolución o evolucionar hacia la forma productiva.
- Lesión productiva: granuloma zona central con células gigantes mas bacterias, zona media células epiteliodes,zona periférica fibroblastos linfocitos y monocitos,cura con reparación de la necrosis por fibrosis, la necrosis central se denomina caseosis (*Mycobacterium tuberculosis*).

Infección respiratoria crónica

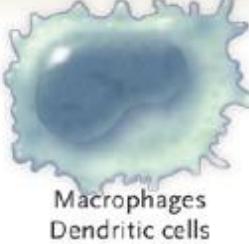
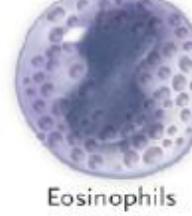
Th Group	Cell Products	Cell Target	Infectious Agents
Th1	 Interleukin-12R Interferon- γ Interleukin-2	 Macrophages Dendritic cells	Intracellular bacteria Fungi Viruses
Th17	 Interleukin-23R Interleukin-17A Interleukin-17F Interleukin-21 Interleukin-22	 Neutrophils	Extracellular bacteria Fungi
Th2	 Interleukin-4R Interleukin-4 Interleukin-13 Interleukin-5	 Eosinophils Basophils	Parasites

Figure 1. Helper T-Cell (Th) Subgroups and Effector Functions.
The cytokine profile (including key cytokine receptors as denoted by R), the effector cell type that is activated, and the corresponding types of infections are shown for each Th subgroup.

Infección respiratoria crónica

Table 1. Sources and Functions of Key Cytokines.*

Cytokine	Main Cell Source	Function
Interferon- γ	Th1 cells, natural killer cells, natural killer T cells	Cell-mediated immunity; control of intracellular pathogens; inhibition of Th17 pathway
Interleukin-1	Monocytes, other cells	Proinflammatory cytokine; induction of Th17 cells
Interleukin-4	Th2 cells, natural killer T cells	Antibody-mediated immunity; control of parasitic infections; antiinflammatory effect by inhibition of interleukin-1, TNF, and interleukin-6 production by monocytes; inhibition of Th17 pathway
Interleukin-6	Monocytes, other cells	Induction of acute-phase proteins; effects on B cells; induction of Th17 cells
Interleukin-8	Monocytes, other cells	Major chemokine for neutrophils
Interleukin-12	Monocytes, dendritic cells	Induction of Th1 pathway; acts in synergy with interleukin-18
Interleukin-17	Th17 cells, natural killer cells, natural killer T cells	Proinflammatory cytokine; control of extracellular pathogens; induction of matrix destruction; synergy with TNF and interleukin-1
Interleukin-18	Monocytes, dendritic cells	Induction of Th1 pathway; acts in synergy with interleukin-12
Interleukin-21	Th17 cells	Amplification of Th17 pathway in autocrine fashion
Interleukin-22	Th17 cells	Induction of epithelial-cell proliferation and of antimicrobial proteins in keratinocytes
Interleukin-23	Monocytes, dendritic cells	Th17 expansion and stabilization
Interleukin-25	Th2 cells	Interleukin-17 family member; induction of Th2-associated cytokines; inhibition of interleukin-1 and interleukin-23
TGF- β	Many cells	Induction of Foxp3+ regulatory T cells in the absence of interleukin-6; together with interleukin-6, interleukin-21, and interleukin-1 β , induction of Th17 cells
TNF	Monocytes, dendritic cells	Proinflammatory cytokine; acts synergistically with interleukin-17

Granuloma tuberculoide *Mycobacterium tuberculosis* biopsia peritoneo múltiples nódulos

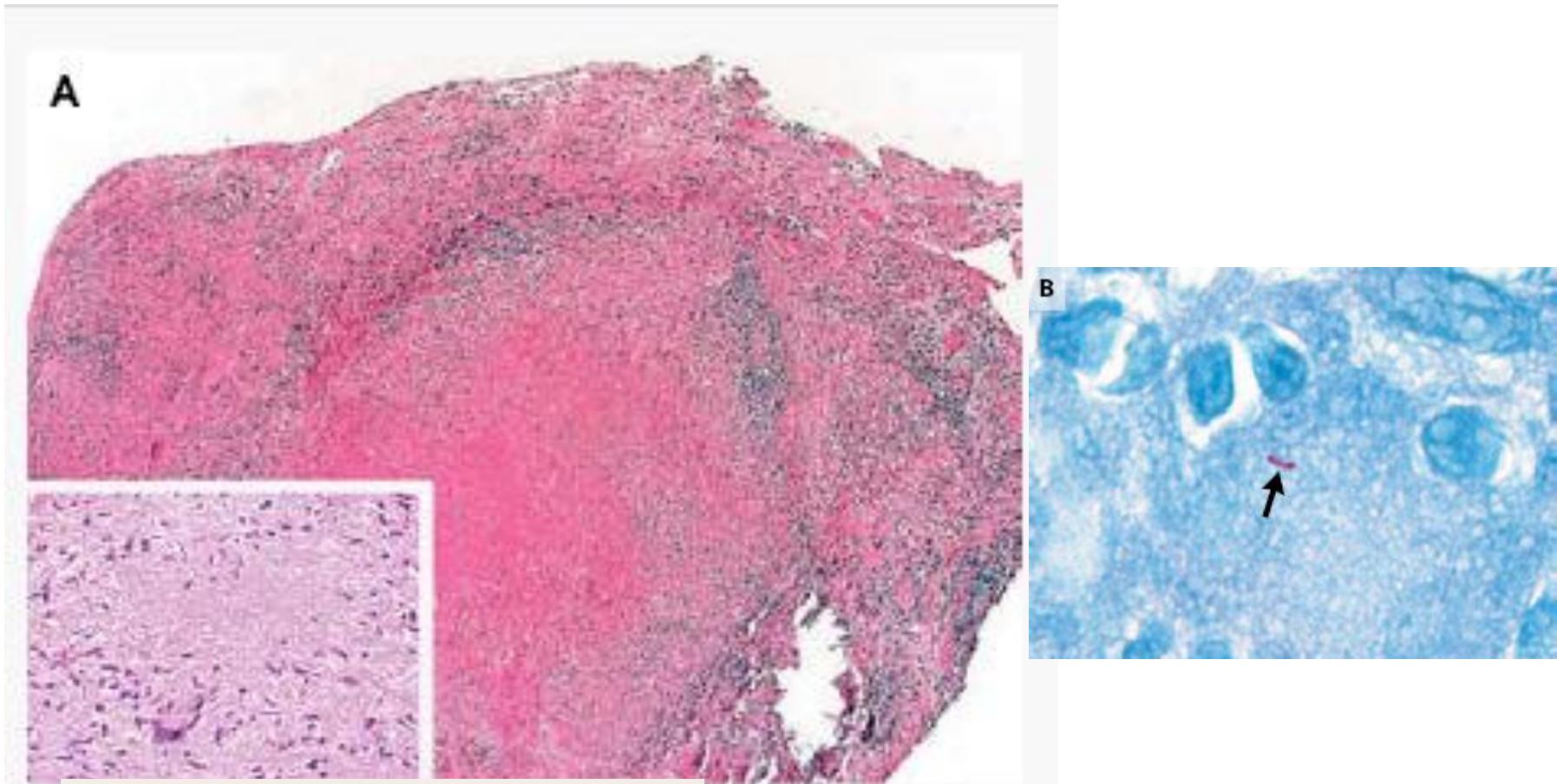
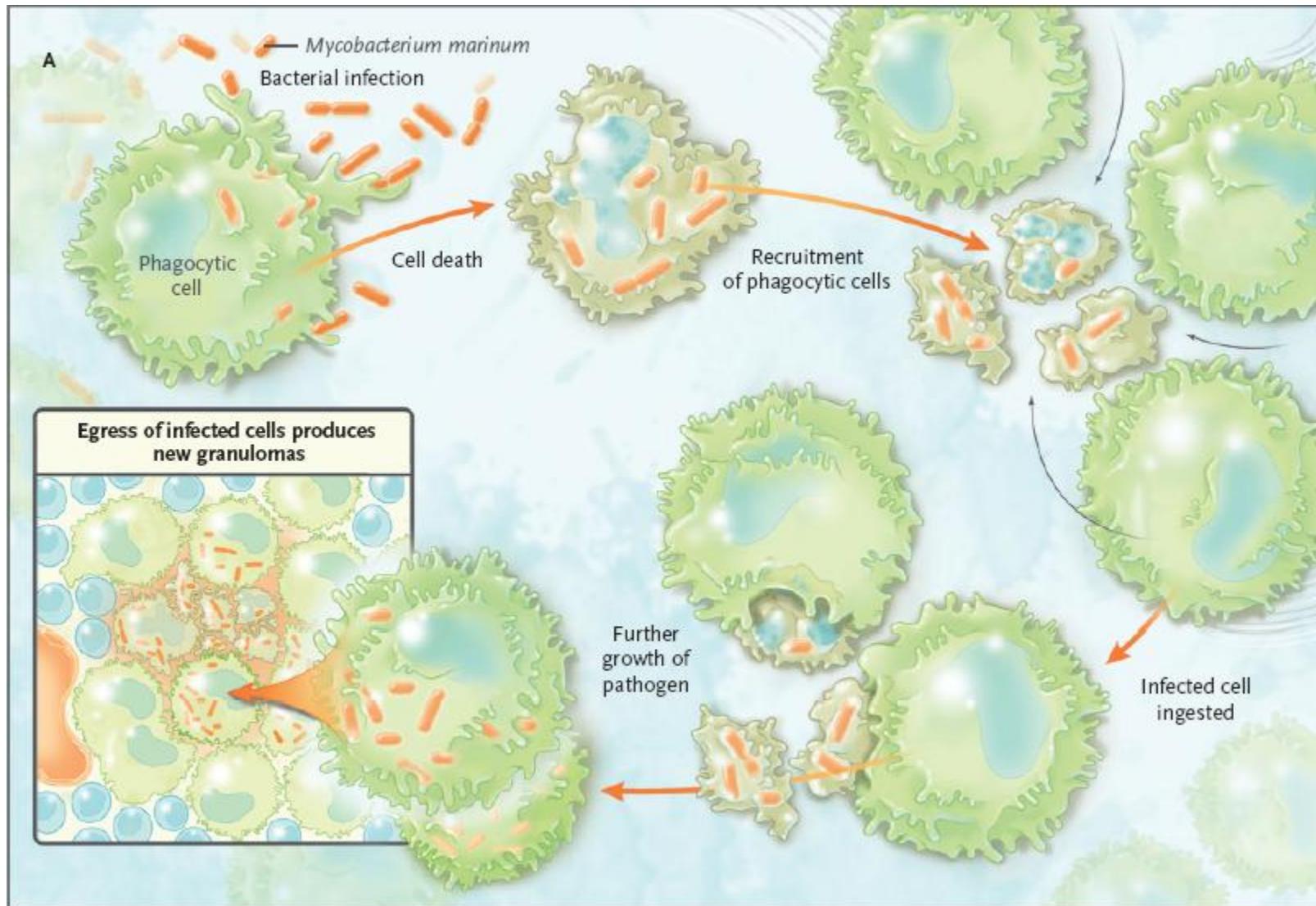


Figure 3. Peritoneal-Implant Biopsy Specimen.

Panel A (hematoxylin and eosin) shows a large granuloma with central necrosis, surrounded by histiocytes and giant cells, which in turn are surrounded by a cuff of lymphocytes and plasma cells (shown at higher magnification in the inset). Panel B (Ziehl–Neelsen stain) shows an acid-fast rod (arrow).

N Engl J Med 2011;365:940-50.

Infección respiratoria crónica



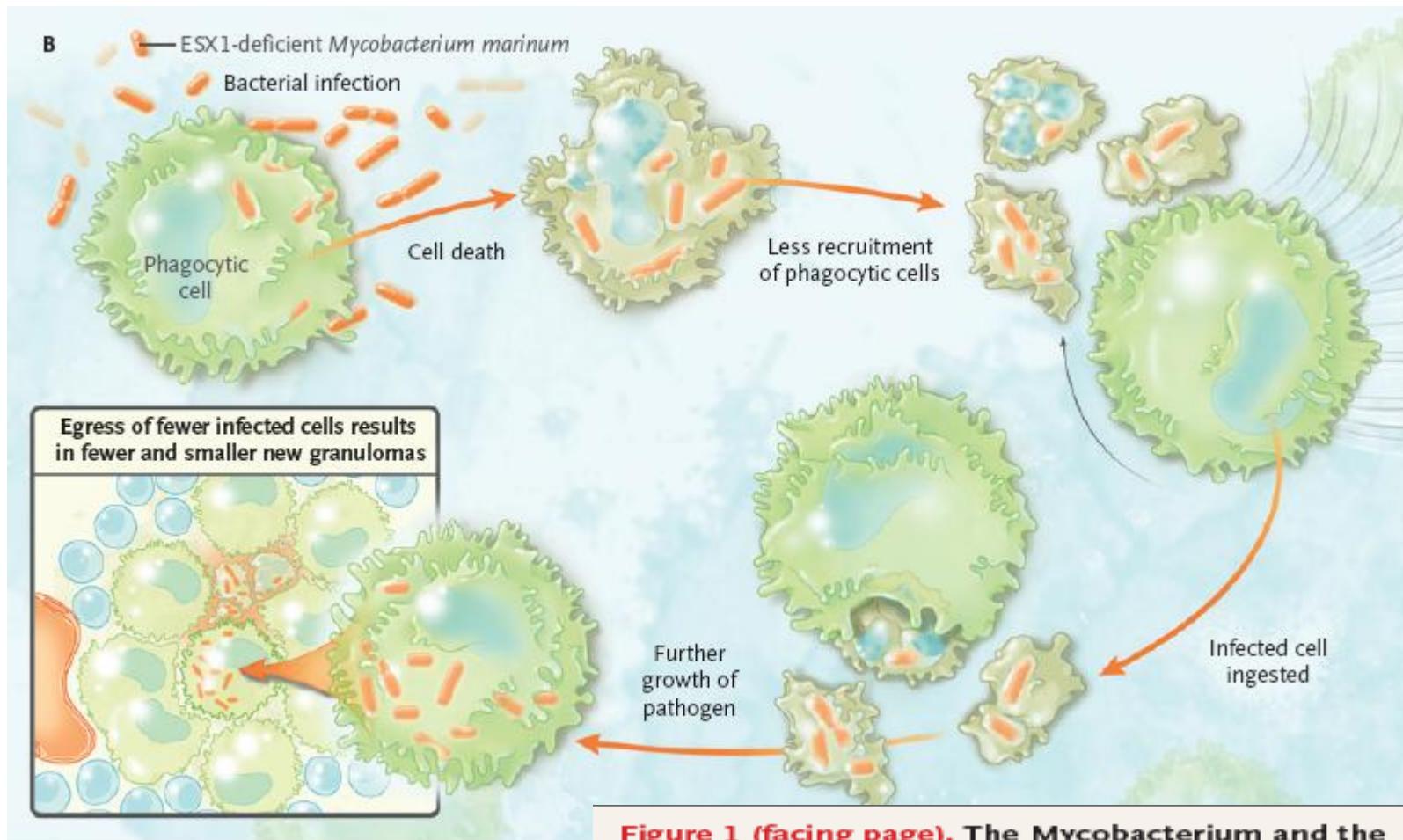


Figure 1 (facing page). The *Mycobacterium* and the Macrophage.

Davis and Ramakrishnan¹ recently observed that growth of *Mycobacterium marinum* in the phagocytic cell of zebrafish (the zebrafish equivalent of the human macrophage) eventually leads to cell death (Panel A). Infected cells recruit uninfected cells, some of which ingest dead infected cells; this provides a niche for further growth of the pathogen and permits egress of infected cells to produce new granulomas. Infection with bacteria that do not have the critical virulence region ESX1 (Panel B) results in less recruitment of uninfected cells and, consequently, fewer bacteria, smaller lesions, and fewer new granulomas.

Infección respiratoria crónica

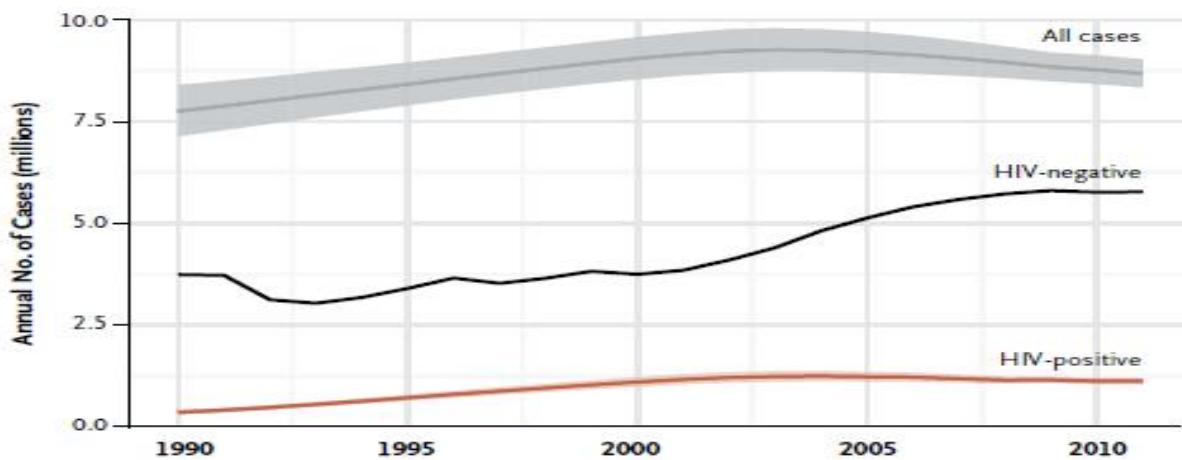
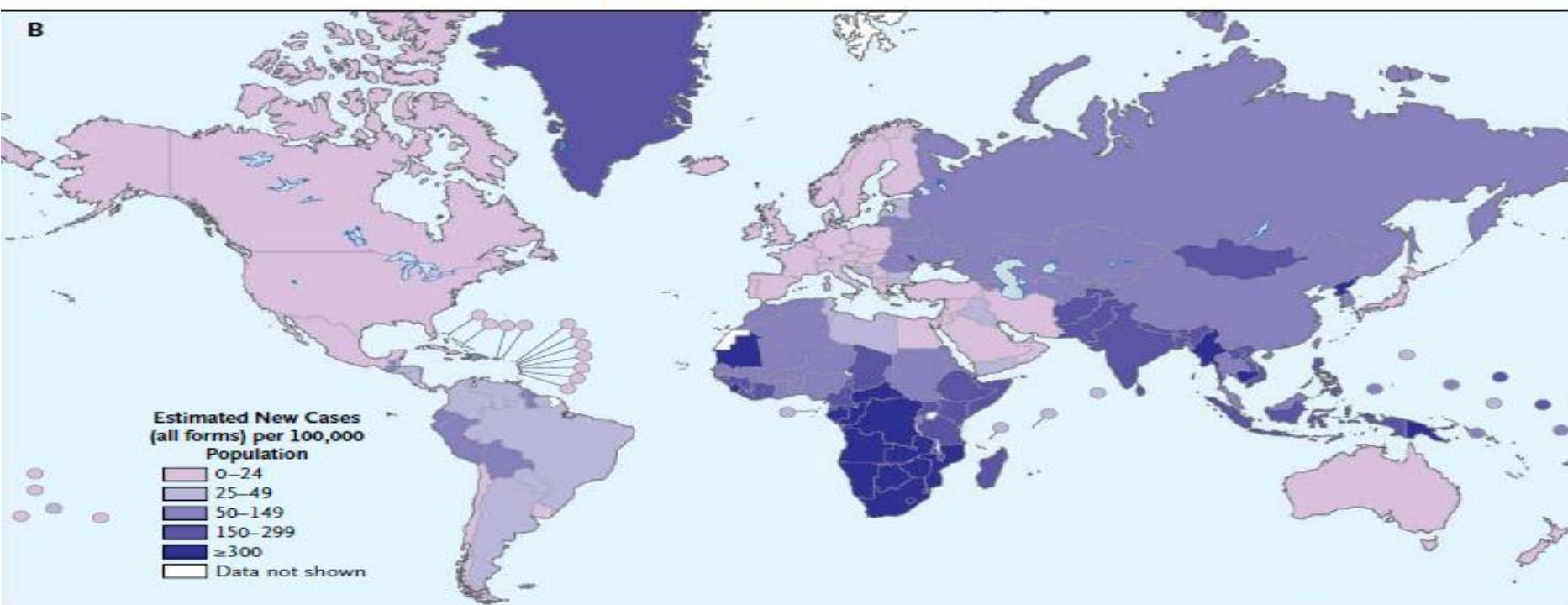
“Una antigua enfermedad aniquila hoy más gente que nunca. La tuberculosis, que muchos de nosotros pensábamos que desaparecería en nuestra época, retorna amenazadora.

Estamos ante una encrucijada...

Podemos permitir que la epidemia de TBC se vuelva más mortífera o actuamos ahora para poner fin a sufrimientos y muertes.

Estamos ante una encrucijada”.....

G. Harlem Brundtland, M.D., Director, OMS 1998

A**B****Figure 1. Global Incidence of Tuberculosis.**

Panel A shows global trends in the estimated incidence of tuberculosis from 1990 through 2011 among all patients, those with human immunodeficiency virus (HIV) coinfection, and without HIV coinfection. The shading around the data curves indicates uncertainty intervals on the basis of available data. Panel B shows the estimated global incidence of tuberculosis in 2011.

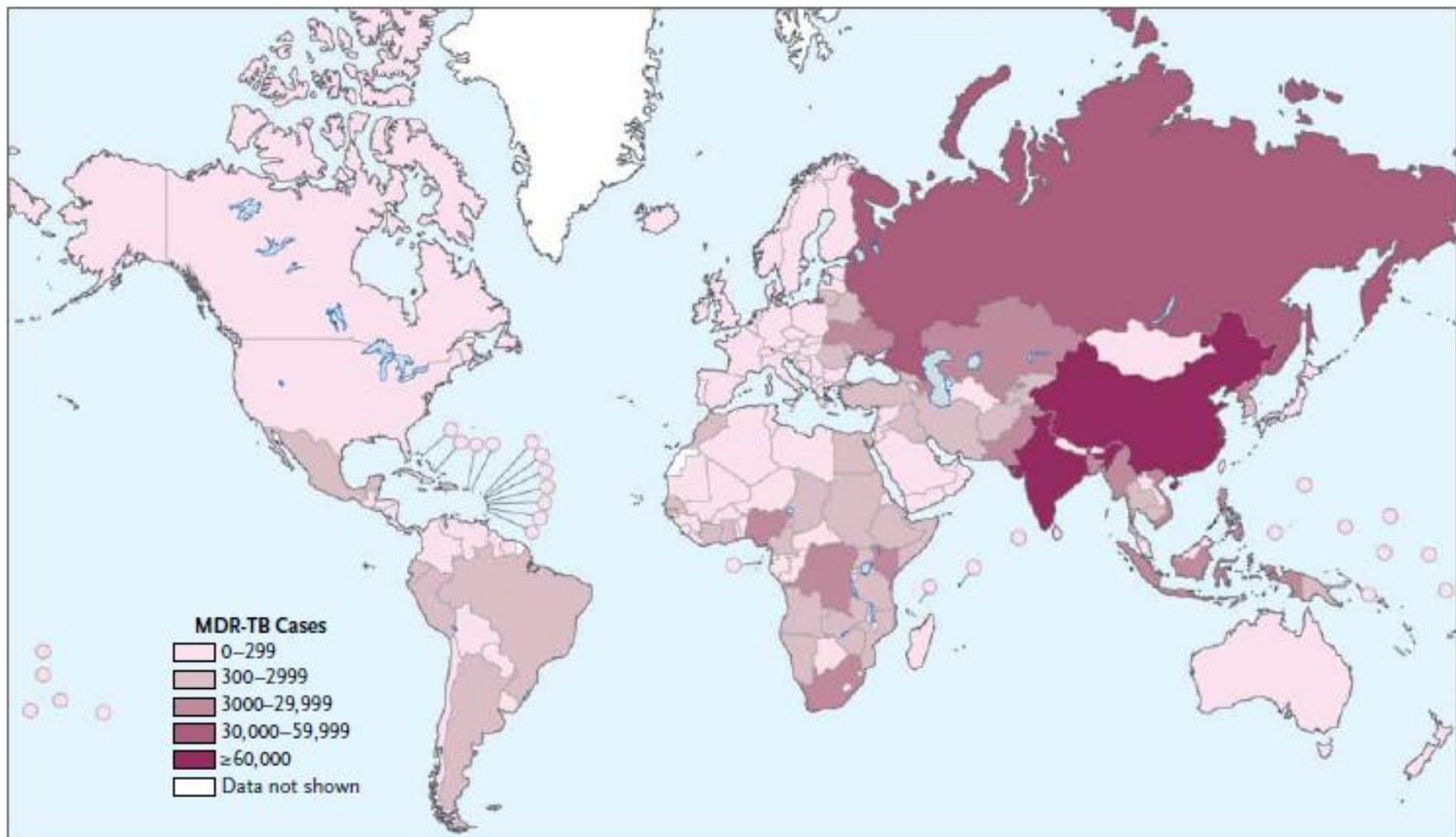


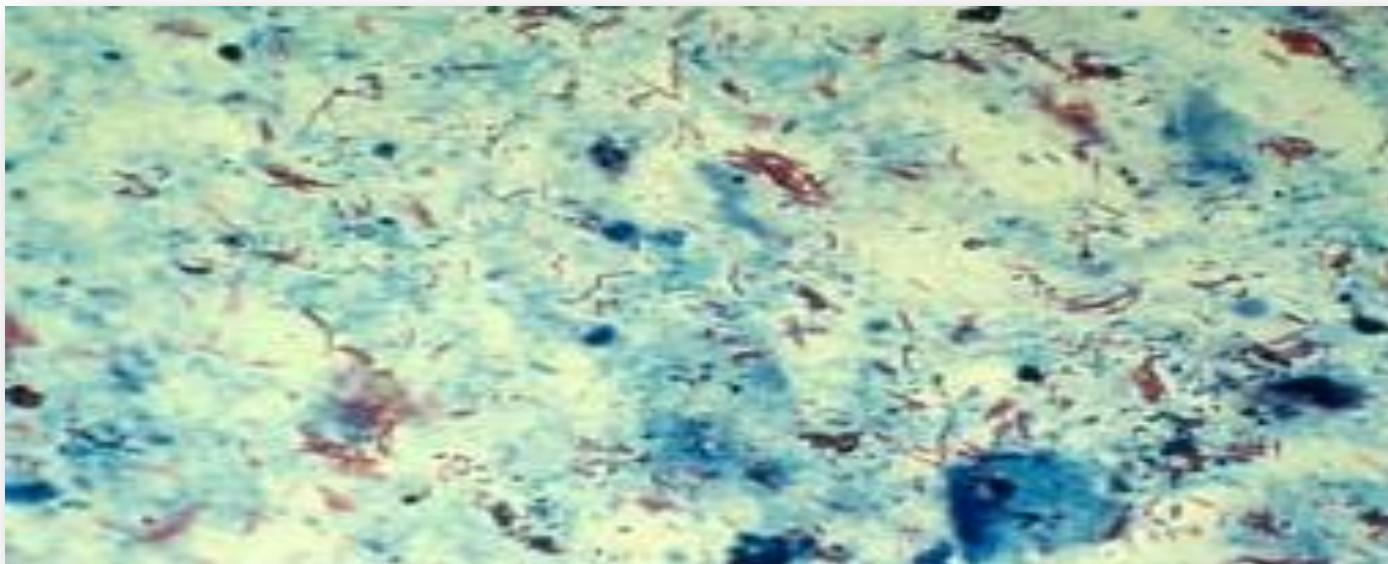
Figure 2. Global Numbers of Cases of Multidrug-Resistant Tuberculosis.

Shown are the estimated numbers of cases of multidrug-resistant disease (including extensively drug-resistant disease) among cases of pulmonary tuberculosis that were officially reported in 2011.

Mycobacterium tuberculosis

Microscopia directa

CDC



En la mayor parte del mundo, el examen microscópico directo para la detección de bacilos ácido-resistentes (baciloscopía de BAAR) es la herramienta primaria para el diagnóstico y el control de tuberculosis (TBC). La baciloscopía directa de muestras pulmonares, realizada mediante la técnica de Ziehl Neelsen, es efectiva para detectar los casos de TBC, evaluar la respuesta al tratamiento y para monitorear las tasas de curación. Como un componente crucial del control de TBC, el examen microscópico directo de BAAR debe ser realizado utilizando métodos estandarizados para determinar y reportar con precisión si un paciente es baciloscopía positiva o negativa.

Infección respiratoria crónica

- Tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*, *bovis* ambos son similares patógenos para el hombre la vía respiratoria o la intestinal determinara el patrón de las lesiones.
- Diseminación por extensión directa , vasos linfáticos - sanguíneos, vía bronquial y aparato digestivo. Foco inicial vía linfática a los ganglios regionales, también por vía hemática alcanza otros órganos a distancia (distribución miliar)
- Diseminación hemática (siembra hematogena) erosión de pared del vaso por un tubérculo o un ganglio linfático caseoso.
- Contenido caseoso es liberado al bronquio, el material es aspirado y distribuido a otras regiones pulmonares(siembra broncogena), si es deglutido es dirigido a tubo digestivo.
- Localización intracelular: el crecimiento en el tejido se desarrolla a nivel intracelular de monocitos, células SER, células gigantes .Este factor favorece la resistencia a la quimioterapia, la persistencia bacteriana a lo que se agrega la inhibición de la multiplicación intracelular del bacilo.

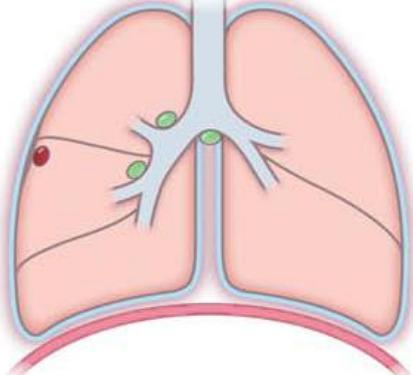
Infección respiratoria crónica

- Primer contacto con bacilo lesión exudativa que se propaga por vasos a los linfáticos regionales, complejo de ghon lesión primaria habitual en pulmón con el ganglio satélite, la lesión exudativa pulmonar cura rápidamente en el ganglio da caseificación - calcificación y prueba cutánea (+) la primo infección es territorio del campo medio del pulmón.
- La reactivación es causada por bacilos que sobrevivieron a la lesión primaria, esta se caracteriza por evolución crónica con formación de tubérculos ,caseificación y fibrosis en los tejidos, los ganglios regionales poco afectados sin caseificación ,la reactivación se da en vértice pulmonar.
- La diferencia entre la primo infección ,reactivación o reinfección dependen de la resistencia y la hipersensibilidad ambas inducidas infección primaria con bacilos TBC .
- Si el huésped no muere durante la primo infección adquiere cierto grado de resistencia ,capacidad para localizar el bacilo e impedir su diseminación.
- Este fenómeno esta dado por inmunidad mediada por células desarrollada durante la infección inicial con la capacidad de los macrófagos de limitar la multiplicación y destruir los microorganismos a nivel intracelular

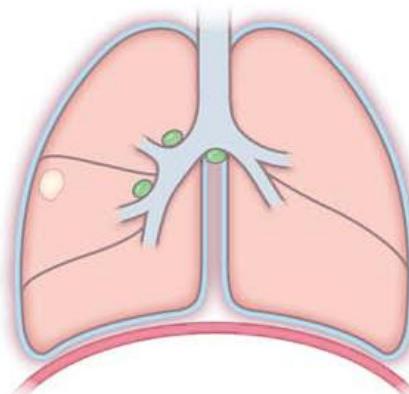
Infección respiratoria crónica

- Durante la infección primaria se adquiere la hipersensibilidad al bacilo ,la cual se manifiesta por la prueba cutánea positiva a la tuberculina.
- La sensibilidad tuberculina puede ser inducida por bacilos tuberculosos completos o por las tuberculoproteínas en combinación con cera soluble del bacilo , la resistencia y la hipersensibilidad parecen ser aspectos separados de la misma reacción mediada por células.
- Las paredes del bacilo tuberculoso inducen la hipersensibilidad mediada por celulas,los lípidos estan unidos a la proteínas y polisacaridos,el muramildipeptido del pectidoglicano combinado con ácidos micosicos inducen la formación del granuloma,los fosfolípidos inducen la necrosis caseosa, los lípidos son responsables a la resistencia a los ácidos y alcohol.
- Las cepas virulentas de los bacilos forman cordones serpentinos microscópicos en los cuales los bacilos se ordenan en cadenas paralelas, la formación de cordones se relacionan con la virulencia , el factor formador de cordones (-) la migración de leucocitos y provoca la formación de granulomas
- Las proteínas presentes en la pared celular son responsables de prueba de tuberculina ,los polisacáridos su papel en patogenia es incierto pueden inducir reacciones de hipersensibilidad del tipo inmediato.
- Los bacilos presentes en gotitas, transportados por el aire son aspirados y llegan a los alveolos ,la enfermedad esta dada por el establecimiento y proliferación de microorganismos virulentos y las interacciones con el huésped.

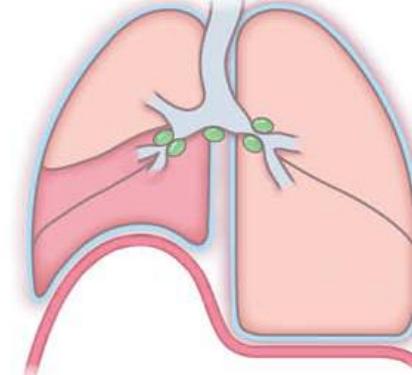
A Uncomplicated lymph node disease



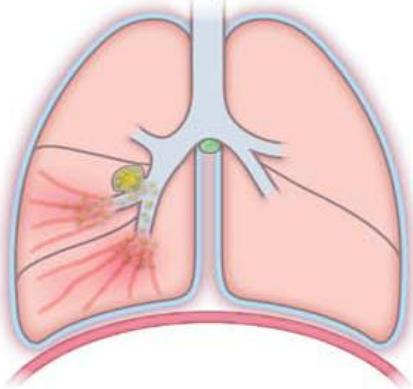
B Progressive Ghon focus



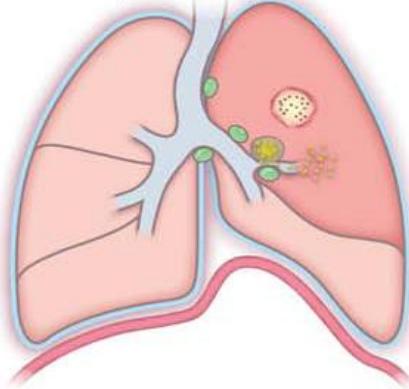
C Lymph node disease with airway compression



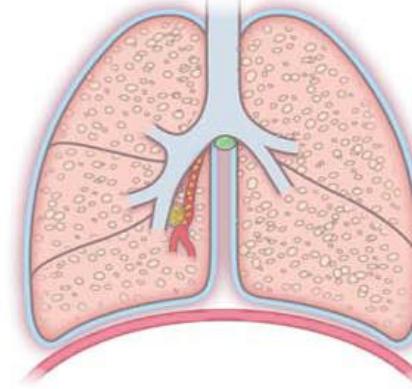
D Lymph node disease with bronchopneumonia



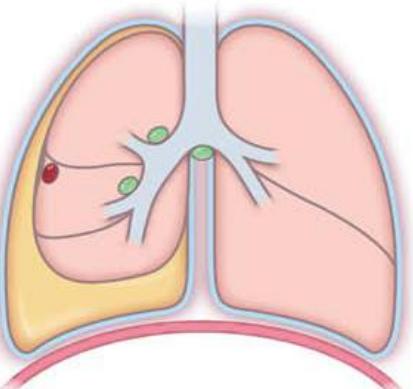
E Lymph node disease with expansile lobar pneumonia



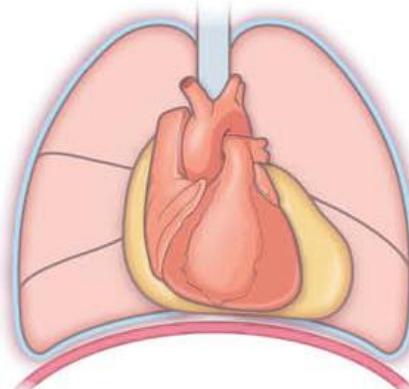
F Disseminated (miliary) disease



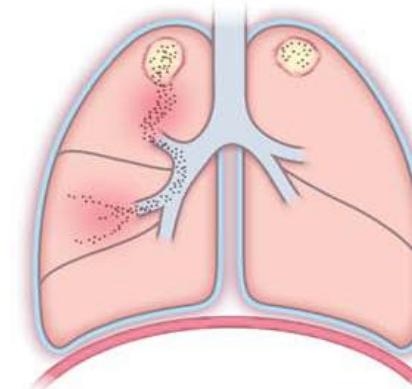
G Pleural effusion



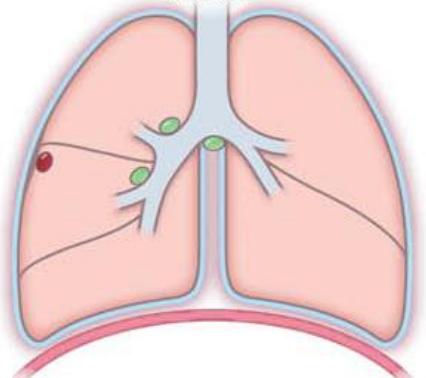
H Pericardial effusion



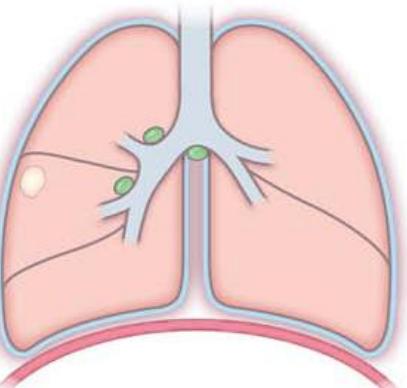
I Adult-type pulmonary disease



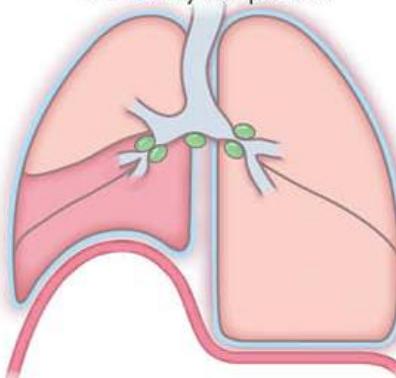
A Uncomplicated lymph node disease



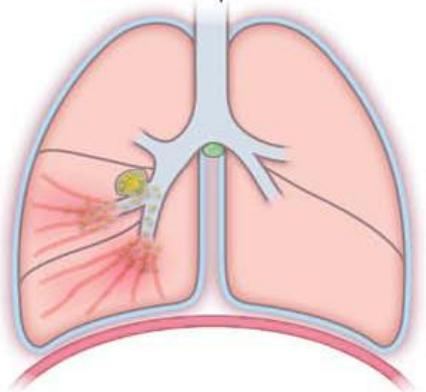
B Progressive Ghon focus



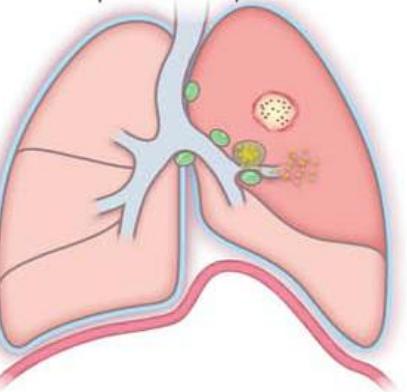
C Lymph node disease with airway compression



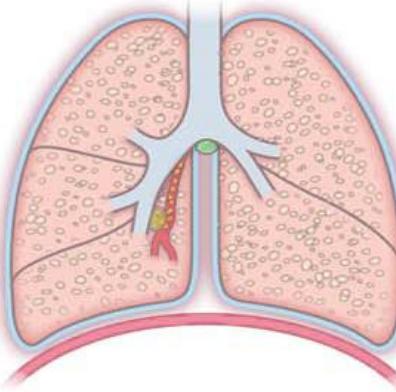
D Lymph node disease with bronchopneumonia



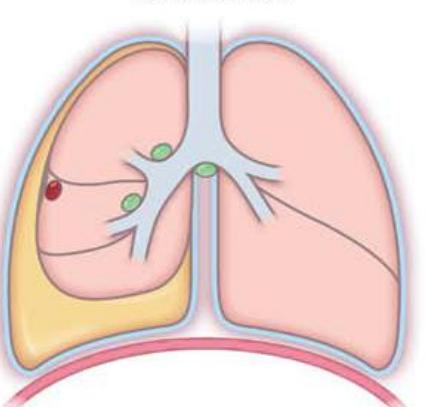
E Lymph node disease with expansive lobar pneumonia



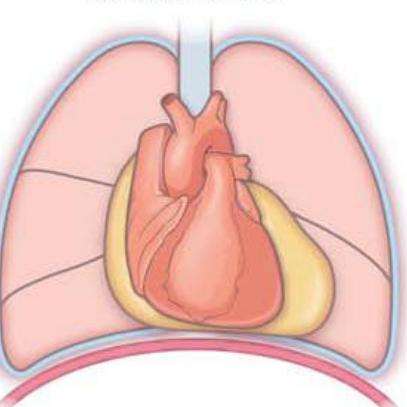
F Disseminated (miliary) disease



G Pleural effusion



H Pericardial effusion



I Adult-type pulmonary disease

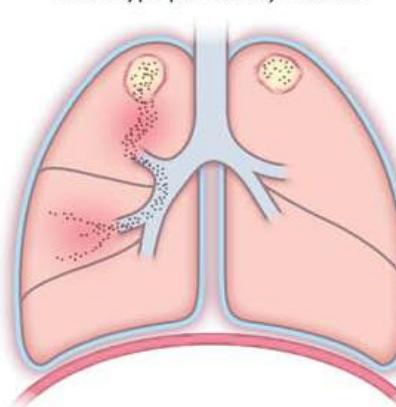


Figure 1 (facing page). Clinical Syndromes of Intrathoracic Tuberculosis in Children.

Panel A shows hilar and mediastinal lymphadenopathy associated with an ipsilateral peripheral nodule, or "Ghon focus"; these nodules are often subpleural, with an overlying pleural reaction. Panel B shows a Ghon focus with cavitation, which is seen almost exclusively in infants and immunocompromised children; other elements of the Ghon complex are also visible. In Panel C, enlarged lymph nodes compress the airway, causing either complete obstruction with lobar collapse, as shown in the right middle and lower lobes, or partial obstruction with a ball-valve effect leading to hyperinflation, as shown in the left lung. Panel D shows necrotic lymph nodes erupting into bronchus intermedius, with endobronchial spread and patchy consolidation of the middle and lower lobes. In Panel E, necrotic lymph nodes compress and obstruct the left bronchus in the upper lobe and may infiltrate a phrenic nerve, causing hemidiaphragmatic palsy; endobronchial spread causes dense consolidation of the entire lobe, with displacement of the trachea and fissures and the formation of focal cavities. Panel F shows diffuse micronodules in both lungs, which may result from lymphohematogenous spread after recent primary infection or from the infiltration of a necrotic lymph node or lung lesion into a blood vessel, leading to hematogenous spread. Panel G shows a pleural effusion that is usually indicative of recent primary infection, with a hypersensitivity response to tuberculoprotein that leaked from a subpleural Ghon focus (often not visible) into the pleural cavity; in rare cases this effusion may also result from chylothorax or tuberculous empyema. Panel H shows a pericardial effusion that occurs when tuberculoprotein leaks from a necrotic subcarinal lymph node into the pericardial space; it may also occur after hematogenous spread. Panel I shows cavity formation in both upper lobes, with endobronchial spread to the middle lobe. Nodules or cavities in apical lung segments are typical of adult-type disease and are pathologically distinct from the other cavities shown.

Table 1. Clinical Syndromes Associated with Tuberculosis in Children.*

Disease Phase and Timing	Clinical Syndrome	Group at Greatest Risk	Immunopathogenesis	Results on Tuberculin Skin Test and IGRA	Manifestations on Imaging
Primary infection					
Incubation, 0–6 wk	Asymptomatic	All ages	No adaptive immunity	Negative	None
Immune conversion, 1–3 mo	Self-limiting symptoms (mild, viral-like); hypersensitivity reactions (fever, erythema nodosum, phlyctenular conjunctivitis)	All ages	Acquisition of adaptive immunity	Generally positive; infection may be lifelong; no test for reinfection	Transient hilar or mediastinal lymphadenopathy detected in 50–70% of cases; transient Ghon focus usually not detected
Early disease progression†					
2–6 mo	Uncomplicated lymph-node disease	<10 yr of age	Inadequate innate immunity, adaptive immunity, or both	Generally positive‡	Hilar or mediastinal lymphadenopathy without airway involvement; Ghon focus without cavitation
	Progressive Ghon focus	<1 yr of age or severely compromised immune system	Inadequate innate immunity, adaptive immunity, or both	Generally positive‡	Ghon focus with visible cavitation
	Disseminated (miliary) disease, tubercular meningitis, or both	<3 yr of age or severely compromised immune system	Inadequate innate immunity, adaptive immunity, or both	Generally positive‡	Discrete lung nodules (1–2 mm in diameter) on chest film, hepatosplenomegaly, retinal lesions with hydrocephalus, basal meningeal enhancement, brain infarcts or tuberculomas on CT of the head
4–12 mo	Complicated lymph node disease (airway compression, expansile caseating pneumonia, infiltration of adjacent anatomical structures [bronchus, esophagus, pericardium, phrenic nerve])	>1 yr of age	Exuberant lymph node responses, with inadequate innate immunity, adaptive immunity, or both	Generally positive‡	Hyperinflation, atelectasis, or collapse of lung; expansile consolidation of segment or entire lobe; tracheoesophageal or bronchoesophageal fistula; pericardial effusion; hemidiaphragmatic palsy
	Pleural disease (exudative effusion, empyema in rare instances, or chylothorax with ductus thoracicus infiltration)	>3 yr of age	Hypersensitivity response to tuberculo-protein	Generally positive‡	Effusion, sometimes large, usually in one lung; pleural thickening and loculations detected on ultrasonography
	Peripheral lymphadenitis (most frequent extrathoracic disease manifestation, usually in the neck)	1–10 yr of age	Inadequate local control	Generally positive‡	Ultrasonography usually not needed, but may reveal matting and adjacent soft-tissue edema
Late disease progression§					
8–24 mo	Adult-type pulmonary disease (difficult to differentiate among primary infection, reactivation, and reinfection; reactivation may occur >20 yr after initial infection)	>10 yr of age, but can occur in children as young as 8 yr of age	Overly aggressive innate immunity, adaptive immunity, or both	Generally positive‡	Apical cavities in one or both lungs, minimal or no lymph-node enlargement (previously referred to as postprimary tuberculosis)
1–3 yr	Osteoarticular disease (e.g., spondylitis, arthritis, osteomyelitis)	>1 yr of age	Inadequate local control¶	Generally positive‡	Periarticular osteopenia, subchondral cystic erosions, narrowing of joint space
>3 yr	Urinary tract (kidney, ureter, bladder) disease	>5 yr of age	Inadequate local control¶	Generally positive‡	Renal calcifications, cavitation, hydronephrosis, calyceal dilatation, ureter stricture

* Adapted from Wallgren¹⁹ and Lincoln and Sewell.²⁰ Age ranges, risk groups, and timelines are intended to provide general guidance only; children infected with the human immunodeficiency virus are particularly susceptible to tuberculosis and may present with atypical features. For the phases of disease, the times shown are the interval between initial exposure and the onset of the disease phase. IGRA denotes interferon- γ -release assay.

† At least 90% of disease manifestations occur within 12 months after infection.

‡ Because test results may be negative in immunocompromised patients, a negative result cannot be used to rule out infection.

§ Late disease progression is generally rare, but adult-type pulmonary disease is common in adolescents.

¶ In cases of inadequate local control, manifestations are usually restricted to the local focus of disease, although disease can disseminate from any active focus.

Infeción respiratoria crónica

- Micobacterias atípicas diferentes grados de patogenicidad. La mayorías son ambientales, es difícil la trasmisión interhumana y son oportunistas. Son clasificadas en función de acuerdo a su velocidad de crecimiento a varias temperaturas y por producción de pigmentos, las fotocromógenas producen pigmento solo en presencia de luz, las no fotocromogenas no producen pigmento y las escotocromogenas que producen pigmento con o sin presencia de luz (clasificación de Ruyon). Otra clasificación en función de reducción de nitratos, producción de ureasa o catalasa.
- *Mycobacterium kansaii* fotocromogeno, lesión pulmonar y extrapulmonar similar a TBC, asociada a deterioro de inmunidad celular, baja contagiosidad.
- Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, afectan aves ,afectan a pacientes con deterioro de inmunidad, enfermedad diseminada con compromiso pulmonar ganglionar hígado y bazo en pacientes con HIV, alto nivel de resistencia a drogas antituberculosas.
- *Mycobacterium scrofulaceum* es un escotocromogeno se encuentra en el agua y como saprofita en adultos con enfermedad pulmonar crónica es la etiología mas común en niños con adenitis cervical crónica ,raro de otra enfermedad granulomatosa.
- *Mycobacterium marinum y ulcerans* se encuentran en el agua pueden producir lesiones cutáneas crónicas superficiales (ulcera) sensibles a algunos tuberculostaticos
- Complejo *Mycobacterium fortuitum con chelonei* son saprofitos que se encuentran en el suelo y en el agua crecen con rapidez y sin pigmento , enfermedades generalizadas en hombre en bajo %, asociados a endocarditis asociada a recambio valvular con válvulas biológicas ,son resistente a los tuberculostaticos de 1 línea

Infección respiratoria crónica

Cuadro 1. Clasificación de las Micobacterias - Adaptado de Ramos e Silva (*).

Grupo	Velocidad de crecimiento	Gérmenes
CRECIMIENTO LENTO		
Grupo I Fotocromógenos (Pigmento amarillo con luz)	2 – 3 semanas	<i>M kansasii</i> , <i>M marinum</i> , <i>M simiae</i> , <i>M asiaticum</i> .
Grupo II Escotocromógenos (Pigmento amarillo naranja sin luz)	2 – 3 semanas	<i>M scrofulaceum</i> , <i>M szulgai</i> , <i>M gordonaie</i> , <i>M flavescentis</i> .
Grupo III No cromógenos (No producen pigmento)	2 – 3 semanas	<i>M tuberculosis</i> , <i>M avium</i> , <i>M intracellulare</i> , <i>M ulcerans</i> , <i>M xenopi</i> , <i>M malho</i> , <i>M malmoense</i> , <i>M haemophilum</i> , <i>M terrae</i> , <i>M triviale</i> , <i>M gastri</i> , <i>M paratuberculosis</i> .
CRECIMIENTO RÁPIDO		
Grupo IV No cromógenos (No producen pigmento)	3 – 5 días	<i>M fortuitum</i> , <i>M chelonae</i> , <i>M abscessus</i> , <i>M smegmatis</i> , <i>M immunoenum</i> , <i>M mucogenicum</i> , <i>M goodii</i> , <i>M wolinskyi</i> , <i>M peregrinum</i> , <i>M septicum</i> , <i>M senegalense</i> .
No cultivable		<i>M leprae</i> .

(*) Ramos e Silva M, Ribeiro de Castro C. Mycobacterial infections. In: (Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, et al eds) Dermatology. 1st Edn. Mosby 2003; 1145-64

Infección respiratoria crónica

- Actinomicetales (bacilos anaerobios gram +) bacterias filamentosas relacionadas con las corinebacterias y las micobacterias
- Superficialmente se parecen a los hongos ,crecen como microorganismos gram (+) ramificados algunos son acidorresistentes.
- > viven libres en el suelo (aerobias *nocardias* y *streptomyces*) las especies anaerobias son parte flora normal de boca (*Actinomyces israelii* - *Actinomyces gerencseriae*)

Infección respiratoria crónica

- Actinomicosis: enfermedad crónica supurativa se disemina por extensión directa forma fistulas drenantes, causado por *Actinomyces israelii* y bacterias aerobias , filamentosas parte de flora normal de boca que frente a ciertas condiciones producen invasión y dan enfermedad.
- En tejidos filamentos ramificados alrededor de un área supurativa con fibrosis, granulo de azufre: colonias de filamentos gram (+) rodeadas por masas eosinofílicas que pueden ser complejos antígeno-anticuerpos. El granulo masa cocos bacilos gram(+) con ramificación en V o Y acidófilos(-) en el cultivo catalasa (-),no hemolítica no proteolítica.

Infección respiratoria crónica

- Actinomicosis; *Actinomyces israelii* normal esta entre los dientes y en las criptas de las amigdalas, el traumatismo (extracción dentaria o aspiración) infección bacteriana piógena desencadena actinomicosis clínica.
- Absceso: necrosis central con gránulos de azufre rodeado de tejido de granulación mas fibrosis.
- Tumoración dura eritematosa ,maxilar inferior de lenta progresión luego fluctúa posterior drena dando única o múltiples fistulas crónicas sin tendencia a la curación , extensión por contigüidad a hueso ,ganglios cabeza y cuello, forma cervico facial
- Localización 50% cervico facial (cara cuello maxilar)
- 1/5 lesión pulmonar actinomicosis torácica enfermedad subaguda crónica , fiebre tos y esputo purulento (absceso – fistula en pared torácica empiema o pericarditis)
- Actinomicosis abdominal (ciego-apéndice, ruptura da peritonitis)
- Actinomicosis pélvica asociado a DIU >% *Actinomyces israelii*, *EPI*, *pelviperitonitis*

Infección respiratoria crónica

- Nocardiosis organismos aerobios habitad del suelo
- Especies patógenas para el hombre *Nocardia asteroides* y *Nocardia brasiliensis*, ingresan por vía respiratoria desde el suelo,< frecuente ingreso por lesiones en piel, enfermedad no trasmisible interhumana.
- Enfermedad pulmonar oportunista, >% puede diseminarse. Filamentos gram(+) ramificados muestras de tejidos (metenamina–plata) o pus; pueden darse formas cocos y bacilos algunos cepas son parcialmente acidorresistentes.
- Inicio neumonía puede evolucionar hacia la forma crónica >% (absceso-cavitación-fistula) diseminación vía hematógena (absceso SNC) formas renales (lesión en corteza con extensiones hacia la medula) Formas diseminadas asociadas inmunosupresión (leucemia-linfoma-HIV)

Infección respiratoria crónica

- La mayoría de los hongos de las micosis profundas, generales o endémicas (oportunistas ,grados variables de inmunodeficiencia, Aspergilosis / Mucormicosis/Cryptococcosis o micosis no endémicas) son ambientales.
- Todos son aerobios, algunos tienen trasmisión interhumana (*candida*), los patógenos para el hombre no producen toxinas generalmente la patología esta dada por la reacción del sistema inmune a los componentes de la pared.
- La lesión histológica es el granuloma con grados variables de necrosis y fibrosis; el grado de necrosis tisular y su reparación con fibrosis marca el grado insuficiencia del órgano y establece el pronostico de la enfermedad en el individuo

Infección respiratoria crónica

- Aspergilosis micosis varias especies *Aspergillus fumigatus* 90>% ,*niger* otomicosis y aspergilomas, *A.flavus* formas invasivas (inmunosuprimidos) sinusitis Crecimiento en vegetación en descomposición ,estiércol.
- Las hifas presentan tabiques y dicotomizacion a 45 grados, se propaga por esporas la inhalación es habitual, macrófagos alveolares (ingieren y destruyen las esporas) los PMN (impiden el crecimiento y diseminación de las hifas y lisan los micelios) importantes en resistencia natural a la infección.
- Colonización y luego invasión tisular en neutropenia prolongada y déficit microbicida de PMN (enfer granulomatosa crónica) lesión macrófagos (trasplante de riñón)
- Formas colonización (cornea traumatizada, lesiones en quemados, otitis externa) o patologías del crónicas del aparato respiratorio)
- Aspergilosis pulmonar , bola fúngica se desarrolla en cavidades previas (cavidad TBC ,quiste broncogenico -cavidad paranasal, bronquiectasias) no hay invasión tisular solo colonización que junto a la fibrina moco restos celulares mas el hongo da origen al aspergiloma la cual no hay invasión de la pared de la cavidad ,similar puede ocurrir en cavidad pleural en pacientes con empiema o fistulas broncopleural.
- Formas invasivas huésped normal granulomas,inmunodeficientes necrosis sin granulomas. La invasión determinada por compromiso de los vasos (trombosis, infartos >% hemorrágicos, embolias sépticas)

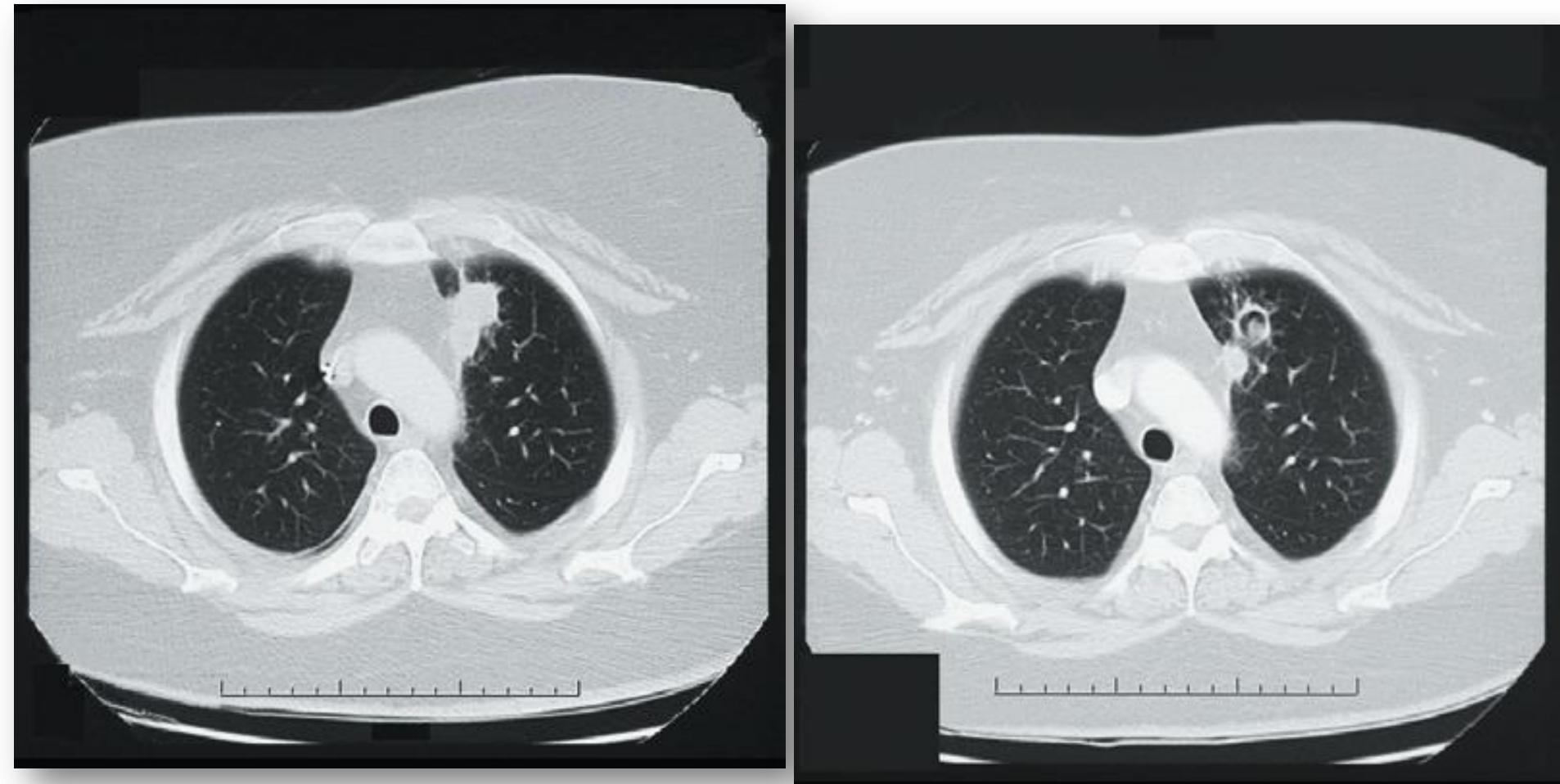
Infección respiratoria crónica

- Formas alérgicas : inhalación de esporas en individuos atópicos (crisis de asma bronquial) la colonización y el crecimiento del *A.fumigatus* en el árbol bronquial forma grave aspergilosis broncopulmonar alérgica (infiltrados pulmonar recurrente, bronquiectasias centrales, eosinofilia , reactividad cutánea tipo 1) no alérgicos inhalación masiva alveolitis alérgica extrínseca tipo III o IV
- Colonización de cavidades pulmonares abiertas ,lento crecimiento lóbulos superiores generalmente cavidades post TBC,60% hemoptisis ,10% desaparecen forma espontanea.
- Senos paranasales : colonización pelota de hongos sin compromiso de la mucosa o forma invasiva inflamación granulomatosa crónica con invasión de cavidad orbitaria y SNC
- Formas invasivas (inmunodeficiencia neutropenia prolongada) tras inhalación de esporas primarias en pulmón y senos paranasales.
- Pulmonar áreas nodulares únicas luego múltiples(30% infarto pulmonar) evolución desfavorable hacia abscesos únicos o múltiples con cavitación(forma neumónica o lesiones múltiples bilaterales forma bronconeumonía).
- Con control la infección evoluciona hacia el aspergiloma dentro de una cavidad. 35% de formas pulmonares invasivas van con diseminación SNC y tubo digestivo. Embolias sépticas ,isquemia arterial aguda (ACV-necrosis papilar renal)
- Neutropénicos formas invasivas sinusal compromiso de orbita , paladar, base cráneo similar zigomicosis rinocerebral .

Infección respiratoria crónica

- Aspergilosis pulmonar necrosante crónica (aspergilosis invasiva hombres > 60 años con enfermedad pulmonar de base (bronquitis crónica , neumoconiosis tuberculosis inactiva) asociados a diabetes, corticoides.
- Entre un mes y 2 años post ingreso desarrollo de lesiones fibrocavitarias en vértices en uno o ambos pulmones ,en el interior pueden desarrollarse aspergilomas ,se diferencia con el simple por la presencia de reacción inflamatoria granulomatosa y fibrosis en el tejido pulmonar adyacente.
- Los *Aspergillus* se ven examen directo del esputo, secreciones respiratorias y pueden desarrollar en medios de sabouraud pero no hace diagnostico de infección (si en cultivos positivos de muestras esteriles,liquido pleural, LCR, sangre), por ser hongo ambiental actúa como contaminante aéreo, saprofita esporádico de las vías respiratorias para considerarlo con valor patógeno se debe repetir la misma especie de *Aspergillus* en muestras seguidas o cultivos de muestras esteriles.
- Formas invasivas el diag. necesita muestra de tejido donde se ve el hongo presente en el mismo invasión de los vasos y posterior desarrollo en medios, inmunodifucion revelan anticuerpos entre el 80 y 95% de los pacientes con aspergilomas y formas necrosante crónica.

Aspergillosis pulmonar



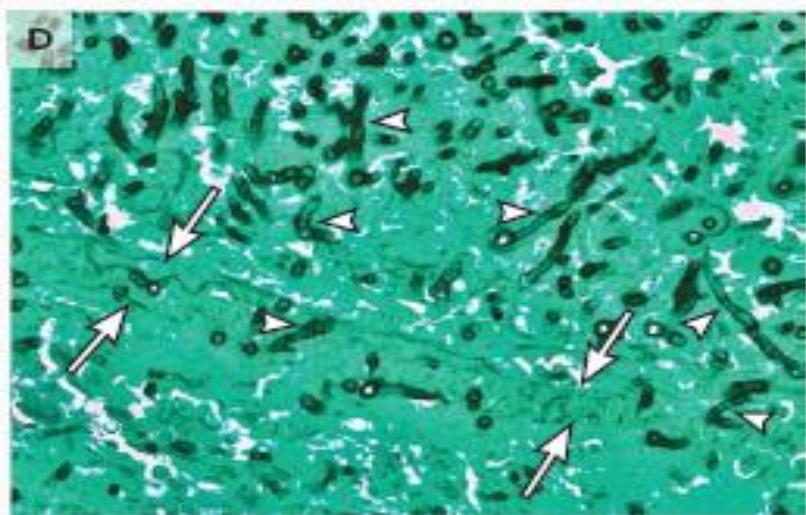
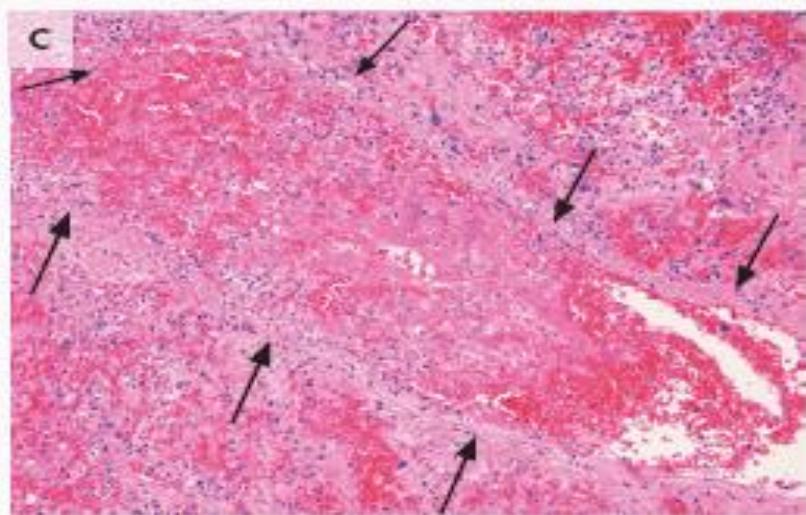
N Engl J Med 2009;360:1870-84.

Aspergilosis invasiva

Factores del huésped, características radiológicas y patológicas

- Cuadro A Tc tórax paciente con neutropenia febril con Aspergilosis lóbulo superior derecho, Antígeno galactomannan positivo ,diagnóstico de probable Aspergilosis invasiva, se evitó procedimiento invasivo
- Cuadro B cavitación de la lesión lóbulo superior derecho ,después de la respuesta al tratamiento y recuperación de neutrófilos.
- Cuadro C invasión vascular de la Aspergilosis (clásica en paciente neutropénico), pero en este caso trasplante hematopoyético de células Stem Cell paciente no neutropénico pero con enfermedad de rechazo severo, trombosis vasos arteriales con necrosis alrededor más hemorragia (evolución fatal de aspergilosis invasiva)
- Cuadro D hifas del hongo atravesando la pared de los vasos y la invasión vascular, hifas septadas en ángulo agudo morfológicamente consistente con especies de *Aspergillus* lo que se confirma el diag. con cultivo o análisis molecular.

Aspergillosis pulmonar invasiva



Infección respiratoria crónica

- Mucormicosis (zigomicosis o fícomicosis) micosis oportunista de distribución mundial, afectan piel, tejido celular subcutáneo, senos paranasales, la órbita, el pulmón el tubo digestivo y SNC
- Géneros principales *Rhizopus*, *Absidia* y *Mucor*, *rhizopus oryzae* especie más frecuente, saprofitos del suelo y material de putrefacción, tejidos crecen formando hifas identificados por técnicas de past o metenamina de plata.
- El hongo > ingresa por mucosa del paladar, senos paranasales se extiende a cara la órbita los huesos del cráneo las meninges y los lóbulos frontales. diabéticos tipo I en acidosis metabólica, forma rinocerebral (similar a sinusitis bacteriana, luego compromiso orbital, seno cavernoso trombosis del mismo y de carótida interna, frecuente la celulitis facial y necrosis de mucosa del paladar y fosas nasales enfermedad con alta mortalidad)
- Las hifas forma de crecimiento se propagan invadiendo los vasos sanguíneos da trombosis con infartos isquémicos o hemorrágicos con necrosis tisular)

Infección respiratoria crónica

Mucormicosis o zigomicosis

- Forma pulmonar ingreso de las esporas por vía aérea luego pasan a través de la mucosa de los bronquiolos (neutropénicos ,leucemias ,linfoma y corticoides) síndrome de infarto pulmonar (el infiltrado puede ser heterogéneo ,alveolar o cavitario raro bola fúngica) pacientes diabéticos y insuf renal crónica, curso subagudo crónico de la forma pulmonar
- Forma diseminada desde la pulmonar hacia SNC (infartos y abscesos)
- Forma digestiva, por invasión directa ,ulcera con tendencia al sangrado y la perforación necrosis isquémicas con infiltrados PMN (malnutridos, IRC)
- Formas cutáneas (post quemaduras vendajes elásticos adhesivos) endocardio post recambio valvular, SNC adictos con o sin endocarditis
- Diagnóstico demostrar el hongo (hifas no tabicadas irregulares en vasos trombosados con PMN y células gigantes) en los tejidos afectados mucosa de senos etc.

Infección respiratoria crónica

- Micosis profundas , generales o endémicas producidas por hongos que habitan el suelo, la infección se adquiere por inhalación de los elementos de diseminación del hongo.
- Hongos dimórficos ,adaptación morfológica para su existencia en tejidos a 37 grados (fase parasitaria) o fase saprofítica crecimiento a 27 grados ambiental o medios de cultivos.
- Área geográfica define la existencia de la forma saprofítica del hongo ,las esporas elementales ambientales baja virulencia y patogenicidad ,por lo que la infección es común en el área endémica generalmente asintomática puesta de manifiesto por la prueba cutánea (+) , las formas sintomáticas pulmonares o extrapulmonares presentan factores predisponentes en huésped.
- Enfermedades que carecen de trasmisión interhumana, no hay pruebas que intervengan vectores, las esporas que habitan en los suelos de las áreas geográficas (las cuales presentan condiciones favorables para el desarrollo de la fase saprofítica) son vehiculizadas por el viento

Infección respiratoria crónica

- Histoplasmosis *Histoplasma capsulatum*, micelio blanco con grandes conidios esféricos y microconidios formas de diseminación (fase saprofítica), en tejidos fase levaduriforme intracelular (fase parasitaria, con tinción en casquete o medialuna por la cromatina polarizada, giemsa)
- Área endémica suelos húmedos, suelos con excrementos de aves y murciélagos (alto contenido de nitrógeno) áreas subtropicales clima templado y húmedo (pampa húmeda)
- Los conidios inhalados son fagocitados por macrófagos alveolares vía linfática va hacia los ganglios del hilio pulmonar, mediastino y todo el organismo (sistema reticuloendotelial) bazo hígado
- La inmunidad celular se detiene la diseminación, lesión histológica granuloma con áreas de mayor o menor concentración de hongos lo que puede dar necrosis central o no, luego calcificación.
- Foco pulmonar inicial, ganglios linfáticos regionales focos secundarios hepáticos o esplénicos, mayoría de los focos nunca se reactivan, solo hallazgos Rx, pacientes con enfisema pulmonar forma histoplasmosis localizada de evolución crónica espacios aéreos anómalos aislan el hongo de los macrófagos, formas diseminadas (inmunodeficiencia celular – HIV)

Infección respiratoria crónica

- Histoplamosis pulmonar aguda: niños y personas sometida a exposición intensa infiltrado focal en el pulmón hasta bronconeumonía bilateral predominio basal con adenopatías mediastinal, a partir de estas adenopatías puede desencadenar mediastinitis fibrosa o pericarditis,
- La curación de estas lesiones: múltiples calcificaciones micronodulares o miliares residuales o nódulo solitario histoplasmoma (general asintomático)
- Histoplasmosis pulmonar crónica (mas frecuente etilismo y tabaco, lesiones fibrocavitadas) varones con enfisema pulmonar cuadro similar a TBC fibrocavitaria crónica de localización apical uní o bilateral (síndrome de impregnación con o sin hemoptisis)
- Histoplasmosis diseminada aguda < de 5 semanas (infoadenopatia , infiltrado micronodular en pulmón,hepatoesplenomegalia, SNC, piel ,SFMO ,hemocultivo (+) pacientes HIV) ,subaguda hasta el año de evolución y crónica mas de un año de evolución.
- Forma diseminada crónica ,lesiones pulmonares fibrocavitarias, lesiones mucosa orofaringea(ulcera nariz boca lengua ,nódulos granulomas con necrosis central) meningitis crónica, encefalitis crónica, hepato-esplenomegalia compromiso de medula ósea (pancitopenia) compromiso medula adrenal (síndrome de Addison insuficiencia de corteza suprarrenal)
- Prueba cutánea positiva marca primoinfección sintomatique o asintomatica
- Pruebas serológicas positivas inmunodifucion, precipitación (+) 2 a 5 semanas después de la infección son inversas a la curación y a la respuesta celular ,marcan pronostico desfavorable pocas chances de curación
- Levaduras intracelulares en macrófagos y células del SER del bazo y del hígado

Infección respiratoria crónica

- Blastomicosis *Blastomyces dermatitidis* hongo dimorfico, enfermedad granulomatosa crónica blastomicosis norteamericana, Canadá ,EU,Mexico América central, Africa,en los tejidos célula gemante redonda multinucleada con doble pared con un solo botón, se agregan las hifas segmentadas corta en medio de cultivo. A 27 grados hifas ramificadas con conidios ovoides redondos sobre conidosforos terminales o laterales delgados
- Infección por inhalación de esporas, desde pulmón diseminación piel ,huesos tejido celular subcutáneo y aparato genitourinario (granulomas epiteloides ,células gigantes y PMN) en piel lesión seudoepitelomatosa
- Forma pulmonar forma autolimitada o neumonía con o sin hemoptisis ,infiltrados uní o multilobulares adenoptias hiliares,puede cavitarse en forma crónica.
- Forma generalizada osteomielitis vertebral y costillas, compromiso de próstata, epidídimo ,vesículas seminales (puede ser la forma inicial)bazo hígado y riñón >% , poco SNC
- Forma cutánea zonas descubiertas cara manos piernas y antebrazos placas verrugosas o nódulos que se ulceran y tienden a cicatrizar por el centro ,palma y planta del pie sin compromiso

Infección respiratoria crónica

- Blastomicosis Sudamericana o paracoccidioidomicosis , *Paracoccidioides brasiliensis* endémico de america del sur Argentina (región Mesopotámica Chaco, Salta) Brasil. Regiones húmedas y temperaturas moderadas , afecta piel, mucosas, los ganglios linfáticos bazo hígado. Evolución subaguda crónica
- Inhalación de esporas trabajadores rurales, lesión pulmonar inaparente luego diseminación por vía hemática piel mucosas ganglios, lesión tisular granulomatosa con macrófagos con levaduras multibrotantes (rueda de timón) o formación de absceso en las lesiones ganglionares
- Reactivación 30-40 años post primo infección deterioro estado inmune ,enolismo
- Forma cutáneo mucosa o diseminada crónica: ulceras y nódulos en la mucosa nasal y bucal (estomatitis moriforme,labio trombiforme,lesion en laringe y tabique nasal) con adenopatías regionales que se pueden fistulizar y dar lesiones similares a escrúfula de TBC.
- En pulmón lesiones nodulares múltiples bilaterales campos medios de tipo intersticial , en algunos casos lesiones fibrocavitarias similar a TBC, ganglios intraabdominales, suprarrenales, bazo hígado y SNC
- Forma linfática ganglios cervicales y axilares hipertrofiados con tendencia a la fistula y supuración.
- Forma pulmonar crónica del adulto (>50 años,alcohol,tabaco) lesiones nodulares y fibrocavitas símil TBC con síndrome impregnación
- Microorganismos en interior de células gigantes o en el pus, múltiple gemación, granulomas con necrosis central o formación de micro abscesos

Infección respiratoria crónica

- Coccidioidomycosis *Coccidioides immitis (posadasii)* hongo dimorfico esfera con pared gruesa refractaria con endosporas en su interior al romperse se liberan infectan tejidos vecinos , se encuentra en las muestras de tejidos, esputo o en pus. En el suelo las hifas aéreas forman artrosporas alternantes y células vacías las hifas se fragmentan y liberan las esporas(artrosporas),son livianas flotan en el aire y son altamente infecciosas cuando ingresan por vía aérea se transforman en esferulas en los tejidos.
- Área endémica regiones áridas de suroeste de EU ,área precordillerana, región de cuyo en RA.
- Post inhalación infección respiratoria sintomática y >% asintomática (prueba cutánea (+) entre 2 -3 semanas), forma sintomática síndrome gripal, 5-10% reacciones de hipersensibilidad 1-2 semanas eritema nodular o multiforme complejo sintomático (fiebre del valle) cura solo, 50% de estos pacientes lesiones pulmonares tipo cavitarias paredes delgadas , algunas pueden evolucionar a la cronicidad o curar por fibrosis.
- 1% de los infectados forma diseminada con adenopatías múltiples (granulomas con importante necrosis fistulización),lesiones óseas de huesos largos con fistulas al exterior y compromiso del SNC meningoencefalitis necrohemorragica, alta mortalidad ,lesión histológica es granuloma supurativo con las esferas típicas con endosporas,curso clínico es de remisiones y exacerbaciones, pulmón lesiones fibrocavitarias .

Infección respiratoria crónica Coccidioidomycosis

- Los esporos ingresan por vía inhalatoria , disemina por vía linfohemática y determina focos metastásicos particularmente en piel , ganglios linfáticos , tejido celular subcutáneo, huesos, articulaciones meninges y cerebro.60% son asintomáticos
- ***Infección primaria aguda:*** el 40% un síndrome gripal con expectoración mucopurulenta. El 4 a 10% pueden presentar un eritema maculopapuloso o nodoso o multiforme. Artralgias , conjuntivitis flichtenular y eosinofilia.
- A nivel pulmonar tiene infiltrado intersticial o consolidación neumónica con o sin adenopatías hiliares y/ o mediastinales. El 5% puede dar cavidades con paredes finas o nódulos pulmonares. Evoluciona en 8 a 10 semanas con remisión de las lesiones
- ***Diseminada aguda*** poco frecuente . Junto a la prima infección. Síndrome febril con adenopatías y hepato-esplenomegalia . A nivel pulmonar un patrón miliar o consolidación neumónica que puede cavitarse. 30-50% con compromiso de SNC. Puede haber nódulos cutáneos con ulceras , abscesos subcutáneos ,adenopatías con fistula y supuración , absceso mediastinales y retroperitoneales y lesiones osteolíticas en huesos largos.
- ***Pulmonar crónica:*** El 5% de los sintomáticos pueden dar cavidades pulmonares o nódulos solitarios (Coccidioidomas – hemoptisis) masculinos de 50 años con fibroenfisema pulmonar dando lesiones pulmonares cavitadas
- ***Diseminada crónica poco frecuente*** . Granulomas con supuración en diversos órganos . Adenopatías supurativas con ulceras de piel(escrofuloderma), granulomas óseos destructivos con fistulas a piel y abscesos subcutáneos. Meningoencefalitis crónica

Cryptococciosis pulmonar

Select Differential Diagnosis of Lung Nodules in This Patient.

- Malignant tumors
- Kaposi's sarcoma - Lymphoma
- Metastases - Inflammatory diseases
- Amyloidosis - Rheumatoid arthritis
- Sarcoidosis - Granulomatosis polyangiitis

Other conditions

- Lymphomatoid granulomatosis
- Pneumoconioses (coal workers' pneumoconiosis,silicosis, and especially, beryllium-related lung disease)
- Pulmonary arteriovenous malformations

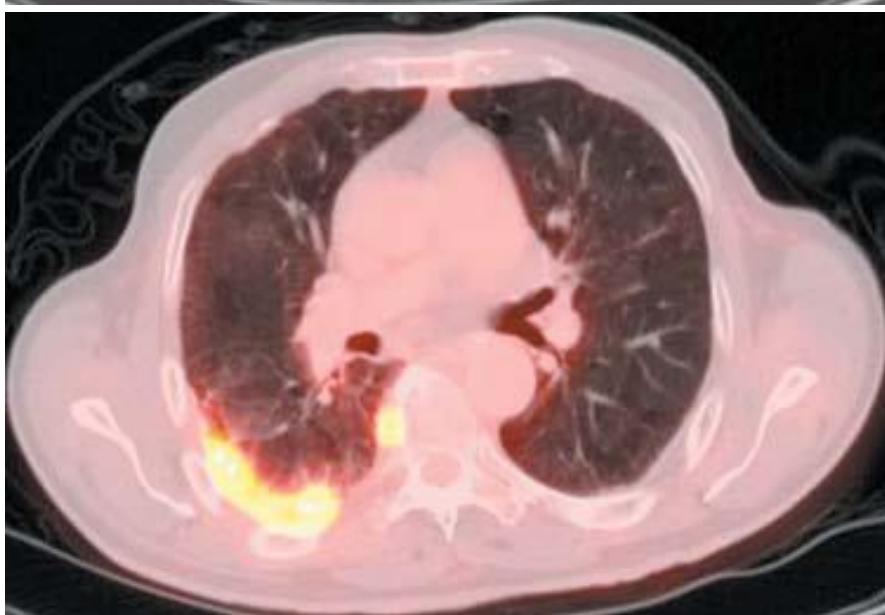
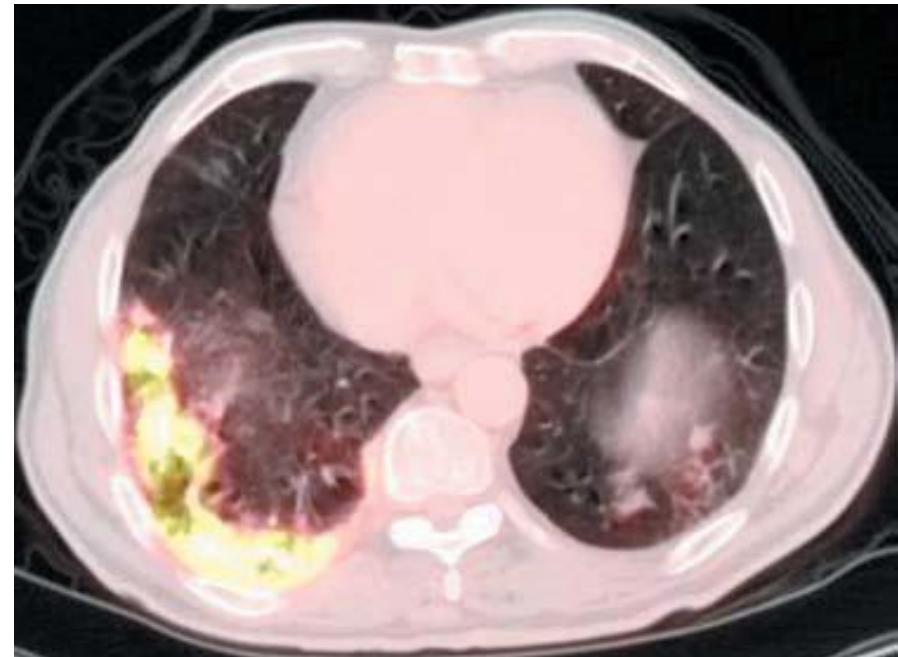
Infections

- Abscesses
- Aspergillosis
- Coccidioidomycosis
- Cryptococciosis
- Fusariosis
- Histoplasmosis
- Paragonimiasis
- Septic emboli
- Mucormycosis

N Engl J Med 2011;365:1043-50

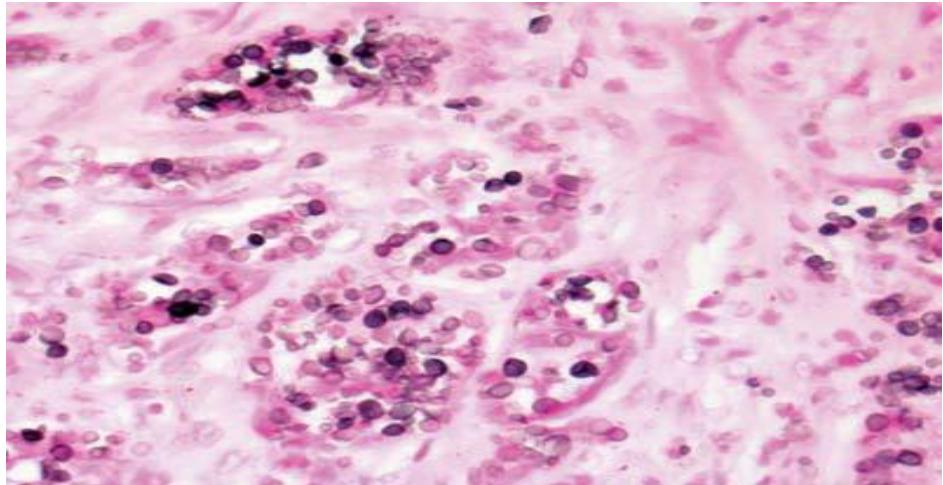
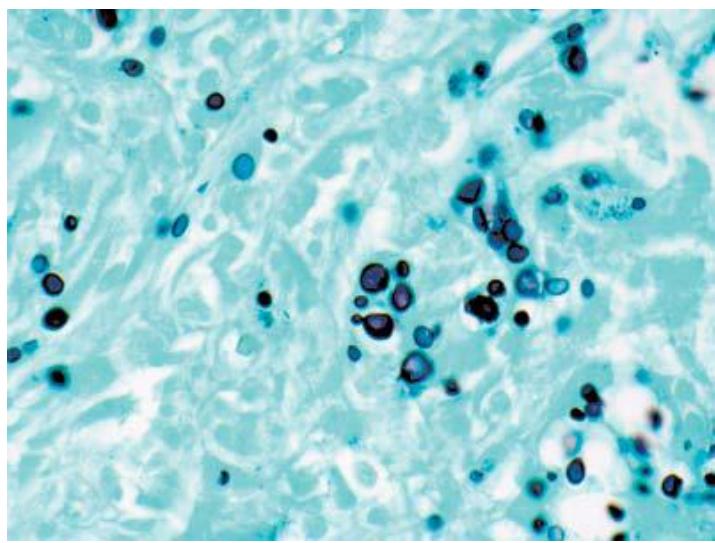
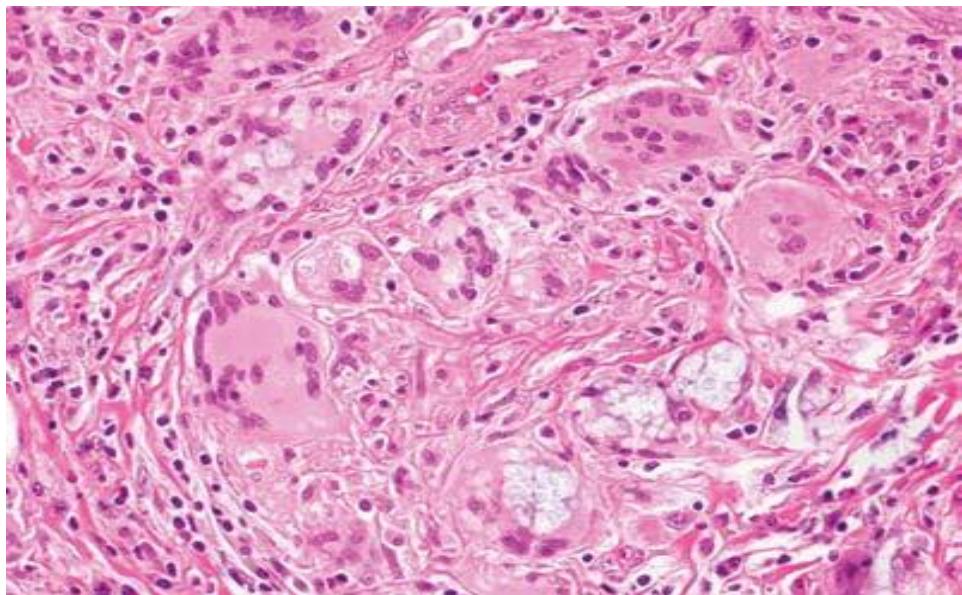
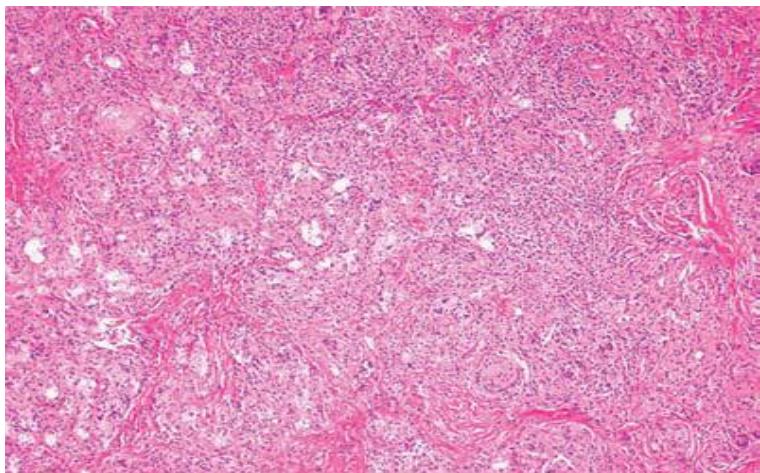
Cryptococciosis pulmonar

N Engl J Med 2011;365:1043-50

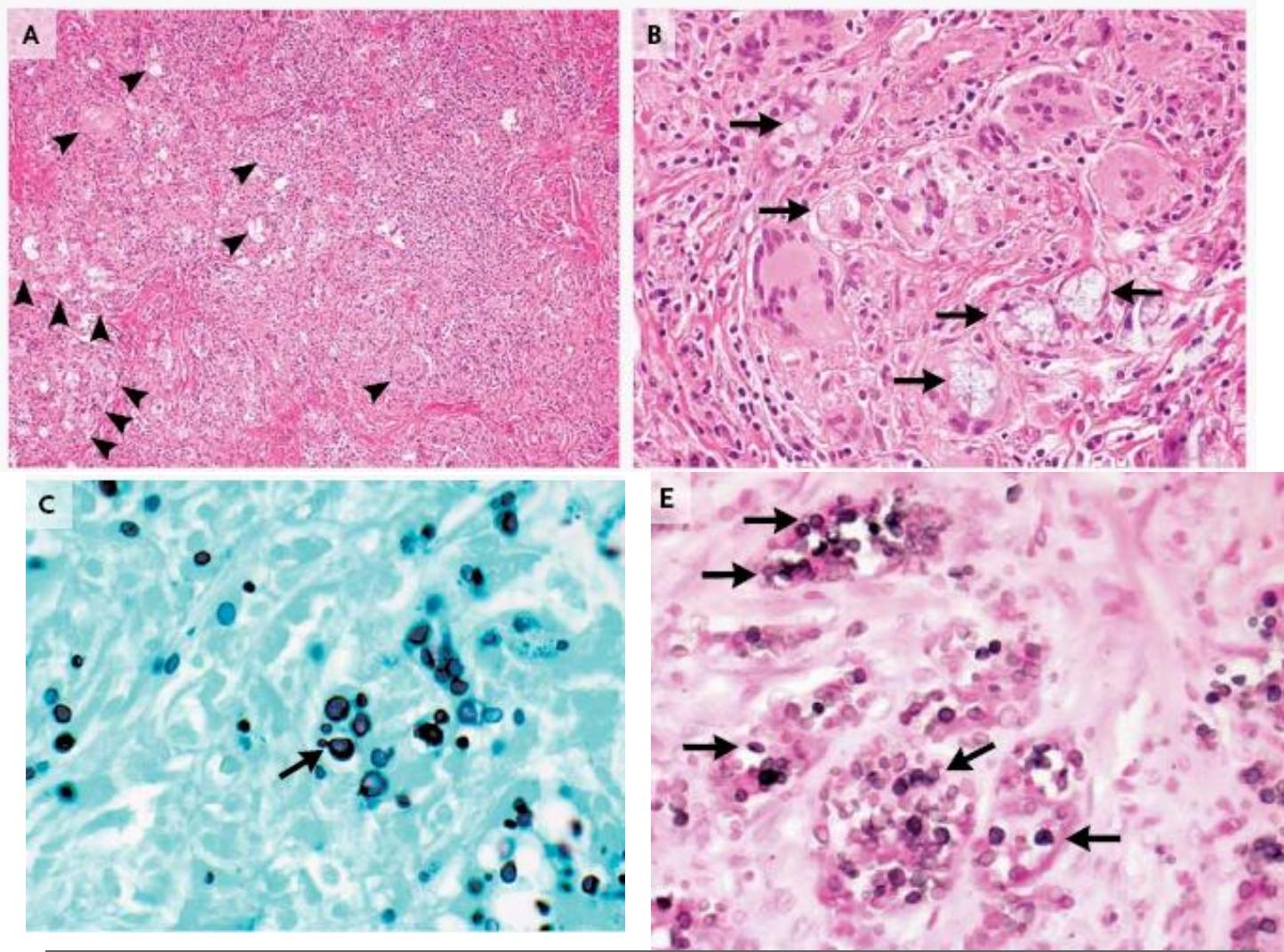


Neumonía granulomatosa, ambos lob inferiores , predominio lob derecho post mas pleura der Pénfigo vulgar;corticoides,azatioprima, HIV (-) biopsia de pulmon,*cryptococcus* LCR Proteínas 56,gluco 95,celulas13 Ag *cryptococcus* LCR 1:1024,tinta china (+) Cultivo LCR (+), antigenemia 1:4096, CD4 500,orina(-),evolución favorable con Anfotericina liposomal + 5 flucytosina luego Fluconazol, Neumonitis granulomatosa + Pleuritis cultivo pulmón *cryptococcus neoformans*

Cryptococcosis pulmonar Biopsia

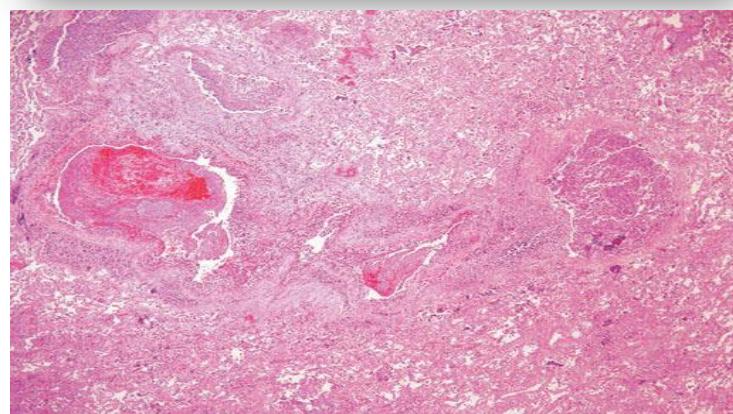
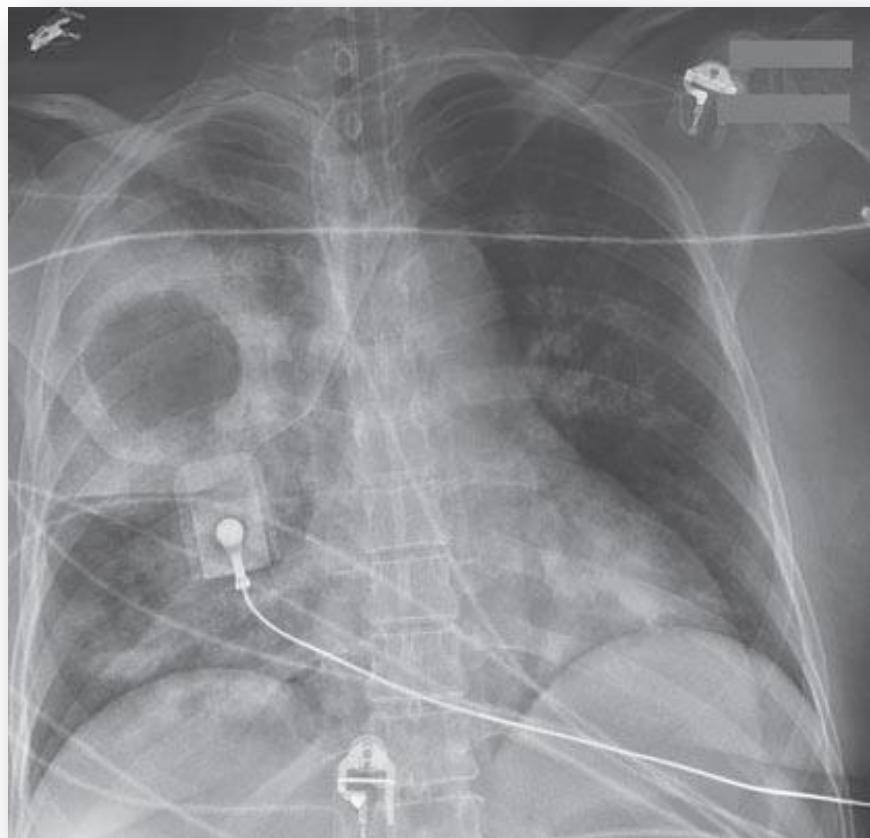
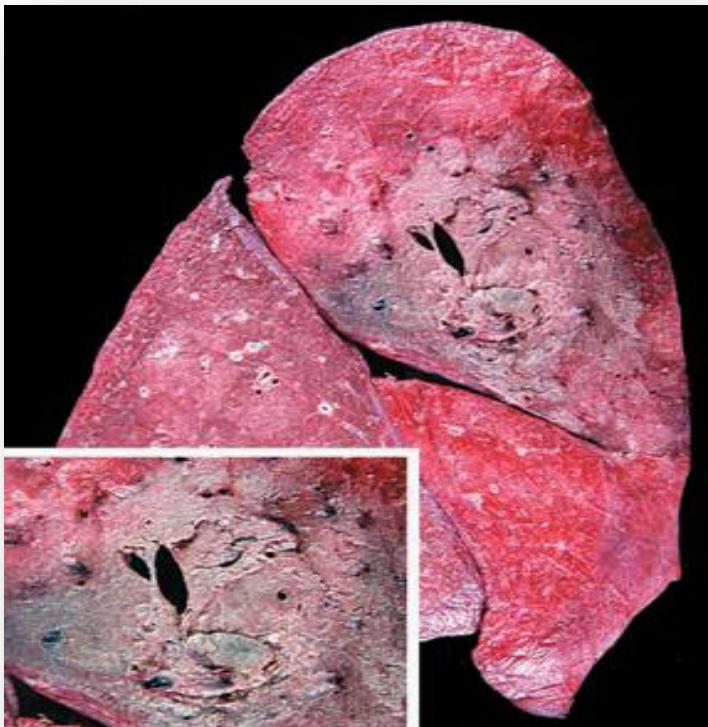


N Engl J Med 2011;365:1043-50

**Figure 3. Lung-Biopsy Specimen.**

A wedge-biopsy specimen of a lung nodule shows a broad area of lung parenchyma that has been replaced by a process of alveolar filling consisting of vague granulomatous inflammation that contains a large number of multinucleated giant cells and fibrosis (Panel A, arrowheads; hematoxylin and eosin). On high magnification, abundant yeast-form microorganisms are seen within giant cells or in the stroma (Panel B, arrows; hematoxylin and eosin), with substantial variability in size, from 2 μm to 15 μm . Occasional narrow-based budding forms were also present (Panel C, arrow; Gomori methenamine silver). Mucicarmine stain defines the capsule of yeast-form fungi (Panel D, arrows), and staining with Fontana–Masson reveals melanin precursors within cell walls (Panel E, arrows). These features are characteristic of cryptococcus.

Infección respiratoria Crónica



Invasive group A beta-hemolytic streptococcal infection, with acute necrotizing bronchopneumonia with cavitation and with evidence of the toxic shock syndrome, in a patient treated with anti-TNF antibody.

Infección respiratoria Crónica

Diagnóstico microbiológico

- Directos microscopia y cultivos (método confirmatorio) detección de antigenos ,ácidos nucleicos
- Indirectos serología (micosis sistémicas, métodos no confirmatorios, presuntivos, seguimiento ,monitoreo del tratamiento)
- Prueba cutánea evalúa respuesta inmune celular de memoria (linfocitos Th 1/2,) ayuda a en el pronóstico de la enfermedad.

Muestras	Microorganismos
Secreciones respiratorias: Esputo seriado (3 muestras) <u>NO inducir esputo</u> / Lavado broncoalveolar / Esputo post-LBA	Todos
Orina (piuria ácida con cultivo a gérmenes comunes negativo).	<i>M. tuberculosis</i>
LCR	Todos (bajo rédito)
Biopsias de tejidos	Todos
Líquidos de serosas	Todos
Biopsia de pleura	Todos
Hemocultivos	Micobacterias
	<i>H. capsulatum</i>
Medulocultivos	<i>M. tuberculosis</i> , M atípicas y hongos dimórficos
Punciación aspiración y/o biopsia de ganglios	<i>M. tuberculosis</i> , M atípicas y hongos dimórficos
Escarificaciones cutanea y mucosas	<i>M. tuberculosis</i> y hongos

Infección respiratoria Crónica

Diagnóstico microbiológico

Examen microscópico

- Ziehl-Neelsen. Auramina Rodamina: Micobacterias
- Kinyoun : Nocardias
- Gram: *Actinomyces* , Nocardias
- Fresco: *P.brasiliensis-C.posadasii*
- Giemsa: *H.capsulatum*
- Tinta china: *Cryptococcosis*

Infecção respiratória Crónica

Diagnóstico microbiológico - Cultivo

- Lowenstein-jensen/Stonebrick/Middlebrook : Micobacterias /60 días
- Agar blando glucosado medios para anaerobios: *Actinomyces* /15 días
- Agar de Sabouraud sin ATB : Nocardias /30dias
- Agar de Sabouraud BHI con ATB 28-37°:*H.capsulatum,P brasiliensis,C.posadassi* /30dias

Infección respiratoria Crónica

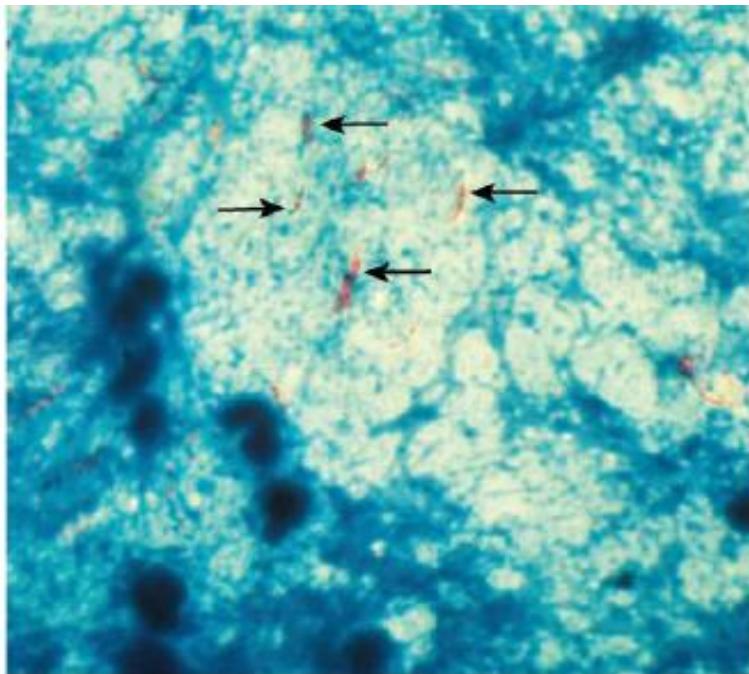
Diagnóstico microbiológico

Métodos indirectos

- Serología para micosis sistémicas o generales (pruebas de diagnóstico ,seguimiento de la enfermedad y del tratamiento) (CIE-ID-FC/N) los títulos corren inversamente proporcional a la curación y las pruebas cutáneas (a mayores títulos de anticuerpos ,> numero de hongos, mala evolución, < probabilidad de curación ,prueba cutánea negativa)
- Pruebas cutáneas hipersensibilidad retardada (evalúan primo infección, se realizan intradérmicas y se mide el tamaño del nódulo a las 48hs (PPD > 10mm positivo, entre 10-5mm dudoso micosis < de 5mm negativa) Histoplasmina-Paracoccidioidina-Coccidioidina , prueba cutánea > o = 5 mm positiva

Infeción respiratoria Crónica

Diagnóstico microbiológico



Ziehl-Neelsen.
Sens:60%



Auramina Rodamina

Negativo: no se observan BAAR en 100 campos observados.

Positivo X: 1 bacilo por campo en 100 campos observados.

Positivo XX: 1 a 10 bacilos por campo en 50 campos observados.

Positivo XXX: > 10 bacilos por campo en promedio en 20 campos observados.

Infeción respiratoria Crónica

Diagnóstico microbiológico TBC

1ro decontaminar la muestra por el método de Petroff.

Medios sólidos con huevos:

- Lowenstein-Jensen
(para todas las micobacterias excepto *M. bovis*)
- Stonebrick: para *M. bovis*

Medios sólidos agarizados: el más usado: Middlebrook

Medios líquidos: Dubós y Middlebrook modificado
(utilizado en el BACTEC)



Infección respiratoria Crónica

Diagnóstico microbiológico

Deberían cultivarse todas las muestras porque es el método de mayor sensibilidad pero las indicaciones mas frecuentes son

- Tratamientos previos con drogas anti TBC.
- Niños.
- Inmunocomprometidos.
- Pacientes con exposición conocida a tuberculosis multi-resistente (TBMR).
- Muestras no pulmonares.
- Sospecha clínica de tuberculosis pulmonar con esputo negativo.

Fuente: Ministerio de Salud de La Nación

Infección respiratoria Crónica

Diagnóstico microbiológico

- Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos:
 - Sensible y específico
 - no reemplaza a las técnicas convencionales.
- Sondas de ácidos nucleicos:
 - Identificación en un cultivo positivo de diferentes especies de micobacterias
 - Detección de Antígenos: en suero, LCR, orina *Cryptococciosis*
 - Galactomannan, beta -D-glucan, *Aspergillosis* (suero, LBA)
- Dosaje de adenosina deaminasa (ADA)
 - Indicado en líquido pleural – LCR (no es diagnóstico por si sola)

Infección respiratoria Crónica

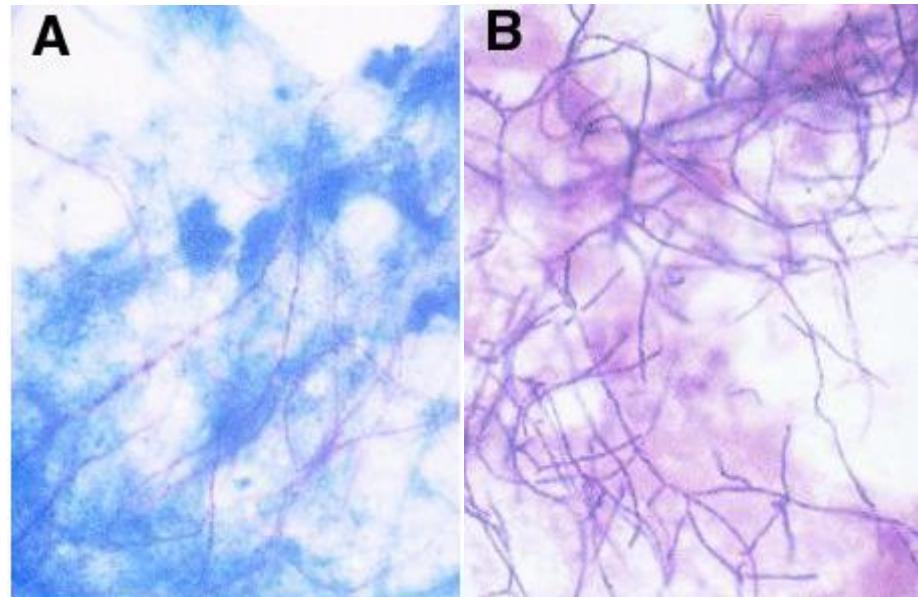
Tuberculosis resistente

- La resistencia a fármacos es de naturaleza cromosómica.
- Aparece por selección de bacilos con mutación genética espontánea.
- La intervención humana selecciona las mutantes resistentes por:
 - Tratamientos erróneamente prescriptos.
 - Falta de supervisión terapéutica.
 - Fármacos de calidad inadecuada.
- Surge como consecuencia, de la monoterapia real o encubierta (falta de adherencia al tratamiento)
- Alta mortalidad (destrucción extracelular del bacilo, con fenómenos continuos de hipersensibilidad celular por sobre los mecanismos de resistencia) destrucción del parénquima del órgano afectado.
- Trasmisión interhumana (nosocomial y no nosocomial)

Infección respiratoria Crónica

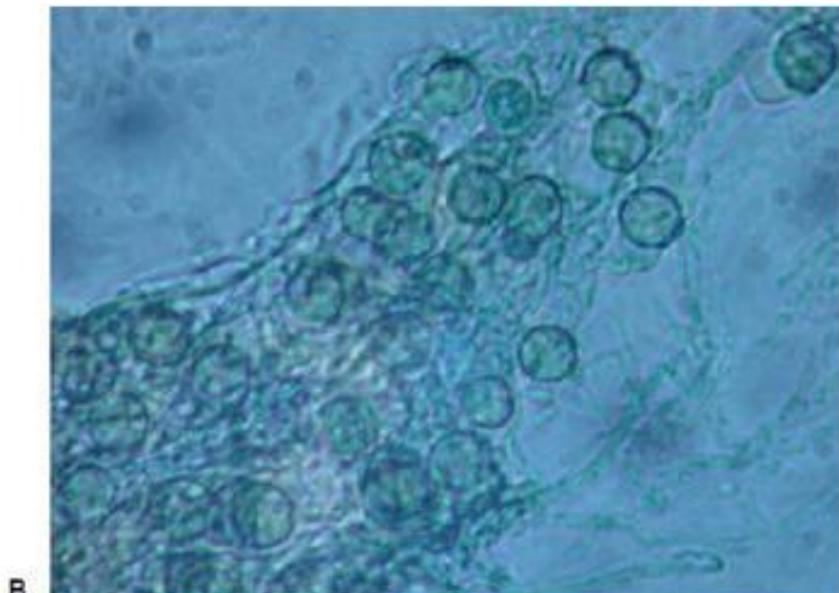
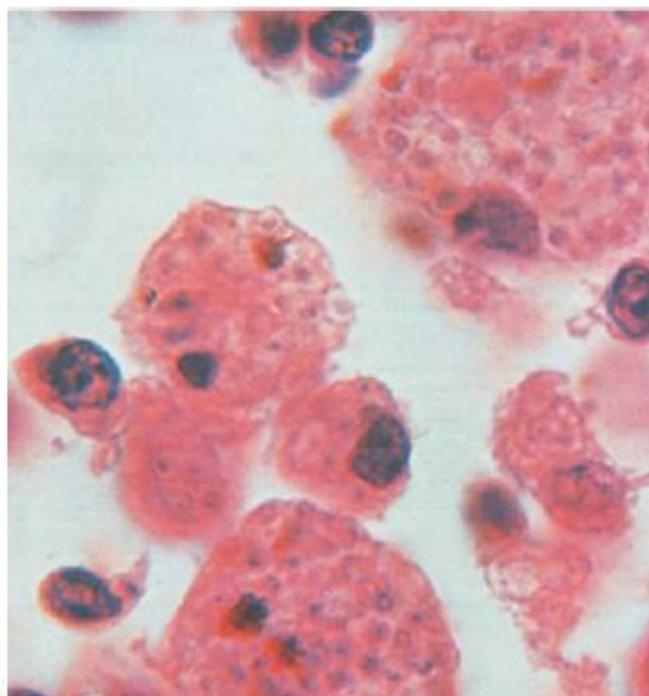
Diagnóstico Microbiológico de Nocardiosis

- Examen microscópico
 - Kinyoun (A)
 - Bacterias filamentosas ácido resistentes
 - Gram (+) (B)
- **Cultivo:**
 - Agar sangre y Sabouraud, Thayer Martin.
 - Demora hasta 4 semanas en crecer.
 - Tipificación por pruebas bioquímicas.



Infección respiratoria Crónica Histoplasmosis diagnóstico

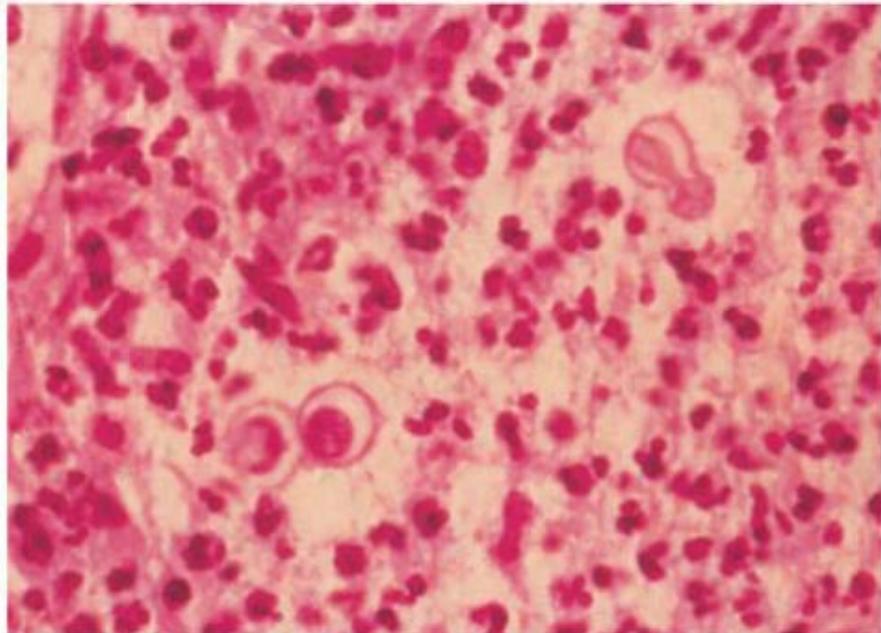
- Examen directo y cultivo de: esputo, biopsia de piel, mucosas, ganglios linfáticos, aspiración o biopsia de Medula osea, orina y sangre.
- Pruebas inmunológicas: Prueba cutánea (+) con histoplasmina (se positiviza entre 7 a 10 días después del contacto y permanece por años). Negativa en formas progresivas graves (alteración inmunidad celular).
- Serología (inmunodifusión en agar, contrainmunoeléctroforesis y fijación de complemento): Negativas en un 70% en HIV+.



Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA; Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 25th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA; Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 25th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

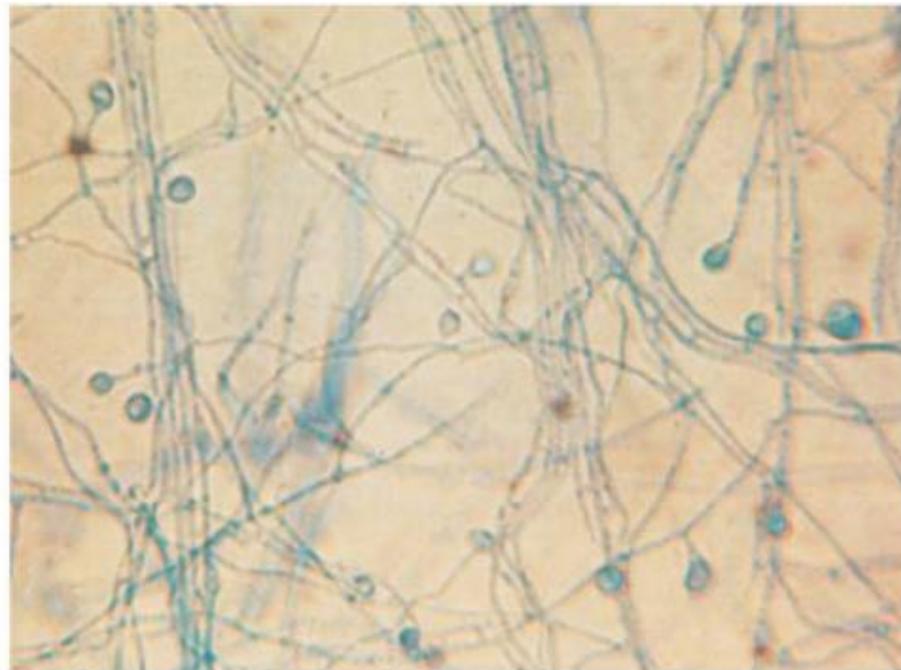
Infección respiratoria Crónica Blastomicosis



A

Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 25th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



B

Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA: Jawetz, Melnick,

& Adelberg's Medical Microbiology, 25th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

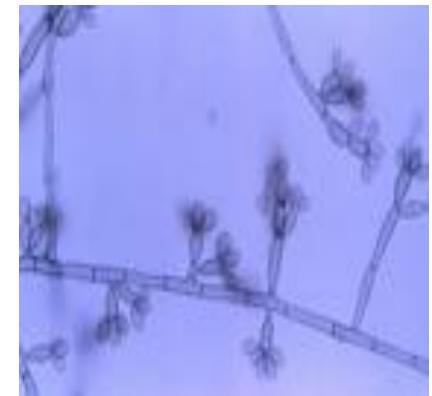
Blastomycosis and *Blastomyces dermatitidis*. **A:** Note the large, spherical thick-walled yeast cells (8–15 μm in diameter) in this section of a cutaneous abscess. H&E. 400x. **B:** In culture at ambient temperatures, *Blastomyces dermatitidis* produces hyaline, septate hyphae and single conidia. 400x.

Infección respiratoria Crónica Paracoccidioidomicosis diagnostico

1- Métodos directos:

Examen micológico por microscopia y cultivo.

Los cultivos suelen ser negativos cuando se toman de sitios contaminados como boca o ulceras de piel, sin embargo son en general positivos cuando se toman de material estéril como ganglios o biopsias de órganos.

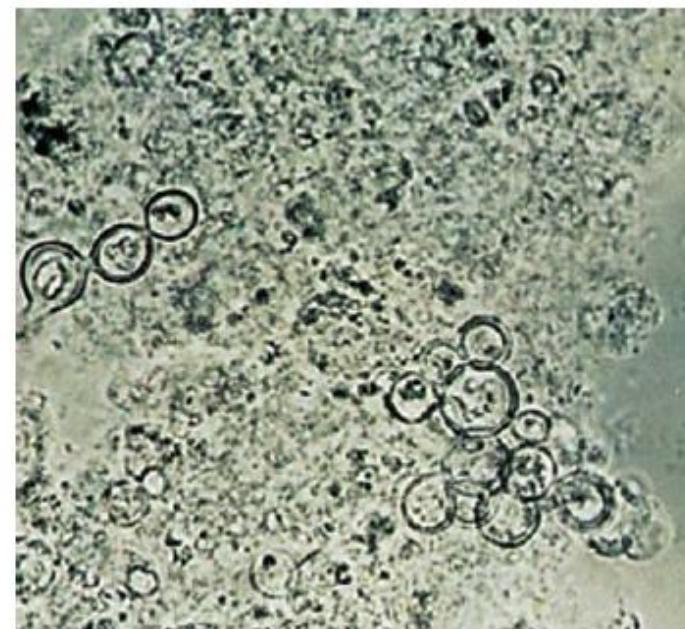


2- Métodos indirectos:

Serología: pruebas de inmunodifusión, contrainmunoelectroforesis, FC,

ELISA (las 2 primeras son las más usadas debido a su gran sensibilidad y especificidad).

Se solicitan para diagnóstico, pronóstico y eficacia del tratamiento. En los enfermos graves suelen ser positivas a títulos altos a medida que el paciente responde al tratamiento comienza la reducción del título en forma progresiva y (+) la prueba cutánea



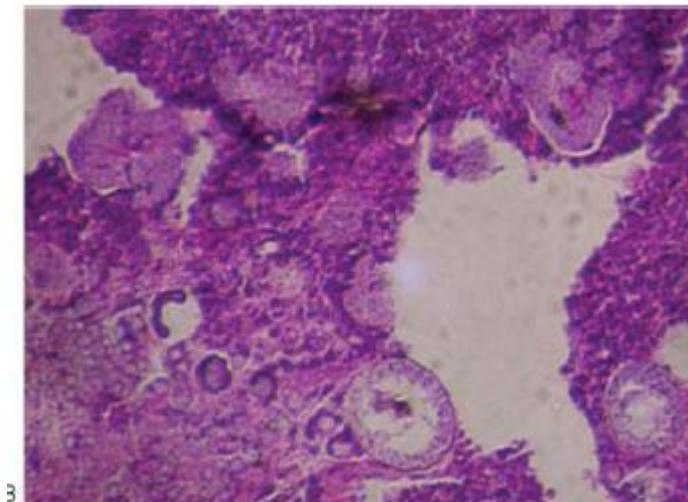
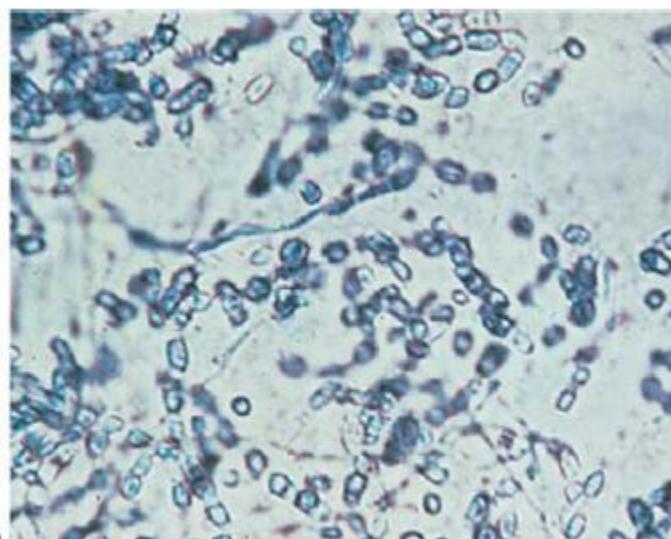
Infección respiratoria Crónica Coccidioidomicosis Diagnóstico

- Cultivo: las colonias aparecen en 1 semana a 10 días. Las artroconidias típicas pueden reconocerse luego de 15 días.
- Prueba cutánea con coccidioidina positiva a las tres semanas de la infección y persiste durante años. Valor pronostico negativa en las formas graves y se (+) con la eficacia del tratamiento.

Serología: inmunodifusión en agar, contrainmunoelectroforesis y la fijación de complemento. Específicas pero poco sensibles.

Positivas al mes de la infección. Negativas en los infectados no enfermos. Detección temprana a través de IgM específica por ELISA.

Coccidioides species and Coccidioidomycosis. A: In culture at ambient temperatures, *Coccidioides posadasii* produces hyaline, septate hyphae and arthroconidia. 400x. B: Large spherules containing endospores can be seen in this section of lung tissue. H&E. 200x.



Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA; Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 25th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA; Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 25th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

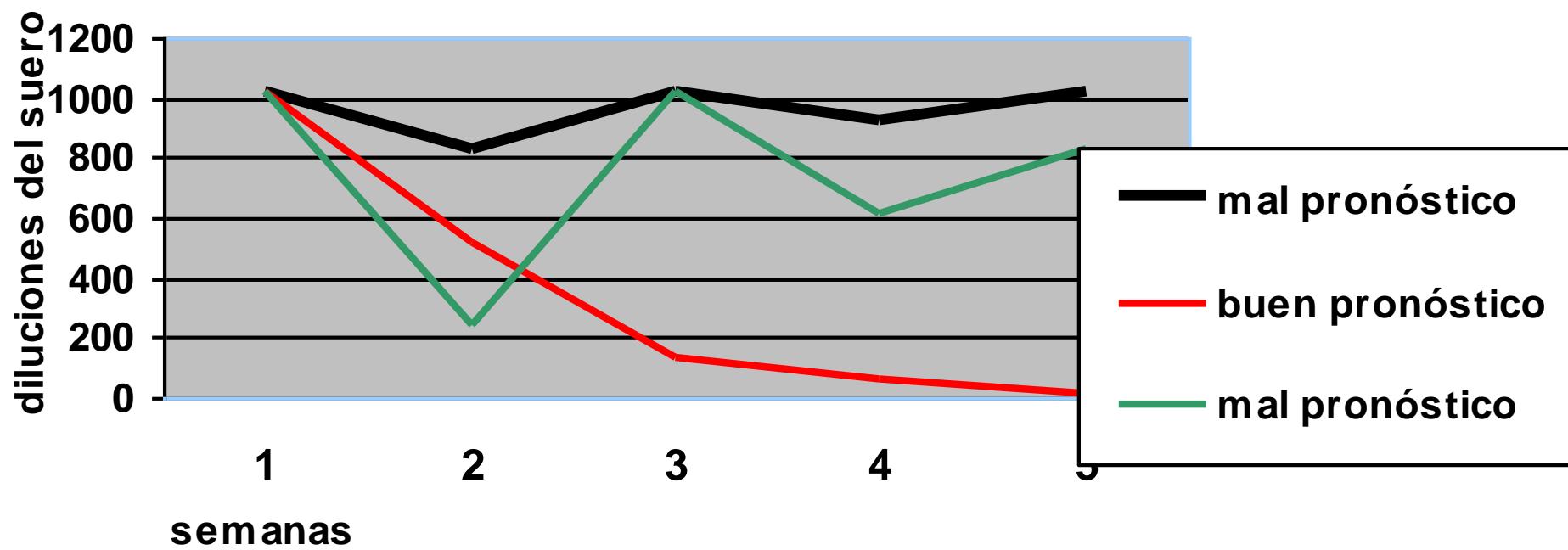
Infección respiratoria Crónica

Diagnóstico microbiológico -Métodos indirectos

Micosis sistémicas endémicas ID, CIE



Evolución del título de anticuerpos



Infección respiratoria crónica

- La mayoría de los microorganismos involucrados son ambientales (con excepción de *M.tuberculosis*)
- La enfermedad respiratoria tiene un tiempo medio de evolución mayor de dos semanas.
- La inmunidad mediada por células esta involucrada en la mayoría de los casos
- La patología en pulmón esta dada por un desequilibrio entre el microorganismo y la respuesta inmune del huésped
- En la mayoría de los casos existe destrucción del parénquima pulmonar , no por toxinas del microorganismo sino por la respuesta inmunológica del huésped
- La respuesta inmune adecuada produce la lisis intracelular del microorganismo con escasa o nula destrucción de parénquima circundante

Infección respiratoria crónica

- En la mayoría de las causas el diagnóstico se realiza por métodos directos microscopia y cultivo
- Las técnicas de determinación de antígenos o determinación de ARN-ADN son diagnóstico tanto con métodos directos positivos o negativos
- La determinación de anticuerpos en la mayoría de los casos no es diagnóstico ,el diag. es presuntivo sirve para profundizar y plantear la búsqueda del microorganismo por métodos directos en muestras invasivas (biopsias)
- En otros casos (micosis generales) se pueden utilizar como monitoreo del tratamiento antimicrobiano

Infección respiratoria crónica

- La mayoría de las etiologías no tiene profilaxis primaria (vacunas con excepción de *M.tuberculosis*, BCG dosis única al recién nacido; efectiva protección de forma miliar y meníngea)
- La respuesta inmune se adquiere por contacto directo con el microorganismo
- En la mayoría de los casos la respuesta celular de memoria protege al individuo del la segunda entrada
- La mayoría de las causas producen reactivaciones de la infección primaria frente a los deterioros severos de la inmunidad mediada por células.
- Profilaxis farmacológica casos específicos (transplantes de órganos, deterioros severos de la inmunidad celular)