



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO
CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
INCORPORADA A LA UNAM

PENICILIOSIS MARNEFFEI. REVISION
ACTUALIZADA DE LA LITERATURA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
DULCE ADRIANA GUADALUPE ALATRISTE JUAREZ

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. JAVIER ARAIZA SANTIBAÑEZ

MEXICO, D.F.

2003

M. 3232 51



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CON AMOR ESPECIAL A

MI ABUELITA:

GUADALUPE CÁRDENAS

Por haber creído en mí, apoyarme desde niña y enseñarme lo que es una mujer en toda la extensión de la palabra. Este trabajo esta realizado especialmente para ella, mi madre, que donde quiera que se encuentre deseo que este orgullosa de su nieta, así como lo estoy yo de ella.

Hay personas que llegan a nuestra vida y pronto se van: hay otras que se quedan durante algún tiempo y dejan huella en nuestro corazón. Y ya nunca, jamás volvemos a ser los mismos.

KIRBERGER, KINGERLY

A “ DIOS ”

Le agradezco infinitamente por guiarme en la vida, así como haberme puesto al lado de toda la gente que ha contribuido de una o de otra manera para que yo me encuentre al final de este camino y de muchos que me faltan por recorrer.

A MI PADRE

ADOLFO ALATRISTE CÁRDENAS con todo mi corazón, muchísimas gracias por ser mi padre, por tu total apoyo, enseñanza, constante guía, paciencia y sobre todo por haberme dado la mejor herencia que puede existir en la vida, la cual no la desperdiciaré.

A MI ASESOR DE TESIS

Q.F.B. JAVIER ARAIZA SANTIBÁÑEZ, todo mi respeto y agradecimiento por su colaboración en la realización de este trabajo. Mi agradecimiento como persona, por preocuparse por la gente que necesita de una mano amiga y usted la sabe dar.

A MI MADRE

LILIA JUÁREZ, por ser mi madre y creer que yo llegaría a terminar mi licenciatura. Mil gracias por toda tu paciencia. Te quiero mucho.

A MIS HERMANOS

ADOLFO, ALPHA e ISRAEL, porque todos son parte de mi vida y los adoro. Ustedes contribuyeron con su amor para que yo me encuentre en este momento de mi vida.

A TODOS Y CADA UNO DE MIS PROFESORES

Mi más profundo agradecimiento por haber compartido sus conocimientos y por todo el esfuerzo que realizan para que uno logre alcanzar esta meta.

A ANAI, "PASI"

Por estar conmigo en todos los momentos cuando necesité de una compañera y sobre todo de una muy buena amiga, por ser quien eres te quiero mucho Pasi.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| CAPÍTULO I | |
| 1.1 Introducción | 2 |
| 1.2 Objetivos | 4 |
| 1.3 Justificación | 5 |
| CAPÍTULO II | |
| 2.1 Generalidades | 7 |
| 2.2 Definición | 10 |
| 2.3 Antecedentes históricos | 11 |
| 2.4 Aspectos epidemiológicos | 13 |
| 2.5 Frecuencia | 18 |
| 2.6 Aspectos clínicos | 20 |
| 2.7 Patogenia y aspectos inmunológicos | 22 |
| 2.8 Diagnósticos diferenciales | 26 |
| 2.9 Diagnósticos de laboratorio | 27 |
| 2.10 Pruebas inmunológicas | 30 |
| 2.11 Micología | 33 |
| 2.12 Tratamiento y profilaxis | 37 |
| CAPÍTULO III | |
| Discusión | 39 |
| CAPÍTULO IV | |
| Conclusiones | 43 |
| CAPÍTULO V | |
| Bibliografía | 45 |

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCION

Penicillium marneffe pertenece a las especies del género *Penicillium*. Fue encontrado inicialmente en Vietnam en el año de 1956 por Capponi, como agente causal de una micosis diseminada, con acentuada esplenomegalia en una rata de bambú (*Rhizomys sinensis*).^{1,2} Ségrétain en 1959 nombró al hongo como *P. marneffe* en honor al Dr. Marneffe, director del Instituto Pasteur.³

La **peniciliosis marneffe** es una infección diseminada y progresiva causada por *P. marneffe*, se ha encontrado tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes. Esta micosis sistémica es altamente endémica en el sudeste de Asia y parte del sur de China,⁴ siendo en estos lugares la tercer enfermedad oportunista más común en pacientes infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), seguido de la tuberculosis y criptococcosis.⁵ Las manifestaciones clínicas son; fiebre, anemia, pérdida de peso, diarrea, hepatoesplenomegalia, tos, erupciones papulares generalizadas, las pápulas tienen umbilicación central, recordando a las lesiones ocasionadas por el *molluscum contagiosum*, foliculitis y se presentan en cara, tronco y extremidades.^{6,7,8} También se han presentado pacientes con lesiones en paladar y faringe. En pocos casos se han observado úlceras genitales.^{4,6}

Muchos casos de peniciliosis han sido mal diagnosticados como tuberculosis debido a la similitud en la sintomatología, desafortunadamente el tratamiento para

tuberculosis no es efectivo contra *P. marneffe*, también puede llegar a confundirse fácilmente con otras infecciones micóticas por las manifestaciones clínicas, tal como histoplasmosis y criptococcosis.² Debido a esta situación y a la alta mortalidad, se han desarrollado pruebas que puedan diagnosticar rápidamente la peniciliosis y así aplicar un tratamiento efectivo. La prueba de anticuerpo fluorescente indirecto específico puede ser usada para la identificación de *P. marneffe*, también pruebas para identificar antígenos de *P. marneffe* por inmunodifusión, aglutinación en latex y ELISA. Así como la detección de IgG, anticuerpos en suero de pacientes por pruebas tal como anticuerpo inmunofluorescente indirecto y ensayos de inmunoblot.⁹

El medicamento que tiene efecto para esta micosis es la anfotericina B en dosis de 0.6mg/kg por día,⁴ seguido de itraconazol de 200mg dos veces por semana, durante diez semanas, para evitar recaídas.^{4,10,11}

1.2 OBJETIVOS

A) Objetivo general:

- Presentar un documento actualizado referente a una micosis emergente en pacientes inmunosuprimidos.

B) Objetivo específico:

- Analizar la importancia que tiene esta micosis en pacientes inmunosuprimidos.
- Investigar la presencia de casos en zonas no endémicas analizando su causalidad.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Penicillium marneffe es un hongo dimórfico endémico de ciertas zonas del sudeste asiático el cual se comporta como un agente infeccioso de tipo oportunista, el aumento en las últimas décadas de pacientes inmunosuprimidos ha provocado que muchas enfermedades oportunistas se vean incrementadas en cuanto a la frecuencia de casos reportados a nivel mundial.

La **peniciliosis marneffe** es una enfermedad de reciente estudio, la cual afecta sobre todo pacientes con SIDA, ya sean residentes de zonas endémicas, o bien turistas que visitan estos sitios; representa un nuevo reto de investigación epidemiológica, razón por la cual el presente trabajo pretende mostrar los alcances y conocimientos que en la actualidad se tienen de esta enfermedad, esperando que sea una fuente útil de información al respecto.

CAPÍTULO II

2.1 GENERALIDADES

El nombre genérico *Penicillium*, del latín *penicillus* “(el pincelito)”^{sig}, fue publicado por primera vez en la obra de Link “Observationes in Ordines Plantarum Naturales” en 1809.¹²

Los miembros del género *Penicillium*, son hongos filamentosos.¹³ La clasificación taxonómica de *Penicillium* spp. es la siguiente: reino: Fungi; phylum: Ascomycota; clase: Euscomycetes; orden: Eurotiales; Familia: Trichomaceae,¹³ (tabla 1). *Penicillium* spp. se encuentran en suelo, otras prefieren vegetación en descomposición, otras crecen bien en substratos como frutos de cereales y madera.¹²

Las características macroscópicas de las colonias de *Penicillium*, (excepto *P. marneffeii*) son, de rápido crecimiento, liso, filamentosos y aterciopelado, lanoso o con textura algodonosa. Las colonias son inicialmente blancas y comienzan a ser azules verduzcas, grises verduzcas, grises olivo, amarillo o rosado al mismo tiempo. La placa a su reverso es usualmente de pálido a amarillento.

Dentro de sus características microscópicas (a excepción de *P. marneffeii*), se observan hifas hialinas (1,5 – 5 μm de diámetro) septadas simples o con brazos de conidióforos, métula, fiálides y conidia. La organización de las fiálides en la punta del conidióforo es muy típico. Ellos forman un pincel, es por eso que se le llama “penicilli”. La conidia mide de 2,5 a 5 μm de diámetro, es redonda, unicelular y se aprecian como cadenas sin racimos en la punta de las fiálides.¹³

El género *Penicillium* tiene varias especies. Algunas especies incluyen: *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium citrinum*, *Penicillium janthinellum*, *Penicillium purpurogenum*

y *Penicillium marneffeii*. Su identificación esta basada en la morfología de la colonia y sus características microscópicas.¹³

La producción de micotoxinas por especies de *Penicillium* constituye un problema que pone en riesgo la salud humana y animal.¹² *Penicillium* ha sido aislado de pacientes con queratitis, endoftalmitis, otomicosis, esofagitis necrozante, neumonía, endocarditis, peritonitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de las infecciones por *Penicillium* son encontradas en hospederos inmunosuprimidos.¹³

Penicillium verrucosum produce una micotoxina, ocratoxina A, la cual es nefrotóxica y carcinogénica.¹³

Algunos hongos de este género tienen telemorfismo incluido en el género *Eupenicillium*, *Talaromyces*, *Hamigera* y *Trichocoma*.¹³

TABLA 1. Taxonomía de *Penicillium marneffe*. Doctor Fungus (www.doctorfungus.org)

| División | Subdivisión | Clase | Orden | Familia | Género | Especies | | |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|--|---|
| <i>Amastigomycota</i> | <i>Ascomycotina</i> | <i>Ascomycetes</i> | <i>Eurotiales</i> | <i>Trichomaceae</i> | <i>Aspergillus</i> | <i>fumigatus, flavus, niger, clavatus, nidulans, terreus</i> | | |
| | | | <i>Euascomycetes</i> | <i>Eurotiales</i> | <i>Trichomaceae</i> | <i>Penicillium</i> | <i>marneffe</i>, chysogenum, citrinum, janthinellum, purpurogenum | |
| | | | | | | <i>Paecilomyces</i> | <i>lilacinus, variotii</i> | |
| | | | | | <i>Onygenales</i> | <i>Eremomycetaceae</i> | <i>Arthrographis</i> | <i>cuboidea, kalrae</i> |
| | | | | | | <i>Onygenaceae</i> | <i>Histoplasma</i> | <i>capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> , y var. <i>duboisii</i> |
| | | | | | <i>Ophiostomatales</i> | <i>Ophiostomataceae</i> | <i>Sporothrix</i> | <i>schenckii</i> |
| | | | | | | | <i>Chrysosporium</i> | <i>keratinophilum</i> |
| | | | | | | | <i>Blasmomyces</i> | <i>dermatitidis</i> |
| | | | | | | | <i>Emmonsia</i> | <i>parva</i> var. <i>crecens</i> |
| | | | | | <i>Dothideales</i> | <i>Lophiostomataceae</i> | <i>Madurella</i> | <i>mycetomatis, grisea</i> |
| | | | | | | | <i>Pyrenochaeta</i> | <i>romeroi</i> |
| | | | | | | <i>Piedraiaceae</i> | <i>Piedraia</i> | <i>hortae</i> |
| | | | | | <i>Pleosporales</i> | <i>Pleosporaceae</i> | <i>Ulocladium</i> | <i>chartarum, torytis</i> |
| | | | | | | | <i>Curvularia</i> | <i>lunata, geniculata</i> |
| | | | | | | | <i>Alternaria</i> | <i>alternata</i> |
| | | | | | <i>Hypocreales</i> | <i>Leptosphaeriaceae</i> | <i>Leptosphaeria</i> | <i>senegalensis, tompkinsii</i> |
| | | | | | | <i>Hypocreaceae</i> | <i>Trichoderma</i> | <i>viridae</i> |
| | | | <i>Microascales</i> | <i>Microasaceae</i> | <i>Scedosporium</i> | <i>apiospermum</i> | | |
| | | | | | <i>Scopulariopsis</i> | <i>sp.</i> | | |
| | | | | <i>Arthrodermataceae</i> | <i>Epidermophyton</i> | <i>floccosum, stockdaleae</i> | | |
| | | | | <i>Gymnoascaceae</i> | <i>Malbranchea</i> | <i>pulchella, sclerotica</i> | | |
| | | | <i>Sordariales</i> | <i>Chaetomiaceae</i> | <i>Chaetomium</i> | <i>funicola</i> | | |
| | | | | <i>Herpotrichiellaceae</i> | <i>Fonsecaea</i> | <i>pedrosoi, compactum</i> | | |
| | <i>Zygomycotina</i> | <i>Zygomycetes</i> | <i>Mucorales</i> | | | | | |
| | | | <i>Entomophthorales</i> | | | | | |
| | | <i>Trichomycetes</i> | | | | | | |
| | <i>Basidiomycotina</i> | <i>Basidiomycetes</i> | | | | | | |
| | | <i>Teliomycetes</i> | <i>Uredinales</i> | | | | | |
| | <i>Deuteromycotina</i> | <i>Deuteromycetes</i> | | | | | | |

2.2 DEFINICION

P. marneffe es el único hongo termalmente dimórfico del género *Penicillium*,^{4,5} esto significa que en su vida en forma libre tiene forma micelial, pero existe en tejido como levadura o fisión de artroconidia el cual se divide por fisión transversa.^{13, 14}

P. marneffe es un hongo patógeno oportunista que ocasiona infección diseminada y progresiva llamada **peniciliosis marneffe**, esta afecta a pacientes con el sistema inmune comprometido, como son los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); pacientes seropositivos a la infección con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y pacientes en terapia de inmunosupresión, que han vivido o visitado la zona endémica de *P. marneffe*, la cual incluye el sudeste de Asia, Sur de China y Hong Kong.^{2,8,15}

Algunos investigadores consideran a *P. marneffe* como un patógeno primario en todos los humanos, porque la infección se ha encontrado en personas con el sistema inmune normal.^{2,16}

La **peniciliosis marneffe** fue clasificada por Pavlovsky como zooantroponosis, un término aplicado a las enfermedades que son comunes en animales y humanos.¹⁷

En el laboratorio de inmunodiagnóstico en la División de enfermedades bacterianas y micóticas del Centro para Control y Prevención de enfermedades (CDC) en Atlanta Ga., dice se considera que esto es primeramente una enfermedad respiratoria que se disemina en los pulmones y puede ponerse en evidencia en lesiones cutáneas.¹⁰

2.3 ANTECEDENTES HISTORICOS

Este hongo fue encontrado inicialmente por Capponi, como agente causal de una micosis diseminada, con acentuada esplenomegalia en una rata de bambú (*Rhizomys sinensis*), en las montañas de la zona central de Vietnam, en 1956.¹ El organismo fue nombrado en 1959 por G. Ségrétain como *P. marneffei*, en honor a Hubert Marneffe, director del Instituto Pasteur de Indochina y Paris. Posteriormente el investigador Ségrétain se inoculó accidentalmente el hongo en su dedo, a los nueve días apareció un nódulo en el sitio de inoculación, de donde se aisló *P. marneffei*. Ségrétain llevo un tratamiento con nistatina oral, pero la nistatina no fue efectiva para la infección.^{2,3}

En 1973, Di Salvo reportó la primer infección natural por *P. marneffei* en humano, paciente masculino de 61 años de edad con enfermedad de Hodgkin, el cual vivía en el sur de Carolina, era pastor y había trabajado en Vietnam.^{2,3}

En los 80's un paciente, sero positivo para VIH fue infectado con *P. marneffei* en el Instituto Pasteur, después de asistir a un curso en microbiología tropical. El paciente jamás tuvo contacto con el hongo en el área de trabajo donde se encontraba el microorganismo. Se piensa que adquirió la enfermedad al inhalar las conidias transportadas con el aire en los ductos de ventilación.¹⁸

En 1988 Piehl y colegas en Estados Unidos, reportaron el primer caso de **peniciliosis marneffei** asociado con infección de VIH.²

Entre 1987 a 1992 en Tailandia fueron confirmados 100 casos de infección por *P. marneffei* en pacientes VIH positivos. Para 1994 el número había aumentado a 550 casos.¹⁹

En el norte de Tailandia, aproximadamente existen 1,115 casos de infección de **peniciliosis marneffeï** que se encuentran asociados con infección de VIH, estos casos fueron diagnosticados en La Universidad Hospital Chiang Mai en Chiang Mai, Tailandia, en un período de siete años.²⁰

2.4 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

- ◆ Distribución geográfica. La distribución geográfica del *P. marneffei* no esta definida, se han reportado pacientes infectados en Tailandia, península de Indochina (Myanmar), Vietnam, Camboya, Laos, Malasia, Indonesia, Filipinas, noroeste de la India (estado de Manipur), Taiwan y sudeste de China (provincia de Guangxi y Hong-Kong).^{21,22} Aunque se han reportado casos en varias partes del mundo.

Las zonas endémicas se consideran las del hábitat de las ratas de bambú del género *Cannomys* y *Rhizomys*. La *Cannomys badius* se encuentra en el norte de Bangladesh, India, Laos, Myanmar (Birmania), Nepal, Tailandia y norte de Vietnam. Las tres especies de *Rhizomys* son geográficamente distribuidas como sigue: *R. pruinosus* se encuentra del noreste de la India al sudeste de China y de un lado a otro de la Península de Malay que comprende Cambodia, Laos, Malasia, Myanmar, Tailandia y Vietnam; *R. sinensis* se encuentra en centro y sur de China, norte de Myanmar y Vietnam; *R. sumatrensis* (Sumatran bambú) es encontrada en Cambodia, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Tailandia y Vietnam.¹⁷

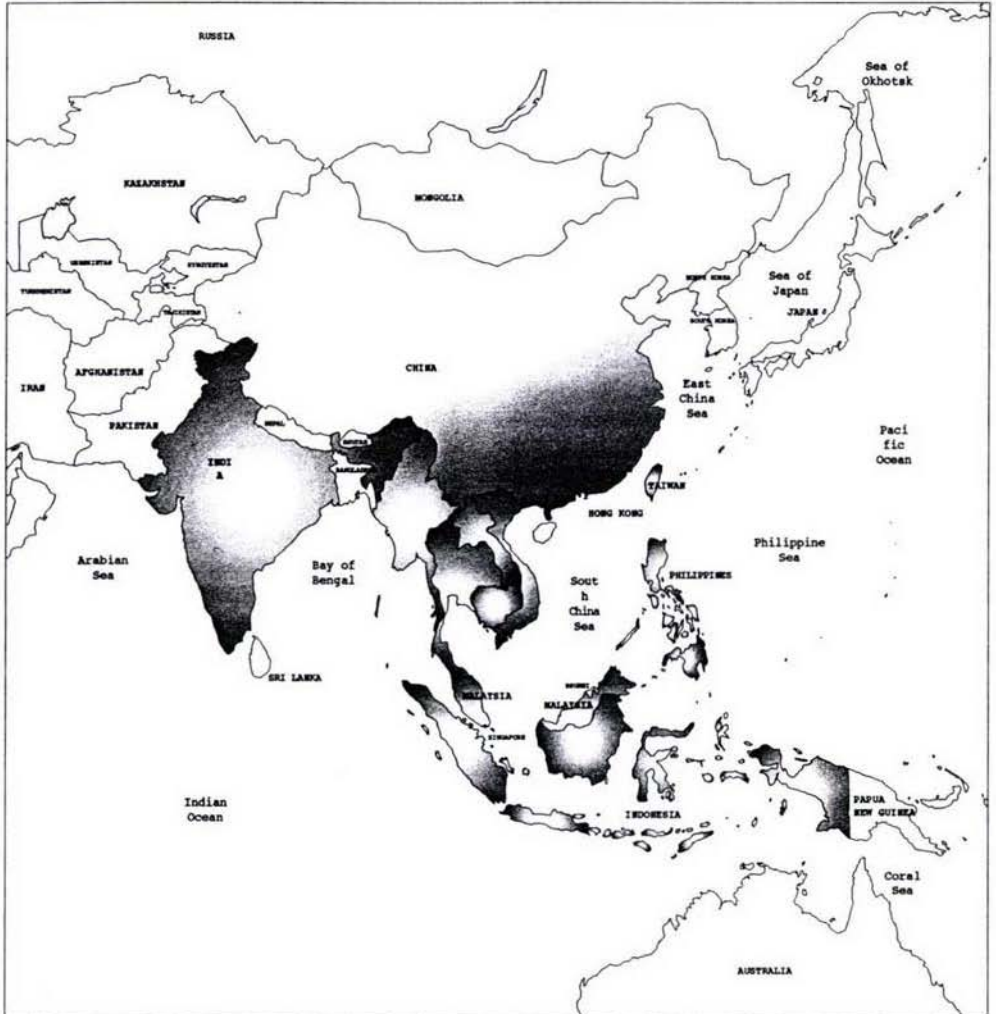


FIGURA 1. Zonas endémicas de *Penicillium mameffeii*.

- ◆ Hábitat y fuente de infección. El hongo ha sido aislado de las heces, hígado, pulmón y bazo de cuatro especies de las ratas de bambú del género *Cannomys* y *Rhizomys*, así como del suelo de las madrigueras de las ratas.^{2,3,8}

El hábitat de las ratas de bambú se encuentra en las áreas montañosas en los matorrales de bambú, donde se encuentran sus madrigueras y se crían durante el tiempo de lluvias, fechas que van de Mayo a Octubre.¹⁰

Kaufman dice que el organismo puede ser universal, incluso en jardines con plantas de bambú en las casas de las ciudades. Se cree que ambos, el humano y las ratas de bambú son infectados con *P. mameffi* de una fuente en común, en lugar que los humanos sean infectados por las ratas.^{2,10}

La rata es un reservorio natural del hongo y puede transmitir la infección de forma indirecta a partir de sus excretas, al ser ingerida, y quizá de forma directa por rasguños o mordeduras cuando las garras y los dientes pueden contener material contaminado.

- ◆ Vía de entrada.
 - Cutánea: El caso documentado de la peniciliosis ocasionada por la inoculación directa accidental en el investigador Ségrétain,^{2,3} hace que se considere que las ratas de bambú que tienen el hongo en las garras o dientes y ataquen a humanos, les ocasionará la infección por *P. mameffi*.

- Pulmonar: La experiencia que se tiene con la peniciliosis en Tailandia, sugiere que las conidias de *P. marneffe* se adquieren por la inhalación, captada del ambiente contaminado en la zona endémica.^{3,23}
 - Gastrointestinal: Las ratas de bambú son hospederas del hongo, aunque no muchas muestren estar infectadas. Estas ratas pueden ocasionar la infección en pacientes inmunosuprimidos o inmunocomprometidos debido a el consumo de estas ratas en la zona endémica.
- ◆ **Clima.** La infección parece ser más frecuente en temporada de lluvia, de Mayo a Octubre.^{8,10,24} Al comparar dos enfermedades pulmonares comunes en pacientes con SIDA, se observa que de los pacientes diagnosticados entre 1991 – 1994 en el Hospital Universitario de Chiang Mai, hubo 550 casos de *P. marneffe* y 793 casos por *Cryptococcus neoformans*, en cada año la infección por *P. marneffe* –pero no *C. neoformans*- fue más frecuente en la estación de lluvias que en la de sequía.²⁴
- ◆ **Periodo de incubación.** A Ségrétain cuando se inoculó accidentalmente el hongo, le apareció un nódulo en el sitio de inoculación a los nueve días.² En otros reportes se sugiere que este va de cuatro a cinco semanas después de la exposición, el paciente comienza a tener síntomas.¹⁹ Pero el período de incubación depende de cómo se encuentra el estado del sistema inmune del paciente, debido a que el hongo por ser oportunista, ataca a personas

inmunosuprimidas, aunque también se ha encontrado en personas sin problemas con su sistema inmune.^{2, 16}

- ◆ Factores predisponentes. De las condiciones del paciente depende la evolución de la infección, la peniciliosis afecta sobre todo, a los pacientes con una cuenta de linfocitos T CD4 menores a $100/\text{mm}^3$,^{22,25,26} aumenta la susceptibilidad a infectarse por el hongo si existe una exposición al suelo de las madrigueras donde habita la rata de Bambú.¹⁰ Se han asociado como factor de predisposición enfermedades tales como: lupus eritematoso,^{2,3} enfermedad de Hodgkin, desorden linfoproliferativo indefinido,² malignidad hematológica que reciben terapia inmunosupresiva,¹³ así como pacientes infectados por HIV.^{5,19,21,26} Aunque también se ha encontrado en pacientes asintomáticos inmunocompetentes.^{2,28,29} Tuan Anh Duong dice que la desnutrición es un factor que debe ser considerado, al ser un factor que inmunocompromete al paciente que lo padece.²

- ◆ Sexo y edad. Hsueh et al. reportaron que de 24 pacientes, 19 (79%) fueron masculinos. El rango de sus edades va de 3 meses a 58 años.²³ Duong en un artículo de revisión muestra que de 155 pacientes con infección por *P. marneffeii*, aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes con **peniciliosis marneffeii** han sido hombres. Sus edades se encuentran en el rango de 3 meses a 72 años.²

2.5 FRECUENCIA

La **peniciliosis marneffe** es la tercer infección oportunista más común en pacientes infectados con HIV en el norte de Tailandia, seguida por la tuberculosis extrapulmonar y criptococcosis.^{2,7} La infección de *P. marneffe* tiene un rápido aumento en Tailandia, no solo por el ambiente que es de ayuda para el crecimiento de muchos hongos, sino también por el incremento de pacientes inmunocomprometidos, particularmente con HIV.³

La incidencia de **peniciliosis marneffe** ha aumentado marcadamente. De aproximadamente 30 casos reportados de 1973 a 1990, el número incrementó a más de 160 casos para 1995.² En el Hospital Universitario de Chiang Mai de junio de 1990 a Agosto de 1997, se atendieron 1,115 casos de infección sistémica por *P. marneffe* en pacientes infectados con VIH.¹¹

Debido a la migración de los pacientes se han diagnosticado casos fuera de la zona endémica, encontrando pacientes con **peniciliosis marneffe** en: Alemania, Australia, EEUU,¹ Bélgica, España, Francia, Holanda, Italia, Japón, Suecia y Suiza.²² (figura 2)

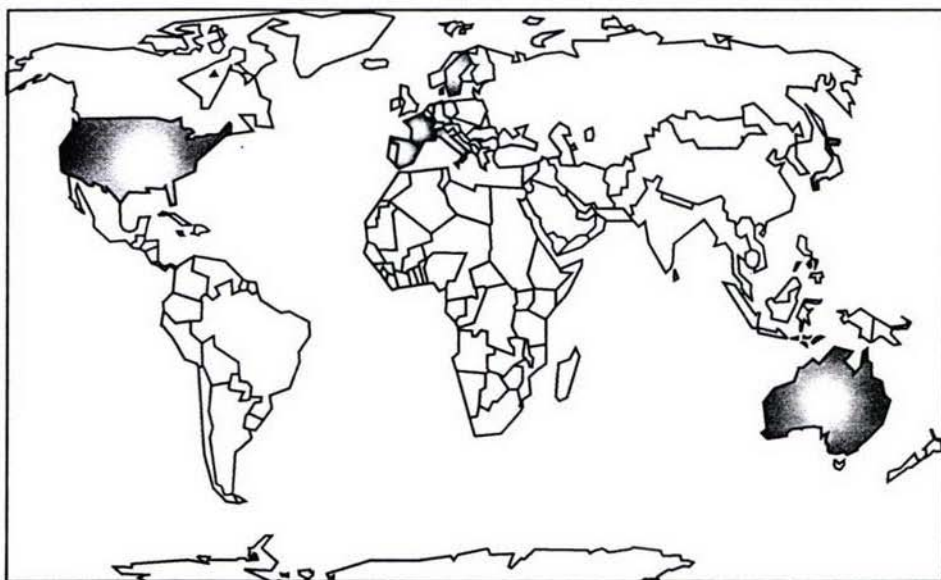


FIGURA 2. Casos de **peniciliosis marneffeii** diagnosticados en otras partes del mundo

2.6 ASPECTOS CLINICOS

Las formas clínicas de la peniciliosis son: cutánea, pulmonar, gastrointestinal y diseminada.

- ◆ Cutánea. Las lesiones cutáneas ocurren más frecuentemente en la cara, tronco y extremidades. Estas lesiones pueden ser de apariencia variada (figura 3), suelen ser pápulas con umbilicación necrótica central, parecidas a las lesiones ocasionadas por el *molluscum contagiosum*, acné y folliculitis.^{4,7,8,25} También han sido vistos nódulos subcutáneos,^{1,2,8} pápulas en paladar,^{6,8} así como úlceras en faringe⁸ y genitales.^{2,4,6}



FIGURA 3. doctorfungus.org/imageban/index_query.pl

- ◆ Pulmonar. El 50 por ciento de los pacientes con peniciliosis pulmonar presentan síntomas como: tos crónica, hemoptisis³⁰ y disnea.^{8,30} En una radiografía de tórax se pueden observar infiltrados pulmonares irregulares o lisos, en menos del 50 por ciento de los pacientes.^{2,7,30} Aunque se reportó un caso de paciente masculino de 36 años de edad, de procedencia china, que presentaba

tos por un mes, fiebre y pérdida de peso. En la radiografía de tórax mostró opacidad en la parte izquierda y se le realizó una tomografía que mostró un nódulo solitario de 1 a 2 cm de diámetro.²⁵

- ◆ Gastrointestinal. Se presenta fiebre, diarrea, anemia, anorexia, disfagia, dispepsia, retortijones dolorosos en el abdomen, pérdida de peso, linfadenopatía y hepatosplenomegalia. Con una colonoscopia se pueden observar úlceras con o sin margen elevado en el intestino, colon ascendente y transversal.¹⁵
- ◆ Diseminada. El cuadro clínico corresponde al de una micosis diseminada con ataque al sistema monocítico-histiocitario, muy semejante a la histoplasmosis.¹ La peniciliosis tiene un curso rápido y se caracteriza por fiebre prolongada, pérdida de peso, leucocitosis, anorexia, anemia, astenia, diarrea y malestar general.^{4,11,19,7} Lesiones papulares con umbilicación central generalizadas en piel.⁷ El número promedio de linfocitos T CD4+ es de 64 cel/mm³.³¹ Los niveles de transaminasas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) y fosfatasa alcalina se encuentran elevados,⁸ debido al mal funcionamiento del hígado.

Linfadenopatía generalizada es muy común y la hepatosplenomegalia se presenta en muchos pacientes, especialmente en niños con SIDA.^{3, 8, 21, 32}

2.7 PATOGENIA Y ASPECTOS INMUNOLOGICOS

Se cree que *P. mameffei* por ser un hongo dimórfico al igual que el *Histoplasma capsulatum*, puede tener un proceso similar en la forma de parasitar al hospedero.

Con lo anterior se supone que la patogenia de *P. mameffei* se inicia con la inhalación de las conidias, las cuales son transportadas con facilidad a los bronquiolos, atravesándolos hasta llegar a los alvéolos^{33, 34} y los linfáticos del pulmón, donde se acumulan varias conidias, aquí los macrófagos alveolares realizan el proceso de fagocitosis. Al igual que el *H. capsulatum*, se puede considerar un proceso similar en su transición morfológica.

Para que la microconidia pueda ser patógena, tiene que cambiar a la forma de levadura, esta transformación se lleva a cabo por un mecanismo de dimorfismo, en el que se considera el incremento de la temperatura como el factor más importante en este proceso.^{35, 34} La activación del gen HSP70 genera la síntesis de un grupo de proteínas dependientes de choque térmico, las cuales se incrementan durante la conversión de micelio a levadura; se conoce que el máximo de transcripción para estas proteínas del gen HSP70 ocurren a 37°C en la mayoría de las cepas; aunque en cepas como la cepa Down el máximo de transcripción ocurre a 34°C; se sabe que este último tipo de cepas son menos virulentas que aquellas con máximos niveles de transcripción a 37°C.³⁵ Posteriormente la levadura es fagocitada por macrófagos alveolares donde se multiplica, destruyendo a los macrófagos, las levaduras liberadas son fagocitadas por otros macrófagos haciendo un ciclo, el cual origina que la infección se extienda a los nódulos linfáticos y se disperse a otros órganos.³³

Borneman et al. realizaron un estudio acerca del mecanismo de dimorfismo de *P. marseffei*, se ha demostrado que tiene un gen homólogo del llamado *abaA* que se encuentra en *Aspergillus nidulans*, aunque este hongo no es dimórfico se ha comprobado que la supresión del gen *abaA* induce malformaciones en el desarrollo micelial de *A. nidulans* por lo que se considera un gen promotor de invasividad, es decir factor de virulencia, el homólogo de este gen encontrado en *P. marseffei* se ha tomado para complementar los procesos de transición morfogénica: hifa y levadura. La primer parte en la conidación es la especificación de una célula base en el micelio vegetativo, donde el tallo aéreo se extiende a una determinada altura, hasta despolarizarse y formar en la extremidad una serie de conidias. En este paso hay un proceso de septación que lleva a la hifa a un cambio de células multinucleadas a células uninucleadas. La segunda transición morfogénica (hifa-levadura), donde las levaduras son generadas por la partición del núcleo en compartimentos por septación, generando células simples. Un factor presente solo a 37°C puede requerirse junto con el homólogo de *abaA* para acoplar el núcleo y los ciclos de división celular. En ambos procesos se ha mostrado que el gen *abaA* se encuentra involucrado, ya que se suprimió en los dos casos dando como resultado una mala regulación en la atroconidación, así como en la transición de hifa a levadura, las levaduras tienen formas irregulares o sin núcleo.³⁶

Los linfáticos drenan al hongo ahora como levadura a la circulación distribuyendo así al hongo en todo el sistema circulatorio del hospedero, sobre todo en los órganos ricos en células fagocíticas mononucleares como son el hígado, bazo, médula ósea y pulmones. Esto ocurre en la infección primaria. La infección diseminada comienza

con el acceso a la circulación de la levadura por los nódulos linfáticos, iniciando así la respuesta inmunológica mediada por células, cuando esta respuesta llega a fallar, se desarrolla la enfermedad en los órganos del sistema monocito fagocitario. Por lo tanto en pacientes con el sistema inmune suprimido se desarrolla la infección diseminada, aunque también cabe señalar que se ha encontrado en pacientes con el sistema inmune normal. Se considera que los pacientes que adquieren patógenos oportunistas y que se encuentran con su sistema inmune normal, se puede deber a una inmunosupresión transitoria.³⁷

Existe otra teoría de Serrat et al., que propone que después de la inhalación de las conidias, estas se fijan a la laminina y la fibronectina de la matriz extracelular del sistema monocítico-macrofágico, mediante un proceso dependiente del ácido siálico. Tras lo cual en ausencia de anticuerpos, las conidias son fagocitadas por los macrófagos residentes e inducen un estímulo menor que si hubiesen sido opsonizadas, sin producción de TNF- α hecho que facilitaría la germinación de las conidias y su posterior multiplicación intracelular, dependiente de los sideróforos. La actividad fungicida del anión superóxido macrofágico podría controlar la infección, por otro lado los leucocitos neutrófilos, bajo el influjo de las citocinas proinflamatorias (GM-CSF, G-CSF, IL-8, TNF- α) inhibirían la germinación de las conidias fagocitadas, pero no las destruirían. En circunstancias homeostáticas óptimas, la fagocitosis de las conidias induciría una respuesta inmunitaria T-dependiente que se traduciría por la síntesis de anticuerpos específicos, los cuales opsonizan las artroconidias y facilitan los mecanismos de fagocitosis y de la síntesis de TNF- α macrofágico, además del

desarrollo de una reacción de tipo granulomatosa que conducirían a la curación clínica, pero no microbiológica, y a la aparición de fenómenos de latencia.²²

Por otra parte:

- I) Los macrófagos derivados de monocitos fagocitan a *P. marseffi* sin que estas estructuras parasitarias tengan que ser opsonizadas.
- II) El reconocimiento de los antígenos de *P. marseffi* es llevado a cabo a través de una glicoproteína cuyo extremo extracelular está compuesto por grupos N-acetil- β -D-glucosaminicos.
- III) *P. marseffi* estimula la penetración a células respiratorias aunque las opsoninas estén o no presentes.
- IV) Se requieren factores séricos para estimular la liberación de TNF- α por *P. marseffi*.

La capacidad de *P. marseffi* para no ser opsonizado y para lisar los fagocitos mononucleares sin estimulación de la producción de TNF- α puede ser crítica para la virulencia de este microorganismo intracelular.³⁸

2.8 DIGNOSTICOS DIFERENCIALES

- ◆ Cutánea. Las erupciones papulares generalizadas y las pápulas con umbilicación central de la peniciliosis en su forma cutánea se parecen a las ocasionadas por el *molluscum contagiosum*, acné, folliculitis e histoplasmosis.^{19, 8}
- ◆ Pulmonar. La forma pulmonar de la peniciliosis es confundida con la tuberculosis pulmonar, debido a la similitud en síntomas y a que la zona endémica de esta enfermedad coincide con la zona de *P. marseffi*. Desafortunadamente los agentes antifímicos no son efectivos para la infección por *P. marseffi*, por lo tanto se llega a un desenlace fatal. También es confundida con la criptococcosis pulmonar y la pneumocistosis por la misma situación de la tuberculosis.^{19, 39, 40}
- ◆ Gastrointestinal. La peniciliosis intestinal se presenta como si fuera diarrea y fiebre de origen desconocido, por lo cual solo se efectúa control de signos y síntomas, sin tomar en cuenta que los pacientes han visitado o vivido en la zona endémica.¹⁵
- ◆ Diseminada. La similitud de síntomas de la peniciliosis diseminada hace que fácilmente se confunda con la histoplasmosis diseminada. Cuando se realiza el examen al microscopio, se encuentra que la morfología de *H. capsulatum* y la de *P. marseffi* son muy parecidas y ambos hongos son patógenos intracelulares. La diferencia entre ellos es que la levadura de *H. capsulatum* se divide por gemación y no por fisión binaria como lo hace la levadura de *P. marseffi*.^{2, 32}

2.9 DIAGNOSTICOS DE LABORATORIO

- ◆ Examen directo y tinción. Se realiza tinción de Wright de exudado de lesiones, aspirados de médula ósea o de lesiones hiperpigmentadas en el tejido. Esta tinción puede detectar cerca del 63 por ciento de los casos, pero no es específica. La detección del septo de las levaduras ayudaría a tener un diagnóstico de la peniciliosis, pero las levaduras que no se encuentran en proceso de división pueden ser confundidas con las levaduras de *Cryptococcus neoformans*, *H capsulatum* o *Candida glabrata*.¹⁹
- ◆ Cultivos. La médula ósea es una excelente opción para aislar el patógeno en pacientes con infección sistémica, teniendo el 100 por ciento de sensibilidad cuando el hongo está presente. En biopsia de piel se puede aislar el hongo en un 90 por ciento de los casos y en sangre en un 76 por ciento.¹⁹ También se pueden realizar cultivos con muestras de esputo, lavado de fluido broncoalveolar y aspirado de nódulos linfáticos.^{8, 27, 30, 32}

El cultivo se realiza en agar-glucosado de Sabouraud a 25°C en obscuridad, donde crece un moho con apariencia de terciopelo, húmedo y el cual produce como única característica un pigmento rojo difusible al medio de cultivo,² el pigmento es soluble en agua.^{5, 19} Figura 4.

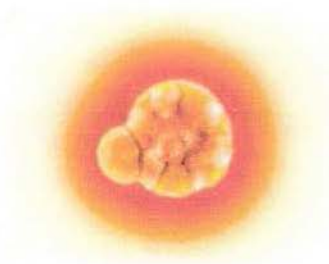


FIGURA 4. www.mycology.adelaide.edu.au/mycology/myco.nsf

Al reverso de las colonias se observa un color rosado a rojizo.² Las características al microscopio del cultivo a 25°C (2 a 3 días), tiene producción de micelio, la hifa es corta, hialina, septada y ramificada.² Los conidióforos consisten en una franja como base que lleva una terminal de verticilio con tres a cinco métulas. Algunas métulas llevan de cuatro a siete fiálides que producen conidias elipsoidales, lisas y amuralladas en cadena.⁴ A 37°C en agar infusión cerebro corazón, en aproximadamente 5 días, in vivo o in vitro, el moho se convierte en levaduras esféricas o elipsoidales de medida 2-3 μm por 2-6 μm , las cuales se multiplican por fisión.^{4, 19} Al microscopio se observa una mezcla de septos, hifas ramificadas y muchas levaduras que van de ovaladas a cilíndricas con una división por septación.⁵ Figura 5

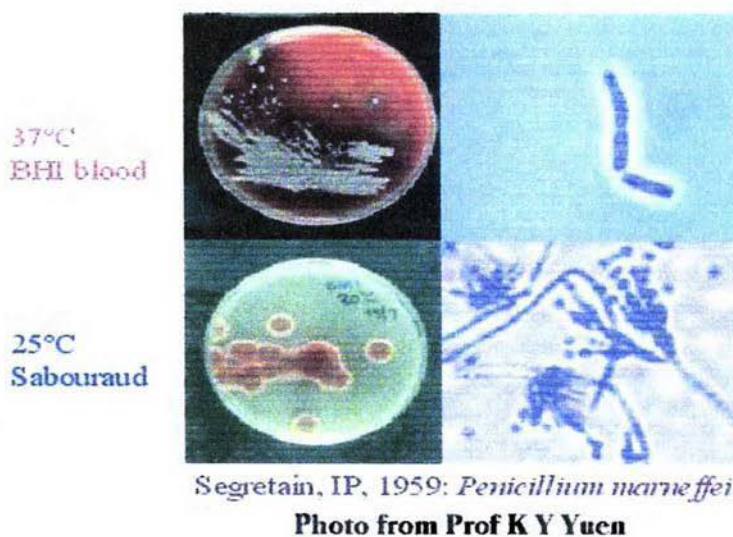


FIGURA 5.

www.hku.hk/hkuip/More_fungi.html

- ♦ Biopsias. Tiene afinidad por ciertos colorantes como son Giemsa, Ácido Peryodico de Schiff (PAS), Gromori-Grocott, Wright, etc.^{1,4} La biopsia y aspirado del tejido dañado de las lesiones de piel se tiñen con hematoxilina y eosina, PAS y Giemsa. En la observación al microscopio se muestra formación de granuloma, necrosis e infiltración neutrofílica. Se observan levaduras en formas redondeadas, ovaladas y elongadas que muestran multiplicación por fisión, se pueden encontrar tanto intra como extracelulares, son muy parecidas a las levaduras de *H. capsulatum* variedad *capsulatum*, tanto en tamaño y forma, así como en la invasión del sistema reticuloendotelial. La única diferencia se encuentra en su forma de reproducción.⁵
- ♦ Rayos x. Las radiografías de tórax pueden mostrar cavidades tanto regulares como irregulares presentes en pulmones.^{2, 30}
- ♦ Endoscopías. Se puede encontrar erosión en la cavidad, sangrado, múltiples úlceras con o sin margen elevado en el intestino, colon ascendente y transversal.¹⁵

2.10 PRUEBAS INMUNOLOGICAS

Todas las pruebas inmunológicas se han desarrollado por la necesidad de un diagnóstico rápido, ya que los métodos de cultivo requieren de 10 a 14 días y la identificación al microscopio de una toma directa de zonas afectadas es difícil ya que sino se observa la levadura septada se puede confundir con *H. capsulatum*, debido a la similitud morfológica que existe entre ambos hongos. Para disminuir la alta mortalidad de pacientes con infección diseminada de *P. marneffe*, se debe identificar lo antes posible al hongo para dar un tratamiento adecuado.

Cao et. al. encontraron un anticuerpo contra una manoproteína antigénica específica (MP1) del *P. marneffe*, para el diagnóstico de la peniciliosis. Se clonó la MP1, dando como resultado la Mp1p. El estudio muestra que Mp1p es secretado en el sobrenadante de un cultivo líquido de *P. marneffe* y puede ser detectada por Western blot. Posteriormente se realiza una prueba de ELISA con Mp1p para demostrar la presencia de anticuerpos anti-Mp1p. Se encontraron altos niveles de anticuerpos específicos contra la proteína Mp1p en pacientes inmunocomprometidos, así como en pacientes inmunocompetentes.^{27, 41}

Yuen y cols usaron una prueba rápida indirecta de anticuerpos inmunofluorescente (IFAT), la cual evalúa el incremento del título de IgG y encontraron que los pacientes con infección por *P. marneffe* tienen un título más alto de anticuerpos contra antígenos de la estructura dimórfica en transición (levadura-hifa), fase de multiplicación en tejido y gemación de conidias (fase inicial de invasión del tejido) que el grupo control.³⁹

En 1996, Kaufman et al. utilizaron una prueba de inmunodifusión (ID) para detectar antígenos de pacientes infectados con *P. marneffe* con anticuerpos obtenidos de conejo. Otra prueba utilizada por ellos es la aglutinación en latex (LA) para detectar antigenemia. Ambas pruebas fueron capaces de detectar antígenos en suero y orina, mostrando la prueba de LA una sensibilidad del 76.5 por ciento y la prueba de ID con un 58.8 por ciento para detectar antigenemia de *P. marneffe* en pacientes con VIH.⁴² Imwidthaya et al. realizaron una prueba de microinmunodifusión, con el mismo fin, confirmando la efectividad de esta prueba para detectar anticuerpos y/o antígenos circulantes en suero de los pacientes.⁴³

Chongtrakool et al. en 1997 publicaron que *P. marneffe* produce un antígeno de 38kDa de masa molecular, altamente inmunogénico para los humanos. Realizando una serie de análisis de inmunoblot a especies como *H. capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, en dos especies de *Penicillium* y otros hongos, se encontró que este antígeno es específico para *P. marneffe*. Las muestras fueron de pacientes VIH positivos, algunos asintomáticos y se encontraron análisis positivos, lo cual hace creer que este método puede ayudar a la rápida detección de la infección y evitar la muerte del paciente.²⁹

Se han realizado una serie de pruebas similares (Western blot), Jeavons et al. encontraron tres antígenos con una masa molecular relativa de 61, 54 y 50 kDa, con un porcentaje de aparición del 86, 71 y 48 por ciento respectivamente, fue realizado con muestras de 21 pacientes infectados con *P. marneffe*, no se encontró reactividad cruzada con el pool de personas saludables ni con el pool de pacientes con histoplasmosis, candidosis, aspergilosis y criptococcosis.¹⁴

Un método para cuantificar antígenos de *P. marseffi* en orina, fue desarrollado por Desakorn et al. en 1999. Utilizando isotiocianato fluorescente unido a anticuerpo IgG hiperinmune purificado de conejo contra antígenos de *P. marseffi* con el método de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Se obtuvo una sensibilidad del 97 por ciento y de especificidad del 98 por ciento.³²

2.11 MICOLOGIA

P. marneffe es un hongo termalmente dimórfico, es el agente etiológico de la **peniciliosis marneffe**. Este hongo pertenece al género *Penicillium*.

La fase filamentosa (forma saprófita) de *P. marneffe* se puede obtener en medios ordinarios como lo son el agar glucosado de Sabouraud, agar chocolate, agar sangre, etc., siempre y cuando no lleven incorporada cicloheximida.²²

En agar Sabouraud glucosado a 25°C, las colonias se desarrollan rápidamente después de dos a tres días,^{2, 6, 8} el moho crece 5mm de diámetro y puede crecer hasta 40mm después de dos semanas. El moho es grisaseo pálido y aterciopelado.

La única característica del *P. marneffe* es que en su forma de moho presenta un pigmento rojo soluble, que se difunde al medio, en la parte inferior se puede observar un color rosado a rojizo.^{2,3,6} Posteriormente la colonia se hace más rugosa, mientras que el micelio aéreo comienza a tomar un color rosado. Después de 10 días el color de la colonia cambia de blanco a café claro y finalmente a verde claro.^{2, 8}

Al microscopio se observa la característica típica del género de este hongo, su forma de pincel, la hifa vegetativa es corta, hialina, septada y ramificada. El conidioforo esta localizado lateral y terminalmente. El conidióforo tiene de 3 a 5 métulas con una medida de 7 -15 x 2,5 – 3,5 μm de alto y de largo 25 μm , de cada métula nacen de 3 a 7 fiálides en verticilios, de los cuales crecen cadenas de conidias. La conidia es elipsoidal, lisa y mide de 2,5 – 4 x 2-3 μm .^{2, 6, 17} (Figura 6)

La fase levaduriforme (forma parasitaria) se obtiene a 37°C en agar infusión cerebro – corazón. El desarrollo se observa a los tres días como levadura, de color blanco a tostada, con una superficie de lisa a cerebriforme.^{6,17}

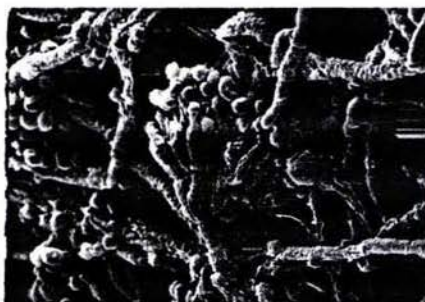


FIGURA 6. www.pmarneffi.hku.hk/home/home.asp

Al microscopio las levaduras se ven de cilíndricas a oblongadas, en forma de salchicha y miden de 3 – 5 μm , donde se puede observar fácilmente un septo transversal ya que se multiplican por fisión y no por brotación.^{6, 13, 17} El septo puede observarse por medio de la tinción metinamina de plata.²⁵

Se le han hecho estudios epidemiológicos a *P. marseffi*, Vanittanakom et al. realizaron un análisis para identificar diferentes genotipos de colonias de *P. marseffi*. Los cultivos de *P. marseffi* fueron obtenidos de pacientes infectados, órganos internos de las ratas de bambú (*R. sumatrensis* y *C. badius*) y de las madrigueras. Ellos distinguieron dos diferentes tipos de ADN, a los cuales le designaron ADN de tipo I y tipo II, con base al número de bandas teñidas.²⁸ También desarrollaron el método de PCR para identificar secuencias específicas en el rRNA de *P. marseffi*.⁹

Inwidthaya et al. utilizaron un método de huellas digitales en PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de 30 cultivos de *P. mameffi*, encontrando cuatro diferentes tipos de cultivos, a los cuales los designaron tipo A, B, C y D.⁴⁴ Otro método que se ha utilizado para tipificar a *P. mameffi* es el de electroforesis de gel por campos pulsados, basado en la digestión del DNA cromosomal con restricción de endonucleasas la cual corta y produce solo unos pocos fragmentos de alto peso molecular que puede ser separados bajo condiciones especiales de electroforesis. Estos fragmentos fueron divididos en dos grupos de patrón de macrorestricción I y II.²⁰

Sin embargo, el estudio de características metabólicas (tabla 2), describe 17 biotipos, pero aun así no es útil como marcador.²²

Tabla 2. Propiedades fenotípicas de *P. mameffi*.

| Prueba | | % | Prueba | | % |
|----------------------------------|-----------|-------|--------------------|-------------------------|-------|
| Inhibición | por | la | 100,0 | Asimilación de nitratos | 74,9 |
| ciclohexamida | | | | | |
| Fermentación ^a de: | glucosa | 100,0 | Asimilación de: | glucosa | 100,0 |
| | Galactosa | 12,5 | | celobiosa | 100,0 |
| | Trealosa | 12,5 | | maltosa | 100,0 |
| | Sacarosa | 9,4 | | Salicina | 96,9 |
| | Maltosa | 3,1 | | trehalosa | 84,4 |
| | Lactosa | 0,0 | | xilosa | 65,6 |
| Actividad β -galactosidasa | | 37,5 | Otros ^b | | 0,0 |

^a Fermentación sin producción de gas.

^b Arabinosa, lactosa, inositol, manitol, glicerol, melibiosa, rafinosa, ramnosa, ribosa y sacarosa: 0%

Ref. (22) Concha Serrat.

Samson et al. realizaron una serie de experimentos tratando de encontrar propiedades bioquímicas del *P. marneffe*, encontrando que hay una inhibición del crecimiento por la galactosa, a mayor concentración de galactosa hay mayor inhibición y viceversa. Este efecto ocasionado por la galactosa hace que haya un estrés nutricional por lo cual el *P. marneffe* forma clamidiosporas para crear resistencia al medio. El proceso de inhibición de la galactosa no es letal para el hongo, ya que el efecto ocasionado en su morfología se revierte cuando se adiciona otra fuente de carbón como puede ser la glucosa. El metabolismo de *P. marneffe* utiliza galactosa, cuando la concentración de galactosa aumenta ocasiona toxicidad en la célula.⁴⁵

2.12 TRATAMIENTO Y PROFILAXIAS

El índice de mortalidad se ha incrementado debido a la falta de un tratamiento adecuado en pacientes con **peniciliosis marneffeii**. El índice de mortalidad en pacientes que no tienen SIDA y no reciben tratamiento es más del 90 por ciento y del 100 por ciento en pacientes con SIDA.¹⁹ Por esta razón se han realizado investigaciones para un tratamiento efectivo en contra de la peniciliosis. Los resultados que se han obtenido muestran que "in vitro" los azoles y 5-fluorocitosina son más activos, pero "in vivo" los pacientes tratados con Anfotericina B y con itraconazol responden mejor que los pacientes tratados con fluconazol. Con el itraconazol se reduce el riesgo de una recaída en pacientes con SIDA.²³

El tratamiento de primera elección es la anfotericina B en dosis de 0.5 a 0.6mg/kg por día durante dos semanas, seguido de itraconazol oral de 400mg por día durante diez semanas.^{5, 8, 11} Los pacientes muestran respuesta desapareciendo la fiebre, diarrea, lesiones en la piel, pápulas en el paladar, úlcera genital y linfadenopatía después de dos semanas de terapia.⁴ Las lesiones en el pulmón cambia a fibrosis crónica.³⁰ Después del tratamiento inicial, el paciente debe tomar itraconazol 200mg por día, como tratamiento secundario de sostén.²¹

CAPÍTULO III

DISCUSION

Penicillium marneffe es un hongo oportunista termalmente dimórfico. La zona endémica de este hongo es el sudeste de Asia y parte del sur de China. *P. marneffe* ocasiona la **peniciliosis marneffe**, afectando principalmente pacientes inmunocomprometidos, aunque se ha desarrollado la peniciliosis en pacientes con el sistema inmune normal. Se cree que estos pacientes pudieron tener una inmunodepresión pasajera, dando oportunidad a que *P. marneffe* se establezca en el organismo.

El reservorio de *P. marneffe* no es ciertamente conocido, aunque se considera que es la rata de bambú porque se ha aislado de sus órganos y del suelo de sus madrigueras, lo cual hace pensar que las zonas donde viven las ratas son también las zonas endémicas de *P. marneffe*. Puede ser que las condiciones ambientales donde viven las ratas son propicias para el desarrollo de *P. marneffe*.

La principal vía de entrada de *P. marneffe* se cree que es la respiratoria, pero no se descarta que haya inoculación cutánea debido al ataque de ratas de bambú que tengan las garras o colmillos contaminados con *P. marneffe*.

Se han reportado pacientes con **peniciliosis marneffe** en varias partes del mundo, esto se debe al movimiento turístico a la zona endémica, sobre todo si los turistas tienen el sistema inmune comprometido.

El grado de invasión de *P. marneffe* en el organismo, es determinado por las condiciones del sistema inmune del paciente; dando así diferentes reacciones en el hospedero. Una reacción granulomatosa y supurativa se encontrará en pacientes

inmunocompetentes; una reacción anérgica y necrosante predomina en pacientes inmunocomprometidos. En estos últimos paciente usualmente están implicados los pulmones, nódulos linfáticos, bazo, hígado, intestinos, médula ósea y piel.

P. marneffe es el único de las especies de *Penicillium* que es termalmente dimórfico. La forma de micelio se obtiene a una temperatura de 25°C y la fase levaduriforme se obtiene a 37°C. La levadura de *P. marneffe* se divide por fisión, lo cual nos permite distinguirlo microscópicamente de *Histoplasma capsulatum* que se divide por gemación. *P. marneffe* se puede identificar en biopsias de nódulos linfáticos, médula ósea, hígado y piel.

El diagnóstico temprano de la **peniciliosis marneffe** es importante para el tratamiento correcto y la pronta recuperación del paciente, sobre todo si es seropositivo a la infección por VIH. El tratamiento de primera elección es la anfotericina B en dosis de 0.5 a 0.6 mg/kg por día durante dos semanas. Posteriormente como tratamiento secundario de sostén itraconazol 200mg por día, se considera adecuado.

El incremento de la población seropositivo para la infección por VIH, ha dado la pauta al aumento de casos de **peniciliosis marneffe**, ya que estos pacientes al tener el sistema inmune afectado, forman parte de la mayoría de los casos reportados de infección por *P. marneffe*.

El desarrollo de nuevas técnicas para la rápida identificación de *P. marneffe* y el tratamiento correcto, hacen que el índice de mortalidad vaya en descenso, aunque el número de pacientes con **peniciliosis marneffe** sea de consideración. Esto no quiere decir, que los pacientes encontrados en otras partes del mundo, propaguen la

infección, ya que se necesita el contacto directo con *P. mameffi* en la zona endémica (la cual tiene condiciones ambientales específicas, que favorecen el crecimiento de *P. mameffi* y que no se han encontrado en otros lugares fuera de esta zona), y que el estado de salud sea propicio el desarrollo del hongo.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

- ☞ *P. marneffe* es un hongo patógeno oportunista que ataca principalmente a pacientes inmunocomprometidos, ocasionando una micosis llamada **peniciliosis marneffe**.
- ☞ La **peniciliosis marneffe** se ha encontrado en pacientes inmunocompetentes, lo cual indica que no es un marcador de VIH.
- ☞ *P. marneffe* tiene su zona endémica en el sudeste de Asia y parte del sur de China.
- ☞ Las condiciones climáticas permiten el desarrollo de este hongo, sobre nichos ecológicos similares.
- ☞ Personas que viven o viajan a las zonas endémicas son susceptibles a adquirir la enfermedad (no se describe susceptibilidad de raza).
- ☞ El diagnóstico clínico de la **peniciliosis marneffe** es difícil debido a que varias enfermedades ocasionan lesiones cutáneas similares a las ocasionadas por este hongo, como son: *molluscum contagiosum*, histoplasmosis, acné, foliculitis, criptococosis, etc, y lesiones pulmonares que pueden ser confundidas con tuberculosis pulmonar, criptococosis pulmonar, histoplasmosis pulmonar.
- ☞ El diagnóstico temprano de la peniciliosis es de vital importancia para la administración de un tratamiento correcto, debido al alto índice de mortalidad que se ha registrado en los últimos años.

CAPÍTULO V

BIBLIOGRAFÍA

1. Academia Biomédica Digital. Micosis asociadas al SIDA. Parte 2. Disponible en: URL:
<http://www.caibco.ucv.ve/vitae/VitaeNueve/Articulos/Micologia/Micosis/ArchivosHTML/Peni...>
2. Duong TA. Infection due to *Penicillium marneffeii*, an emerging pathogen: review of 155 reported cases. Clin. Infect. Dis 1996; 23:125-130.
3. Inwidthaya P. Update of *Penicillosis marneffeii* in Thailand. Mychopathology 1994, 127: 135-137.
4. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, Uthammachai C, Nelson KE and Sirisanthana T. *Penicillium marneffeii* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin. Infect. Dis 1992; 14: 871-4.
5. Narendra Singh P, Ranjana K, Indiver Singh Y, Priyokumar Singh K, Surchandra Sharma S, Kulanchandra M, Nabakumar Y, Chakrabarti A, Padhye AA, Kaufman L and Ajello L. Indigenous Disseminated *Penicillium marneffeii* Infection in the State of Manipur, India: Report of Four Autochthonous Cases. J. Clin. Microbiol 1999; 37: 2699-2702.
6. Chiewchanvit S, Mahanupab P, Hirunsri P and Vanittanakom N. Cutaneous manifestations of disseminated *Penicillium marneffeii* mycosis in five HIV-infected patients. Mycoses 1991; 34: 245-249.

7. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE and Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in Southeast Asia, Lancet 1994; 344: 110-113.
8. Tantisiriwat W and Aberg JA. Penicilliosis and HIV. HIV InSite Knowledge Base Chapter 2001. Disponible en: URL: <http://www.hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=kb-05&doc=kb-05-02-07>
9. Vanittanakom N, Vanittanakom P and Hay RJ. Rapid identification of *Penicillium marneffei* by PCR-based detection of specific sequences on the rRNA gene, J. Clin. Microbiol 2002; 40: 1739-1742.
10. Phillips P. *Penicillium marneffei* part of southeast Asian AIDS. Medical News and Perspectives. JAMA 1996. Disponible de: URL: [http:// www.ama-assn.org/special/hiv/library/readroom/jama96/mn6120.htm](http://www.ama-assn.org/special/hiv/library/readroom/jama96/mn6120.htm)
11. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J and Nelson KE. Amphotericin B and Itraconazole for treatment of disseminate *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients, Clin. Infect. Dis 1998; 26:1107-1110.
12. Comerio RM. Nefrotoxinas y especies nefrotóxicas del género *Penicillium* Link, Rev. Iberoam. Micol 2000; 17: 82-89.
13. Doctor Fungus. Disponible en: URL: <http://www.doctorfungus.org/thefungi/Penicillium.htm>
14. Jeavons L, Hamilton AJ, Vanittanakom N, Ungpakorn R, Evans EGV, Sirisanthana T and Hay RJ. Identification and purification of specific *Penicillium*

- mameffei* antigens and their recognition by human immune sera, J. Clin. Microbiol 1998; 36: 949-954.
15. Chow-In K, Chien-Ching H, Mao-Yuan Ch, Po-Ren H, Cheng-Hsiang H and Jau-Min W. Endoscopic diagnosis of intestinal penicilliosis mameffei: report of three cases and review of the literature, American Society for Gastrointestinal Endoscopy 1999; 50
 16. Deng ZL and Connor DH. Progressive disseminated penicilliosis caused by *Penicillium mameffei*. Report of eight cases and differentiation of the causative organism from *Histoplasma capsulatum*, Am. J. Clin. Pathol 1985; 84(3): 323-237.
 17. Ajello L, Padhye AA, Sukroongreung S, Nilakul CH and Tantimavanic S. Occurrence of *Penicillium mameffei* infections among wild bamboo rats in Thailand, Mycopathology 1995; 131: 1-8.
 18. HKU-Pasteur Research Centre. Disponible en: URL: http://www.hku.hk/hkuip/More_fungi.html
 19. Kaufman L. *Penicilliosis mameffei* and puthiosis: Emerging tropical diseases, Mycopathology 1998; 143: 3-7.
 20. Trewatcharegon S, Sirisinha S, Romsal A, Eampokalap B, Teanpaisan R and Chaiyaraj SC. Molecular typing of *Penicillium mameffei* isolates from Thailand by NotI macrorestriction and pulsed-field gel electrophoresis, J. Clin. Microbiol 2001; 39: 4544-4548.
 21. Sirisanthana T. *Penicillium mameffei* infection in patients with AIDS, CDC (Suppl.) 2001;7(3).

22. Serrat C, Magraner J, Guna R, Dominguez V, Guerrero A y Borrás R. *Penicillium marseffei* Y PENICILIOSIS. SEIMC. Disponible en: URL: http://www.seimc.org/control/revi_Mico/Pmarseff.htm
23. Hsueh P-R, Teng L-J, Hung C-C, Hsu J-H, Yang P-C, Ho S-W and Luh K-T. Molecular evidence for strain dissemination of *Penicillium marseffei*: an emerging pathogen in Taiwan, J. Infect. Dis 2000; 181: 1706-1712.
24. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K and Nelson KE. Seasonal variation of siddeminated *Penicillium marseffei* infections in northern Thailand: a clue to the reservoir?, J. Infect. Dis 1996; 173(6): 1490-1493.
25. Chang KC, Chan CK, Chow KC and Lam CW. *Penicillium marseffei* infection and solitary pulmonary nodule, HKMJ 1998; 4:59-62.
26. Lee SS, Lo YC and Wong KH. The first one hundred AIDS cases in Hong Kong. Chin Med J 1996; 109: 70-76.
27. Cao L, Chen D-L, Lee C, Chan C-M, Chan K-M, Vanittanakom N, Tsang DNC and Yuen K-Y. Detection of specific antibodies to an antigenic mannoprotein for diagnosis of *Penicillium marseffei* penicilliosis, J. Clin. Microbiol 1998; 36: 3028-3031.
28. Vanittanakom N, Cooper CR Jr, Chariyalertsak S, Youngchim S, Nelson KE and Sirisanthana T. Restriction endonucleasa analysis of *Penicillium marseffei*, J. Clin. Microbiol 1996; 34: 1834-1836.
29. Chongtrakool P, Chaiyaraj C, Vithayasal V, Trawatcharegon S, Teanpaisan R, Kalnawakul S and Sirisinha S. Immunoreactivity of a 38-Kilodalton *Penicillium*

- marneffi* antigen with human immunodeficiency virus-positive sera, J. Clin. Microbiol 1997; 35: 2220-2223.
30. Cheng NC, Wong WW, Fung CP and Liu CY. Unusual pulmonary manifestations of disseminated *Penicillium marneffi* infection in three AIDS patients, Med Mycol 1998; 36(6): 429-432.
 31. Sirisanthana T and Supparatpinyo K. Epidemiology and management of penicilliosis in human immunodeficiency virus-infected patients, Int J Infect Dis 1998; 3(1): 48-53.
 32. Desakorn V, Smith MD, Walsh AL, Simpson H, Sahassananda D, Rajanuwong A, Wuthiekanun V, Howe P, Angus BJ, Suntharasamal P and White NJ. Diagnosis of *Penicillium marneffi* infection by quantitation of urinary antigen by using an enzyme immunoassay, J. Clin. Microbiol 1999; 37: 117-121.
 33. Newman SL, Bucher C, Rhodes J and Bullock E. Phagocytosis of *Histoplasma capsulatum* Yeasts and Microconidia by Human Cultured Macrophages and Alveolar Macrophages. J. Clin. Invest 1990; 85: 223-230.
 34. Allendoerfer R and Deepe GS Jr. Infection with *Histoplasma capsulatum*: Host-fungus interface, Rev. Iberoam Micol 1998; 15: 256-260.
 35. Chung KJ, Bennett J. Histoplasmosis y Penicilliosis marneffi En: Medical mycology, Lea and Febiger, Philadelphia, E.U.A, 1992. pp. 494-507, 755-758.
 36. Borneman AR, Hynes MJ and Andrianopoulos A. The *abaA* homologue of *Penicillium marneffi* participates in two developmental programmes: conidiation and dimorphic growth, Molecular Microbiology 2000; 38:1034.

37. Warnock DW and Richardson MD. Histoplasmosis En: Fungal Infection in the Compromised Patient. John Wiley and Sons. New York, E.U.A. 1982. pp. 187-198.
38. Rongrungruang Y and Levitz SM. Interactions of *Penicillium marneffeii* with Human Leuckocytes In Vitro, Infection and Immunity 1999; 67:4732-4736.
39. Yuen K, Wong SS, Tsang DN and Chau P. Serodiagnosis of *Penicillium marneffeii* infection, Lancet 1994; 344: 444-445.
40. Kaufman L, Standard PG, Anderson SA, Jalbert M and Swisher BL. Development of specific fluorescent-antibody test for tissue form of *Penicillium marneffeii*, J. Clin. Microbiol 1995; 33: 2136-2138.
41. Cao L, Chan K-M, Chen D, Vanittanakom N, Lee C, Chan C-M, Sirisanthana T, Tsang DNC and Yuen K-Y. Detection of cell wall mannoprotein Mp1p in culture supernatants of *Penicillium marneffeii* and in sera of penicilliosis patients, J. Clin. Microbiol 1999; 37: 981-986.
42. Kaufman L, Standard PG, Jalert M, Kantipong P, Limpakarnjanarat K and Mastro TD. Diagnostic antigenemia tests for *Penicilliosis marneffeii*, J. Clin. Microbiol 1996; 34: 2503-2505.
43. Imwidththaya P, Sekhon AS, Mastro TD, Garg AK and Ambrosie E. Usefulness of a microimmunodiffusion test for the detection of *Penicillium marneffeii* antigenemia, antibodies, and exoantigens, Mycopathology 1997; 138: 51-55.
44. Imwadthaya P, Thipsuvan K, Chaiprasert A, Danchaiwijitra S, Sutthent R and Jearanaisilavong J. *Penicillium marneffeii*: types and drug susceptibility, Mycopathology 2000; 149: 109-115.

45. Wong SSY, Ho TYC, Ngan AHY, Woo PCY, Que T-L and Yuen K-Y. Biotyping of *Penicillium mameffeii* reveals concentration dependent growth inhibition by galactose, J. Clin. Microbiol 2001; 39: 1416-1421.