



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ASPECTOS CLÍNICOS Y MICOLÓGICOS  
DE LAS INFECCIONES POR *Penicillium marneffe*

Trabajo monográfico de actualización

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
P R E S E N T A :  
G A B R I E L A S Á N C H E Z D Í A Z



MÉXICO, D.F.



2005.

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

m348756



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

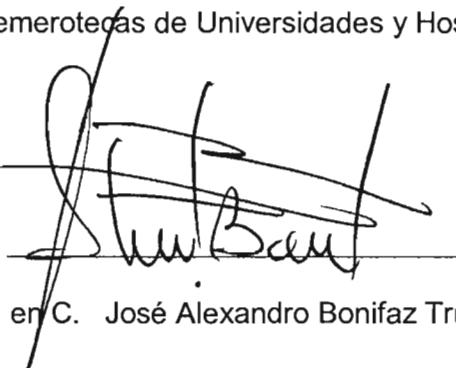
## JURADO ASIGNADO:

Presidente	Prof. Abel Gutiérrez Ramos
Vocal	Prof. José Alejandro Bonifaz Trujillo
Secretario	Prof. María Antonieta Silva Chávez
1er. Suplente	Prof. Misael González Ibarra
2do. Suplente	Prof. Norma Trejo Medina

Sitio donde se desarrolló el tema:

Bibliotecas y hemerotecas de Universidades y Hospitales

Asesor del tema:



M. en C. José Alejandro Bonifaz Trujillo

Sustentante:



Gabriela Sánchez Díaz

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre y mi hermana que siempre me apoyaron y tuvieron confianza en mí.

Al M. en C. José Alejandro Bonifaz Trujillo por su paciencia y ayuda para realizar este trabajo.

A todos mis amigos por su apoyo incondicional y por motivarme a seguir adelante.

A mis compañeros de trabajo por ayudarme a terminar este ciclo, en especial a Ma. Elena Briseño.

## INDICE

1. Introducción
2. Objetivos
3. Definición de la infección ocasionada por *Penicillium marneffeii*
4. Antecedentes históricos
5. Agente etiológico
6. Epidemiología
  - Distribución geográfica
  - Hábitat y fuente de infección
  - Vía de entrada
  - Sexo y edad
  - Ocupación y raza
  - Periodo de incubación
  - Factores predisponentes
  - Frecuencia
7. Patogenia
8. Aspectos clínicos
  - Signos y síntomas en pacientes no inmunosuprimidos
  - Signos y síntomas en pacientes inmunosuprimidos
9. Diagnóstico diferencial
  - Peniciliosis cutánea
  - Peniciliosis diseminada
10. Diagnóstico de laboratorio
  - Muestras
  - Tinciones
  - Cultivos
  - Biopsias
  - Pruebas inmunológicas
  - Pruebas de DNA
11. Tratamiento y profilaxis
12. Conclusiones
13. Bibliografía



---

## 1. Introducción

Las infecciones causadas por agentes oportunistas son de gran importancia en la actualidad debido al aumento de enfermedades autoinmunes, entre ellas el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que es una pandemia que aún no se ha logrado controlar.

*Penicillium marneffe* es un hongo dimórfico oportunista causante de una infección profunda o sistémica, la cual se ha incrementado los últimos años entre pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los enfermos de SIDA; aunque también es factible encontrarse entre pacientes inmunocompetentes<sup>[1]</sup>.

Desde el descubrimiento de *Penicillium marneffe* por Caponni, Sureau y Segretain, a partir de la rata de bambú en 1956 y hasta la actualidad, se han realizado diversos estudios acerca de la morfología, epidemiología, patogenia y aspectos clínicos, con el fin de tener un mejor entendimiento del mismo y mejorar las pruebas diagnósticas para dar a los pacientes un rápido y eficaz tratamiento así como encontrar los métodos de profilaxis adecuados<sup>[2,3,4]</sup>.

Aunque la mayoría de los casos registrados se han encontrado en países del sudeste de Asia, esta infección se está expandiendo rápidamente, por lo tanto es probable que en poco tiempo se encuentren casos en México, o que tal vez ya existan pero no estén diagnosticados debido a que la sintomatología de la infección ocasionada por *Penicillium marneffe* muchas veces es confundida clínica y microbiológicamente con tuberculosis o con histoplasmosis, entre otros.

*Penicillium marneffe* crece como micelio a 25°C, pero en el cuerpo humano se encuentra como levadura a 37°C, siendo la única especie de *Penicillium* capaz de ser dimórfica<sup>[5]</sup>.

Los síntomas producidos por la infección de *Penicillium marneffe* son poco específicos, estos pueden ser fiebre, pérdida de peso, cefalea, y malestar general, así como algunas manifestaciones cutáneas; además se puede diseminar fácilmente a diversos órganos<sup>[6]</sup>.

Para el estudio de *Penicillium marneffe* se pueden recoger diferentes muestras dependiendo del lugar de la infección, éstas son: biopsias, expectoración, material purulento y sangre; las cuales se examinan por métodos microbiológicos como tinciones y cultivos, o por métodos inmunológicos o pruebas genéticas, los cuales son cada vez más rápidos y precisos<sup>[7,8]</sup>.

El tratamiento para las infecciones producidas por *Penicillium marneffe* es generalmente anfotericina B sin embargo la literatura recomienda dar seguimiento con itraconazol para evitar recaídas<sup>[6,9,10]</sup>.



---

---

## 2. Objetivos

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Realizar una revisión bibliográfica sobre los estudios efectuados a *Penicillium marneffe* para tener un panorama general del posible alcance de las infecciones provocadas por el mismo.

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Hacer una síntesis de los conocimientos obtenidos hasta el momento acerca de *Penicillium marneffe*, que sirva como referencia de estudio.
- Revisar los diferentes métodos de diagnóstico para esta infección.
- Conocer la importancia y magnitud de las infecciones por *Penicillium marneffe*, para lograr una adecuada profilaxis en pacientes inmunocomprometidos.



---

---

### 3. Definición de la infección ocasionada por *Penicillium marneffe*

La peniciliosis marneffe<sup>[11]</sup> es una micosis sistémica ocasionada por un hongo oportunista dimórfico hialohifomiceto, *Penicillium marneffe*, que afecta generalmente a individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana y otros pacientes inmunocomprometidos; también han sido reportadas infecciones en individuos aparentemente inmunocompetentes y en roedores<sup>[4]</sup>. Presenta una zona endémica localizada en el sudeste de Asia y sur de China.



---

#### 4. Antecedentes históricos

*Penicillium marneffe* fue descrito por primera vez en 1956, después de su aislamiento a partir de los órganos internos de una rata de bambú (*Rhizomys sinensis*)<sup>[3]</sup> en las tierras altas de Vietnam central, en un laboratorio de conducta animal<sup>[2]</sup>, donde se realizaban estudios de patogenicidad en ratas infectadas que después fueron enviadas al Instituto Pasteur en Paris para una investigación más detallada<sup>[4]</sup>.

Tres años después, en 1959, Segretain<sup>[3]</sup> identificó una nueva especie de hongo y lo llamó *Penicillium marneffe* en honor del Dr. Hubert Marneffe, director del Instituto Pasteur de Indochina; sin embargo, su patogenicidad en humanos no se estableció hasta que accidentalmente el propio Segretain se pinchó el dedo con una aguja que usaba para transmitir el hongo a hámsters de laboratorio, en el mismo año <sup>[4,11,12]</sup>. Nueve días después de la inoculación apareció un pequeño nódulo en el dedo y se presentó linfadenopatía axilar encontrándose a *Penicillium marneffe* en estudios del material purulento obtenido del sitio de infección. Este se consideró el primer caso de infección por inoculación accidental en humanos.

El primer caso reportado de infección natural en humanos se presentó por Disalvo y Ajello (1973), en un individuo de 61 años, misionero de Estados Unidos que había viajado al sudeste de Asia dos años antes de que se le diagnosticara la infección por *Penicillium marneffe* durante una esplenotomía que le fue practicada como terapia para su enfermedad de Hodgking. La peniciliosis marneffe se manifestó como una masa en el lado izquierdo del cuello y una masa de tejido nodular con centro supurante en el bazo <sup>[13,4]</sup>. Se realizó un cultivo, en medio Sabraud dextrosa agar (SDA) incubado a 37°C, de material purulento extraído del bazo del paciente, encontrándose crecimiento de levaduras de *Penicillium marneffe*; el mismo hallazgo se confirmó en agar sangre y caldo tioglicolato <sup>[3]</sup>.

---

Años después, a principio de los ochentas, se reportaron varios casos de peniciliosis marneffeí en el sudeste de Asia, nueve de ellos en pacientes con SIDA, comenzando a relacionarse con esta pandemia. En 1984 se reportó otro caso en Estados Unidos, en un individuo que viajaba constantemente al sudeste de Asia y que desarrolló episodios recurrentes de hemoptosis, encontrándose formas levaduriformes de *Penicillium marneffeí* en su esputo. Deng y Connor<sup>[4,11]</sup> reportan dieciocho casos entre habitantes de la provincia de Guangxi, China, que acostumbraban atrapar y comer ratas; el hongo pudo ser inhalado causando una infección primaria pulmonar, o pudo haber sido ingerido e invadió intestino e hígado. Durante esta década se siguieron reportando nuevos casos en países como Tailandia, Estados Unidos y algunos lugares en Europa, manifestándose principalmente en pacientes VIH-positivos que habían viajado al sudeste de Asia<sup>[2,4,11,12]</sup>.

Un descubrimiento significativo se presentó cuando un médico del Congo, VIH-positivo, se infectó con *Penicillium marneffeí* durante un curso de microbiología tropical en el Instituto Pasteur aun cuando el hongo no fue tocado directamente por sus manos; se presume que fue adquirido de un aerosol que contenía a *Penicillium marneffeí*. Este caso ilustró la potencial ruta de infección respiratoria<sup>[4]</sup>.

En los noventas los casos de peniciliosis marneffeí se incrementaron en forma notable<sup>[14,15]</sup>, tan sólo el hospital Universitario de Chiang Mai, al norte de Tailandia, reportó 550 casos de infección por *Penicillium marneffeí* entre 1991 y 1994<sup>[16,17]</sup>; convirtiéndose en una micosis sistémica emergente y reconociéndose como una infección oportunista. En 1999 se reportaron los primeros cuatro casos en Manipur, noreste de la India<sup>[18]</sup>.

Antes de la era del SIDA, las infecciones por *Penicillium marneffeí* ocurrían en pacientes sanos e inmunocomprometidos. Actualmente en el norte de Tailandia esta peniciliosis es la tercera infección oportunista más común entre



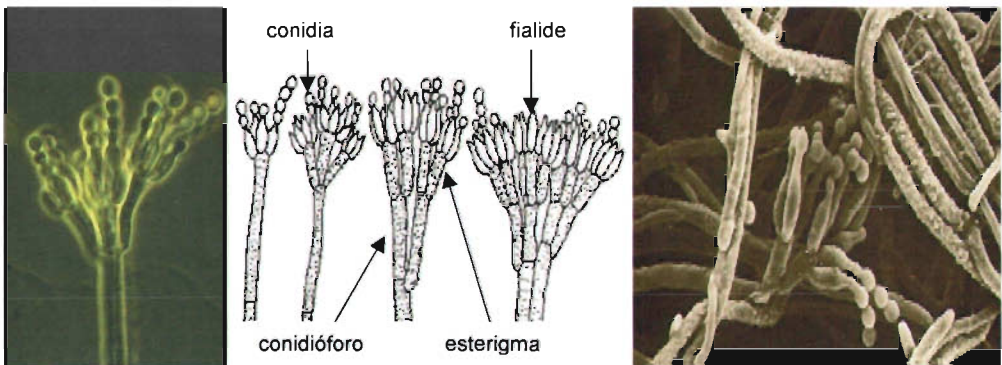
---

pacientes VIH-positivos, después de la tuberculosis extrapulmonar y la meningitis criptococal<sup>[1,19,20]</sup>. La enfermedad fue designada recientemente como marcador de SIDA, por el Ministerio Público de Salud de Tailandia <sup>[18,20,21,22]</sup>.

Son cada vez más frecuentes los reportes de infecciones por *Penicillium marneffe* en pacientes que han viajado a regiones endémicas de distintos lugares del mundo, por lo tanto, el número de casos está incrementase dramáticamente<sup>[1]</sup>.

## 5. Agente etiológico

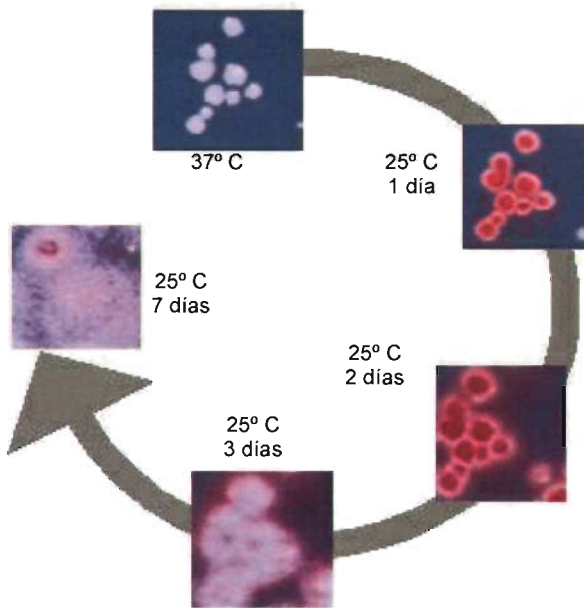
*Penicillium mamefei* es un hongo intracelular <sup>[23]</sup>facultativo que crece en forma de micelio en un ambiente con temperatura de 25 a 28°C (forma saprófita), muestra típicos conidióforos acojinados (**figura 1**) y produce un pigmento rojovino profundo soluble en agua que se difunde en medio de agar; mientras que de 35 a 37°C *in vitro* o *in vivo* se convierte en un hongo levaduriforme (forma parasitaria) (**figura 2**) exhibiendo células esféricas o elipsoidales que miden de 2 a 3µm por 2 a 6µm, las cuales se multiplican por fisión transversa <sup>[1,3,24]</sup>. Es la única especie del genero *Penicillium* que presenta dimorfismo (paso de forma micelial a levaduriforme) (**figura 3**), dependiendo de la temperatura del medio donde se encuentre <sup>[5,13,25,26]</sup>.



**Figura 1.** Forma micelial de *Penicillium mamefei* <sup>[Samson et al., 1984]</sup>



**Figura 2.** Tinción con algodón azul de lactofenol del hongo *Penicillium mamefei* en su fase levaduriforme. Aumento de 600x. <sup>[Samson et al., 1984]</sup>



**Figura 3.** Transición de *Penicillium mameffeii* (de levadura a hifa) regulada por temperatura [Samson et al., 1984]

Cuando *Penicillium mameffeii* es sembrado en agar glucosa Saboraud a 25°C, después de dos semanas se forman colonias blanco-grisáceas, con un diámetro de 35 a 40mm, y con un pigmento rojo difundido en el medio; como los conidióforos maduran, la superficie de las colonias toma un tono azul-verdoso. Microscópicamente las colonias consisten en una hifa ramificada y septada con conidióforos laterales y terminales, los cuales tienen verticilios terminales con tres a cinco esterigmas. El fruto del esterigma tiene de cuatro a siete fiálides, cada una de las cuales produce largas cadenas de conidias no ramificadas basipetales. Las conidias son ovaladas, frecuentemente tienen disyunciones prominentes y miden 2 a 4µm X 2 a 3µm.

Las colonias que crecen a 37°C tienen apariencia suave, color blanco y superficies convolucionadas. Inicialmente la hifa se vuelve pequeña, más

---

---

septada y ramificada y no desarrolla conidióforos. Después de dos semanas cambian a células levaduriformes esféricas o elipsoidales de 2 a 6µm de largo y se dividen por fisión<sup>[11,17,27,28]</sup>.

En el más reciente estudio taxonómico de especies pertenecientes al genero *Penicillium*, hecho por Pit en 1994, se ubica a *Penicillium marneffe* en el subgenero *Biverticillium* debido a que sus conidióforos son frecuentemente biverticilados y su crecimiento en medio G25N es débil<sup>[29]</sup>.

La clasificación taxonómica de *Penicillium marneffe* es la siguiente:

Reyno:	<i>Fungi</i>
División:	<i>Ascomycota</i>
Clase:	<i>Euascomycetes</i>
Orden:	<i>Eurotiales</i>
Familia:	<i>Trichomaceae</i>
<b>Género:</b>	<b><i>Penicillium</i></b>
<b>Subgénero:</b>	<b><i>Biverticillium</i></b>
<b>Especie:</b>	<b><i>marneffe</i></b>

Se encuentra como reservorio natural a las ratas de bambú y el excremento de las mismas que se encuentra en las madrigueras<sup>[6]</sup>.



## 6. Epidemiología

### 6.1 . Distribución Geográfica

Las zonas endémicas donde se ha reportado una mayor incidencia de casos de infecciones por *Penicillium marneffe*, son principalmente el sudeste de Asia, particularmente Vietnam y Tailandia, también es endémico de Guangxi (provincia de China) y Hong Kong. Se han reportado como probables sitios endémicos: Laos, Singapur, Camboya, Malasia, Burma, Indonesia e India <sup>[1,20]</sup> (Figura 4).

También se han encontrado casos de peniciliosis marneffe en pacientes de países como Italia, Inglaterra<sup>[12]</sup>, Canadá, Francia, Holanda, Suiza y Estados Unidos que no adquirieron la infección en estos países sino que habían viajado a zonas endémicas de la infección<sup>[1,20]</sup>.

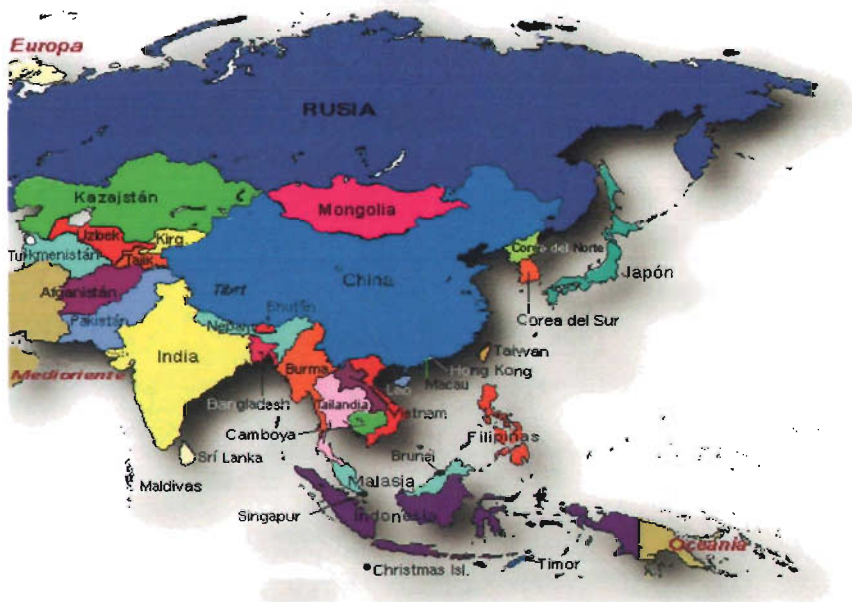


Figura 4. Mapa de zonas endémicas para *Penicillium marneffe* (Department of Microbiology, University of Hong Kong)



---

---

## 6.2 . Hábitat y fuente de infección

Comúnmente se encuentra a *Penicillium marneffe* en el ambiente de las zonas endémicas y ha sido aislado de ratas de bambú (**Figura 5**). Se han hallado como hospederos del hongo tanto a humanos como a ratas de bambú (*Rhizomys sinensis*) en Vietnam, (*Rhizomys pruinosus senex*)<sup>[27]</sup> en China y (*Rhizomys sumatrensis* y *Cannomys badius*) en el norte de Tailandia<sup>[1,11,19,30]</sup>, en las cuales ha podido ser aislado de hígado, pulmón y bazo, así como de heces en sus madrigueras. Se cree que la costumbre asiática de comer ratas de campo puede ser otra fuente de infección, debido al contacto directo con madrigueras, heces y órganos del animal<sup>[31]</sup>. Tuan y Duong en 1996, propusieron que tanto humanos como ratas se infectan de una fuente ambiental en común, contrario a la creencia de que la vía de infección es de las ratas de bambú hacia el hombre<sup>[1,11,19,27]</sup>.



**Figura 5.** Rata de bambú. [Department of Microbiology, University of Hong Kong]



---

### **6.3 . Vía de entrada**

No se ha determinado una ruta definitiva de transmisión<sup>[1]</sup>, pero se ha sugerido que este organismo puede ser adquirido por tres vías diferentes:

1. Inhalación por medio de aerosoles en el ambiente de las zonas endémicas, o en laboratorios donde existan cultivos microbiológicos de *Penicillium marneffe*.
2. Vía oral en personas que acostumbran comer ratas de campo.
3. Infección cutánea a través de heridas de la piel por contacto directo con ratas, enfermos o accidentes de laboratorio. Es muy probable que ésta sea la vía que sigue la infección. Es similar a las micosis subcutáneas.

### **6.4 . Sexo y edad**

Se puede presentar en ambos sexos, aunque aproximadamente un noventa por ciento de los pacientes con peniciliosis marneffe han sido del sexo masculino<sup>[32]</sup>. Las edades se encuentran en el rango de 3 meses a 72 años, según lo reportado por Duong en 1988.

### **6.5 . Ocupación y raza**

No se ha encontrado susceptibilidad específica hacia una raza determinada a pesar de que la infección sea endémica de Asia, cabe mencionar que se han encontrado pacientes de diversas razas en diferentes partes del mundo.

### **6.6 . Período de incubación**

Aún no está bien determinado pero el progreso de la infección depende mucho del estado inmune del paciente y probablemente influya de manera directa el tamaño del inóculo<sup>[33]</sup>.

---

---

## 6.7. Factores predisponentes

La incidencia de *Penicillium marneffe* como agente oportunista en pacientes inmunocomprometidos con enfermedades como SIDA (principalmente), cáncer, lupus, linfoma Hodking, etc. es del 80 %; aunque la infección se puede encontrar también en pacientes inmunocompetentes que estén en contacto con el hongo, y que viven o vivieron en zonas endémicas. Supparatpinyo *et al.* <sup>[20]</sup> encontraron que hay una correlación entre el incremento de peniciliosis marneffe y la pandemia de SIDA.

Chariyalertsak y colaboradores realizaron estudios sobre la influencia de la variación climática en la incidencia de infecciones ocasionadas por *Penicillium marneffe* y observaron un incremento de estas en la época de lluvias, lo cual probablemente sea un factor predisponente de importancia epidemiológica<sup>[19,34]</sup>.



---

## 6.8. Frecuencia

Se ha observado una rápida aceleración en el número de casos de peniciliosis marneffeii en áreas endémicas y una progresiva extensión a otras áreas del mundo debido, principalmente, al aumento en la frecuencia de pacientes VIH-positivos<sup>[4,8,34,35]</sup>, la apertura de fronteras para la inmigración y los viajes intercontinentales<sup>[36]</sup>.

En el sudeste de Asia es la tercera infección oportunista más común entre pacientes VIH-positivos<sup>[1,17]</sup>. En Tailandia se han reportado de 3 a 4.2% de pacientes con SIDA que presenta infección por *Penicillium marneffeii*.

---

---

## 7. Patogenia

No se conocen exactamente los mecanismos mediante los cuales *Penicillium marneffeii* produce enfermedad, pero a partir de los conocimientos sobre infecciones ocasionadas por otros hongos patógenos, Serrat et al. <sup>[37]</sup> (2002) dedujeron que se lleva a cabo de la siguiente manera: las conidias penetran al cuerpo generalmente por vía respiratoria y comienzan a expresar mecanismos de patogenicidad microbiana, como su transformación en blastoconidias, interactuando con los sistemas de defensa específicos e inespecíficos del hospedero, lo cual es muy importante para determinar si la curación será espontánea o si la enfermedad aparece<sup>[9,38]</sup>.

El estado inmunitario del hospedero es muy importante en la evolución de la peniciliosis marneffeii, según lo demuestran estudios clínico-epidemiológicos, sobre todo en pacientes con inmunodeficiencia de células T (sintetizadoras de anticuerpos), como los infectados por el VIH que generalmente presentan un conteo celular de menos de 100 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>; es decir, esta enfermedad se manifiesta más en el SIDA C(1,2,3= donde las células CD4 son menores a 200).

*Penicillium marneffeii*, a diferencia de otros hongos dimórficos, es un organismo de baja virulencia y oportunista; experimentalmente se ha podido comprobar en estudios de laboratorio que es capaz de:

- a) Interaccionar con la células del hospedero,
- b) Captar hierro, ya que la disponibilidad de éste es esencial para su sobrevivencia en el cuerpo humano<sup>[39]</sup>, y
- c) Infectar a las células del sistema monocítico-macrofágico<sup>[5,9,35]</sup>.

En pacientes inmunosuprimidos que presentan manifestaciones pulmonares Serrat, et. al. <sup>[37]</sup> (2002) sugieren que después de la inhalación de las conidias, éstas se transportan a los bronquiolos, posteriormente a los alvéolos y



finalmente se alojan en los vasos linfáticos pulmonares, donde se fijan a las células pulmonares por medio de laminina y fibronectina de la matriz extracelular mediante un proceso dependiente del ácido siálico<sup>[38,40,41]</sup>. Si no existe una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos, las conidias acumuladas son fagocitadas por los macrófagos alveolares, aunque esta respuesta es mucho menor a la producida cuando son opsonizadas y no hay producción de TNF- $\alpha$  facilitando la producción de las conidias y su posterior multiplicación intracelular, la cual es dependiente de los sideróforos, ya que se ha observado que la actividad del macrófago es menor en presencia de hierro; sin embargo, el cuerpo trata de compensar la deficiencia de anticuerpos usando alternativas para controlar la infección, como la actividad fungicida del anión superóxido macrófagico o el uso de citocinas proinflamatorias (GM-CSF, G-CSF, IL-8, TNF- $\alpha$ ) que estimulan a los leucocitos neutrófilos (una clase de leucocitos) para que inhiban la producción de las conidias fagocitadas, aunque no las destruyen<sup>[9,42]</sup>.

En pacientes inmunocompetentes con condiciones homeostáticas óptimas, las conidias después de entrar al cuerpo y alojarse en los pulmones, son fagocitadas por los macrófagos y se induce una respuesta inmunitaria T-dependiente que genera la síntesis de anticuerpos específicos, los cuales opsonizan a las conidias facilitando los mecanismos de la fagocitosis y la síntesis de TNF- $\alpha$ macrófagico, desarrollándose una reacción tipo granulomatosa que finaliza en una curación de la sintomatología clínica, pero no microbiológica, lo cual provoca que *Penicillium marneffeii* continúe latente y la peniciliosis marneffeii pueda reactivarse posteriormente en el paciente si llega a presentar alguna inmunodeficiencia<sup>[9,38]</sup>. Se ha demostrado que *Penicillium marneffeii* puede ser considerado un patógeno primario de baja virulencia en personas inmunocompetentes<sup>[22]</sup>, esto sin duda por su capacidad dimórfica.

Han sido descritos tres tipos de reacciones inflamatorias histopatológicas producidas por *Penicillium marneffeii*:<sup>[1,11]</sup>

1. Granulomatosa. En pacientes inmunocompetentes. Se observa principalmente en el sistema reticuloendotelial y la respuesta inmune es mediada por células. El granuloma está formado por histiocitos (macrófagos), células epiteliales, linfocitos, células plasmáticas y ocasionalmente células gigantes. *Penicillium marneffe* invade y se multiplica en los histiocitos, los cuales se elongan y reproducen para ajustarse a la proliferación del hongo; como el granuloma histiocítico se expande, su centro se vuelve necrótico, los organismos son liberados y los neutrófilos se acumulan y forman un absceso central. La reacción puede ocurrir en cualquier órgano de sistema mononuclear fagocítico.
2. Supurativa. En pacientes inmunocompetentes. Múltiples abscesos se desarrollan en una variedad de órganos, comúnmente pulmón, piel, hígado y tejido subcutáneo. La supuración es una reacción inflamatoria que envuelve los neutrófilos y fibrina de las numerosas células levaduriformes.
3. Anérgica y necrosante. En pacientes inmunosuprimidos, como parte de una respuesta anérgica principalmente localizada en hígado, pulmón y piel. Se caracteriza por una necrosis focal rodeada por histiocitos distendidos por la proliferación del hongo y una infiltración tisular difusa de macrófagos repletos de artroconidias.



---

## 8. Aspectos clínicos

La infección por *Penicillium marneffe* puede cursar de manera crónica o aguda dependiendo del estado de salud del paciente como factor predisponente, y aunque predomina en pacientes inmunosuprimidos, también se puede encontrar en personas inmunocompetentes; causa dos tipos de enfermedad clínica: la infección focal y la infección diseminada que se presenta repentinamente y es progresiva y fatal, esta última se presenta cuando la cuenta de CD4 en el paciente es menor a 100 células <sup>[11,43,44]</sup>. La afección pulmonar es la manifestación inicial más común, seguida por la fiebre de origen desconocido y lesiones cutáneas. Los pacientes frecuentemente presentan pápulas necróticas con umbilicación central<sup>[4]</sup>, nódulos y pústulas en piel y tejido subcutáneo. La sintomatología es inespecífica para esta infección ya que los signos y síntomas encontrados generalmente pueden confundirse con otros tipos de micosis oportunistas o con tuberculosis, pero en la mayoría de los pacientes se encuentran los siguientes signos y síntomas comunes: fiebre intermitente, cefaleas, malestar general y pérdida de peso <sup>[11,33,45]</sup>.

Las manifestaciones clínicas que generalmente presentan ambos tipos de pacientes son:

- **Lesiones pulmonares** acompañadas de tos, disnea y hemoptosis, así como observación de infiltrados pulmonares en radiografías de tórax.
- **Lesiones cutáneas** de apariencia diversa como pápulas, pústulas y nódulos, algunas semejantes al molusco contagioso localizadas en la cara, los brazos y la parte superior del tronco.
- Pérdida de peso, linfadenopatías, anemia, leucocitosis y hepatomegalia (frecuente en niños).



---

En ambos tipos de pacientes la infección se puede diseminar fácilmente a diversos órganos como médula espinal, hígado, bazo, tracto gastrointestinal, cerebro, riñón, corazón, etc., es decir, hay predominio de afección en órganos del sistema retículo-endotelial iniciando repentinamente con escalofríos, fiebre mayor a 40°C, tos dolorosa y pleuresía.

Es importante remarcar que clínicamente no hay datos patognomónicos de la enfermedad por lo cual es difícil hacer un cuadro clínico específico.

Cada caso clínico de peniciliosis marneffeii puede representar tres posibles procesos<sup>[19]</sup>:

1. infección primaria,
2. reinfección y
3. reactivación de la enfermedad latente.

### **8.1. Pacientes inmunocompetentes**

En pacientes inmunocompetentes además de la infección diseminada con afección multiorgánica, se han descrito infecciones linfoganglionares, osteoarticulares, pulmonares, orales, nasales, cutáneas, procesos febriles, abscesos y úlceras<sup>[46]</sup>.

Las lesiones osteolíticas pueden ser características de enfermedad diseminada, especialmente entre lactantes y niños<sup>[4]</sup>, así como la hepatoesplenomegalia<sup>[1]</sup>.



## 8.2. Pacientes inmunosuprimidos

Los pacientes inmunosuprimidos pueden presentar una alta incidencia de fungemia<sup>[32]</sup>, se puede presentar hiperesplenismo con anemia, leucopenia y trombocitopenia<sup>[11]</sup>.

La **tabla I** muestra las principales manifestaciones clínicas en pacientes inmunosuprimidos VIH-positivos según Duong (1996).

<b>Manifestación</b>	<b>%</b>	<b>Manifestación</b>	<b>%</b>
Fiebre	98	Hepatomegalia	44
Anemia	75	Esplenomegalia	23
Perdida ponderal	71	Pericarditis	4
Lesiones cutáneas	70	Lesiones osteolíticas	4
Linfoadenopatía	52	Artritis	4
Tos	50		

**Tabla I.** Peniciliosis marseffei, manifestaciones clínicas en pacientes VIH-positivos.

## 9. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial tiene como principal objetivo lograr distinguir entre la peniciliosis *marneffi* y otras enfermedades infecciosas que presentan sintomatología muy parecida a la ocasionada por *Penicillium marneffi*, que como se mencionó anteriormente presenta síntomas muy inespecíficos. Se ha encontrado que las fiebres altas observadas en la infección por *Penicillium marneffi* son inusuales en la tuberculosis<sup>[2]</sup>.

### 9.1. Peniciliosis cutánea

Amibiasis cutánea, criptococosis, esporotricosis, histoplasmosis, infecciones por micobacterias, molusco contagioso, prototecosis, sarcoma de Kaposi, y tuberculosis colicuativa<sup>[4]</sup>.

### 9.2. Peniciliosis diseminada

Histoplasmosis, leishmaniasis diseminada (Kala azar), neumocistosis, toxoplasmosis y tuberculosis<sup>[47]</sup>.



## 10. Diagnóstico de laboratorio

La infección ocasionada por *Penicillium marneffe* se disemina fácilmente al organismo sin un tratamiento adecuado o si éste es administrado tardíamente provocando en muchos casos la muerte del paciente, por lo tanto un diagnóstico de laboratorio específico y rápido es indispensable para lograr tratar adecuadamente a los pacientes. Si tomamos en consideración que la mayoría de los pacientes infectados por este hongo oportunista son VIH positivos, el diagnóstico de laboratorio toma mucha mayor importancia, dado su estado de inmunosupresión que los hace aún más susceptibles de presentar una infección diseminada de forma muy rápida<sup>[7,20]</sup>.

Por esta razón, en los pacientes infectados por el VIH con signos y síntomas de infección diseminada y con lesiones cutáneas similares al molusco contagioso, naturales de la zona de endemia o que refieran haber tenido estancias en ésta, se deben establecer procedimientos diagnósticos rápidos adecuados tanto microbiológicos como inmunológicos e histopatológicos<sup>[7]</sup>.

Las muestras necesarias para realizar los estudios de laboratorio (**Figura 6**), pueden ser recolectadas de diversas fuentes dependiendo del sitio donde se esté manifestando la peniciliosis marneffe, se pueden obtener biopsias cutáneas, material purulento de las lesiones cutáneas, expectoración o lavado bronquial, sangre, muestras de otros órganos accesibles y aspirado de médula ósea<sup>[1]</sup>.



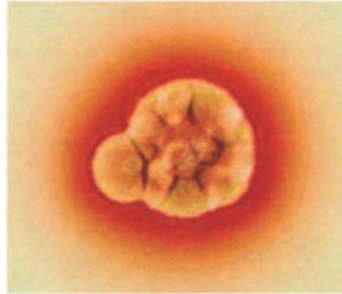
**Figura 6.** Recolección de muestras y observación al microscopio <sup>[Departament of Microbiology]</sup>

### a) Pruebas microbiológicas

Los exámenes en fresco para una observación microscópica de *Penicillium marneffe* no son de mucha ayuda para un diagnóstico presuntivo rápido ya que de forma similar a *Histoplasma capsulatum* el examen directo con aclarantes ofrece muy poca información y puede generar falsos negativos. En cambio tinciones como Papanicolau, Giemsa y PAS son utilizadas generalmente por que permiten la observación de levaduras intracelulares que después se confirmarán con pruebas más específicas como los ensayos inmunoquímicos o pruebas moleculares.

El cultivo en medios convencionales es el método diagnóstico de elección y las muestras más adecuadas son el aspirado de médula ósea (100% de rendimiento), las biopsias cutáneas (90%) y la sangre (76%). El inconveniente de este método es que se requiere mucho tiempo de incubación para poder observar los resultados y hacer el diagnóstico, así como para comprobar el dimorfismo *in vitro*.

Los medios de cultivo adecuados para el crecimiento de la forma levaduriforme de *Penicillium marneffe* a 37°C son el agar glucosado Saboraud, agar sangre y agar chocolate, todos sin cicloheximida ni galactosa como única fuente de carbono, ya que inhiben el crecimiento del hongo<sup>[48]</sup>. Después de 2 a tres días se comienza a observar el crecimiento de moho color gris pálido con textura aterciopelada con un diámetro inicial de 5mm y que puede llegar a los 40mm después de dos semanas de incubación, exhibe un pigmento rojo soluble que difunde al medio y por el anverso se observa un color rosado a rojizo (**Figura 7**).



**Figura 7.** Cultivo de *Penicillium marneffei* en agar Saboraud. [Samson et al., 1984]

Es importante señalar que en un 63% de los casos es posible efectuar un diagnóstico presuntivo, varios días antes de disponer de los resultados de los cultivos, mediante la observación microscópica de las características arthroconidias intramacrofágicas en frotis de médula ósea o en biopsias cutáneas teñidos por el método de Giemsa o similares. La identificación de los cultivos se realizará atendiendo a las características macro y microscópicas, y a su dimorfismo termodependiente, ya que como se mencionó anteriormente es la única especie dimórfica del género *Penicillium*<sup>[9,20]</sup>.

## **b) Pruebas inmunológicas**

En los últimos años se desarrollaron diversos métodos inmunológicos como procedimientos alternativos de diagnóstico directo, tomando en consideración que la peniciliosis marneffei está relacionada con la inmunidad mediada por células, los ensayos antigénicos generalmente utilizados son la detección y cuantificación de antígeno en orina mediante técnicas de aglutinación con partículas de látex sensibilizadas o inmunoenzimáticas (ELISA) (**Figura 8**), o las de amplificación de ácidos nucleicos por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estos ensayos también se pueden utilizar para la detección de anticuerpos<sup>[43,49,50,51]</sup>.



**Figura 8.**Equipo para prueba diagn3stica por ELISA de *Penicillium marneffeii*<sup>[Departament of Microbiology, University of Hong Kong]</sup>

A partir de la d3cada de los noventas se desarrollaron diversos m3todos para obtener pruebas de detecci3n de ant3genos o anticuerpos de *Penicillium marneffeii* que fueran espec3ficos y r3pidos para diagnosticar la infecci3n. En 1994 Kwok-Yung y Samsom Sai-Yin Wong evaluaron la eficacia de una prueba de inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos (IFAT) contra *Penicillium marneffeii*, los anticuerpos determinados fueron IgG, IgM e IgA y se evaluaron dos ant3genos, uno para la levadura (fase de multiplicaci3n en tejido) y para las conidias en germinaci3n (fase de inicio de la invasi3n). Se encontr3 que los t3tulos de anticuerpos IgG e IgA eran bien cuantificables en pacientes con la infecci3n, y que los anticuerpos IgM no se presentaban positivos en diluciones 1:10 en pacientes con la infecci3n. La mayor especificidad se encontr3 en los casos con altos t3tulos de IgG<sup>[52]</sup>.

En 1995 Kaufman *et al.* desarrollaron una prueba de fluorescencia para anticuerpos contra *Penicillium marneffeii*<sup>[53]</sup>, ellos ten3an como referencia que las formas levaduriformes se ti3en con antiglobulinas contra cultivos de filtrados de ant3genos y contra todos los ant3genos celulares de la forma levaduriforme; ambos tipos de antiglobulinas reaccionan con las formas levaduriformes de *Penicillium marneffeii* y de *Histoplasma capsulatum* pero



no con sus respectivas formas miceliales por lo que esta prueba es específica para la forma micelial de *Penicillium marneffe*, las antiglobulinas también fallan al reaccionar con levaduras e hifas de otros hongos heterólogos. En este estudio también se observó la especificidad de los antígenos para *Penicillium marneffe* ya que el suero no fue reactivo para otras especies de *Penicillium*. Los resultados revelaron que se pueden utilizar antiglobulinas específicas para una rápida identificación de *Penicillium marneffe*, producidas por adsorción con células levaduriformes de *Histoplasma capsulatum*<sup>[46]</sup>. El siguiente año continuaron con los estudios para desarrollar una prueba de inmunodifusión para detectar antígenos y anticuerpos de *Penicillium marneffe* en suero de personas infectadas por este hongo y una prueba de aglutinación en latex para antígenos. Los antígenos consistieron en filtrados de arthroconidias de dos semanas. Anterior a sus estudios ya se habían realizado ensayos por inmunodifusión (Viviani, 1993) y fluorescencia indirecta de anticuerpos (Yuen *et al.*) El ensayo de detección de antígenos mostró ser mas efectivo que el ensayo para detección de anticuerpos en el diagnóstico de *Penicillium marneffe* para pacientes inmunocomprometidos<sup>[4]</sup>.

En 1998 Cao *et al.* desarrollaron un sistema de diagnóstico de peniciliosis marneffe usando un ensayo de inmunoabsorbencia (ELISA) enlazado a una enzima para hacer una prueba de anticuerpos con una manoproteína antigénica recombinante purificada de *Penicillium marneffe*, la Mp1p<sup>[54]</sup>. Para realizar este ensayo se utilizó un gen de *Penicillium marneffe*, el MP1 que codifica para la Mp1p, una manoproteína de la pared celular, que es altamente antigénica y común a la forma micelial y a la levaduriforme; esta proteína se produjo en *Escherichia coli* y después se purificó. Se obtuvieron altos títulos de anticuerpos anti-Mp1p en el inmunoensayo tanto en pacientes inmunosuprimidos como en pacientes inmunocompetentes, éste tuvo una sensibilidad del 80% debido a la alta sensibilidad de la prueba de



---

ELISA y a la especificidad de la proteína antigénica, además de ser útil para diferenciar la penicilliosis marneffeí de la tuberculosis<sup>[54]</sup>.

MP1 es el primer gen clonado que codifica para una proteína antigénica de *Penicillium marneffeí*. El estudio con modelos animales demostró una muy limitada reacción cruzada con anticuerpos de diferentes hongos patógenos en la determinación de anticuerpos de peniciliosis, probablemente porque Mp1p es única para *Penicillium marneffeí* y no se encuentra en otros hongos patógenos. Se debe notar que tanto los ensayos con antígenos como con anticuerpos son necesarios para un serodiagnóstico de la peniciliosis. Una prueba de anticuerpos puede ser más informativa para pacientes con mejor inmunidad humoral. De cualquier forma cuando existe una inmunidad muy baja y la cantidad de hongos se incrementa es más útil una prueba antigénica. La inmunodifusión y aglutinación en látex son específicas y sensibles para detectar antígenos de *Penicillium marneffeí*, estas pruebas pueden complementarse con un ELISA hecho con anticuerpos anti-*Penicillium marneffeí*. La proteína Mp1p puede ser utilizada para la detección de antígenos y anticuerpos, y la combinación de ambos ensayos tiene una sensibilidad y unos valores predictivos negativos y positivos del 88%, 96% y 100%, respectivamente<sup>[20,21,55]</sup>.

Continuando los estudios de antígenos en 1997 Chongtrakool *et al.* estudiaron la inmunoreactividad de un antígeno de 38Kd específico de *Penicillium marneffeí*<sup>[9,50]</sup>. Encontraron que este componente no podía ser identificado en extractos antigénicos de otros hongos cuyas características infecciosas pueden ser confundidas con *Penicillium marneffeí*, por lo tanto es útil para un diagnóstico específico de esta infección ya que éste antígeno de 38Kd es altamente inmunogénico, específico y comúnmente asociado con el desarrollo celular; también puede ser secretado en forma soluble por el hongo en crecimiento tanto en la forma miceliar como en la levaduriforme, apareciendo el antígeno en ambas fases con la misma forma molecular.



---

Aplicando este antígeno en una detección por aglutinación en látex contra el suero de los pacientes con *Peniciliosis marneffe* se puede diagnosticar esta infección de forma segura y rápida incluso en pacientes que presenten infecciones fúngicas mixtas.

En la actualidad y con base en los descubrimientos acerca de la detección de antígenos, se han desarrollado pruebas para detectar antígenos séricos y urinarios por medio de un ELISA y una aglutinación en látex utilizando anticuerpos monoclonales, estas técnicas han resultado ser altamente específicas así como recomendables para el diagnóstico de rutina rápido y específico<sup>[43,56]</sup>.

#### **b) Pruebas moleculares**

Se ha experimentado con pruebas moleculares para la identificación de aislados y descrito métodos de detección de exoantígenos por ELISA y técnicas de PCR<sup>[57,58,59]</sup>.

En 1995 LoBuglio *et al.*<sup>[29]</sup> evaluaron la posición filogenética de *Penicillium marneffe* con base en secuencias nucleotídicas de regiones de ADN ribosomal mitocondrial y nuclear, para que el conocimiento de ésta facilitará el diseño de iniciadores secuenciales o “primers” únicos de oligonucleótidos que transcriban regiones específicas de ADN ribosomal nuclear y poder hacer una amplificación específica por PCR el cual puede ser usado para la identificación de *Penicillium marneffe* en material clínico. Encontraron que la combinación de primer denominada PM2-PM4 fue 100% exitosa para amplificar el ADN de *Penicillium marneffe*. La identificación con base a un PCR es un método de diagnóstico preciso y rápido para reconocer agentes infecciosos de muestras clínicas, además el PCR ha sido un exitoso sistema de identificación para extractos de ADN de diferentes tipos de fuentes como tejidos, citologías, sangre y frotis de médula ósea,

preparaciones de cromosomas en portaobjetos y especímenes de varias décadas de antigüedad.

En 1996 Nongnuch *et al.* realizaron un análisis con endonucleasas de restricción para diferenciar ADN de *Penicillium marneffeii*, encontrando ADN Tipo I que consiste en seis bandas con tamaños 18.0, 6.5, 4.6, 3.3, 2.9 y 2.5kbp y ADN Tipoll con siete bandas con tamaños 18.0, 6.5, 3.3, 2.9, 2.7, 2.2 y 2.0kbp. Los resultados indicaron que las enzimas Cfo y HaeIII pueden digerir el ADN de *Penicillium marneffeii*, lo cual es útil para analizar la existencia de múltiples genotipos del hongo<sup>[30]</sup>.

En 2001 se realizó una tipificación molecular con la enzima de restricción *NotI* y una electroforesis en gel, encontrándose 54 cortes, los cuales se pueden agrupar en dos grupos MPI y MPPII con nueve subtipos (MPIa a MPIf y MPPIIa a MPPIIc). Se encontró que este método es muy bueno para tipificar cepas de *Penicillium marneffeii* con el mismo tipo de ADN<sup>[32]</sup>.



---

## 11. Tratamiento y profilaxis

La infección diseminada ocasionada por *Penicillium marneffeii* es un proceso grave que se asocia a una mortalidad muy elevada en ausencia de un tratamiento específico, en muchos casos ocurre que aunque el paciente ha sido tratado exitosamente sufre recaídas que pueden provocar la muerte<sup>[60]</sup>, de manera similar a *Histoplasma capsulatum*<sup>[38]</sup>, ya que ambos afectan intracelularmente y tienen un alto potencial biótico, por lo tanto es recomendable un tratamiento de mantenimiento después de la curación de las manifestaciones clínicas para evitar que el hongo permanezca latente en el organismo del paciente<sup>[40,61]</sup>.

*Penicillium marneffeii* es sensible *in vitro* a la acción de la anfotericina B, itraconazol, ketoconazol, miconazol, terbinafina y voriconazol, mientras que su sensibilidad a fluconazol y 5-fluorocitosina es variable, la mayoría de los antimicóticos actúan interfiriendo la ruta biosintética del ergosterol que forma parte de la pared celular de los hongos impidiendo la formación de la misma<sup>[2,62]</sup>. Algunos de estos fármacos presentan inconvenientes, como el miconazol que solo se encuentra disponible en preparación intravenosa y es muy tóxico; el itraconazol es una buena opción ya que es un triazol de amplio espectro antifúngico con buena farmacocinética y una toxicidad relativamente baja; y el ketoconazol es menos activo que el itraconazol y puede ocasionar hepatotoxicidad<sup>[40,60,61,63]</sup>.

Por lo tanto el tratamiento comúnmente recomendado para la infección grave, según los estudios realizados en pacientes sanos e inmunocomprometidos (Sirisanthana, 1998), con curación clínico-microbiológica en 97.3% de los casos, consiste en la administración inicial de anfotericina B endovenosa (0.6 mg/kg/día) (**Figura 9**) durante dos semanas al igual que para *Histoplasma capsulatum*, seguida de una dosis oral de itraconazol (200 mg/12 h) (**Figura 10**) durante 10 semanas. En los procesos menos graves en pacientes inmunocompetentes se puede suprimir el ciclo inicial con anfotericina B<sup>[6,9,10]</sup>.



Figura 9. Diferentes presentaciones de anfotericina B [Laboratorios Bristol Meyers Squibb]



Figura 10. Diferentes presentaciones de itraconazol [Laboratorios Bristol Meyers Squibb]



---

Debido a la elevada frecuencia de recaídas, 60% durante el primer año en pacientes inmunosuprimidos, es recomendable la utilización de quimioprofilaxis secundaria mantenida con itraconazol por vía oral (200 mg/24 h), sobre todo en pacientes que tengan bajos conteos de células CD4, este tratamiento ha demostrado ser bastante eficaz y seguro incluso en pacientes con SIDA, aunque es caro y por lo tanto de difícil acceso a pacientes de bajos recursos <sup>[6,10,40]</sup>.

Hasta ahora no se ha encontrado alguna vacuna efectiva y barata contra la peniciliosis marneffeii, sin embargo, se han realizado estudios que parecen prometedores utilizando el antígeno Mp1p que es secretado por la pared celular con el fin de poder administrarse vía intramuscular o mucosa oral en personas asintomáticas con alto riesgo de infección por vivir o haber estado en zonas endémicas de este hongo oportunista <sup>[5,21,60,64,65]</sup>.

## 12. Conclusiones

- *Penicillium marneffe* es un hongo oportunista dimórfico que causa una infección sistémica (peniciliosis marneffe) en pacientes inmunodeprimidos, principalmente los afectados por el virus del VIH.
- La zona endémica de *Penicillium marneffe* es el sudeste de Asia y sur de China, pero la infección se ha extendido a diferentes partes del mundo rápidamente debido al aumento de los viajes intercontinentales y la apertura de fronteras para la inmigración.
- El principal reservorio de este hongo es la rata de bambú (*Rhizomys sinensis*) así como sus madrigueras y heces fecales.
- La principal vía de entrada del hongo al organismo humano es por inhalación de conidias.
- No se han reportado casos de contagio de peniciliosis maerneffe entre humanos.
- *Penicillium marneffe* es considerado como un marcador de SIDA en su zona endémica, según lo reportado por el Ministerio Público de Tailandia.
- Los métodos de diagnóstico más rápidos y efectivos para la detección de la infección son las pruebas inmunológicas por medio de detección de antígenos utilizando la prueba de ELISA.
- El tratamiento para esta infección se realiza con anfotericina B y una quimioprofilaxis de seguimiento con itraconazol.



---

### 13. Bibliografía

1. Duong TA. Infection due to *Penicillium marneffei*, an Emerging Pathogen: review of 155 reported cases, Clin. Infect. Dis. 1996; 23:125-130
2. Jayanetra P, Nitiyanant P, Ajello L, Padhye AA, Lolekha S, Atichartakarn V, Vathesatogit P, Sathaphatayavongs B y Prajaktam R. *Penicilliosis marneffei* in Thailand: report of five human cases, Am. J. Trop. Med. Hyg. 1984; 33:637-644.
3. DiSalvo AF, Fickling AM y Ajello L. Infection Caused by *Penicillium marneffei*: Description of first natural infection in man, AJCP. 1973; 59:259-263.
4. Nelson KE, Kaufman L, Cooper CR et al. *Penicillium marneffei*: An AIDS-related illness from Southeast Asia, Infect Med. 1999; 16(2):118-121.
5. Cogliati M, Roverselli A, Boelaert JR, Taramelli D, Lombardi L y Viviani MA. Development of an in vitro macrophage system to assess *Penicillium marneffei* growth and susceptibility to nitric oxide, Infect Immun, 1997; 65: 279-284.
6. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J y Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients, Clin Infect Dis, 1998; 26:1107-1110.
7. Wong SSY, Wong KH, Hui WT, Lee SS, Lo JYC, Cao L y Yuen KY. Differences in Clinical and Laboratory Diagnostic Characteristics of *Penicilliosis marneffei* in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- and Non-HIV-Infected Patients, J Clin Microbiol, 2001; 39: 4535-4540.
8. Sirisanthana V y Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected children, Pediatr. Infect. Dis. J. 1995; 14:935-940.



9. Chongtrakool P, Chaibaroj SC, Vithayasai V, Trawatcharegon S, Teanpaisan R, Kalnawakul S y Sirisinha S. Immunoreactivity of a 38-kilodalton *Penicillium marneffe* antigen with human immunodeficiency virus-positive sera, J Clin Microbiol, 1997; 35: 2220-2223.
10. Supparatpinyo KMD, Perriens J, Nelson KEMD y Sirisanthana TMD. A controlled trial of Itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffe* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus, N Eng J Med, 1998; 24: 1739-1743.
11. Deng ZL, Ribas JL, Gibson DW y Connor DH. Infections caused by *Penicillium marneffe* in China and Southeast Asia. Review of eighteen cases and report of four more Chinese cases. Rev. Infect. Dis. 1988; 10:640-652.
12. Peto TEA, Bull R, Millard PR, Mackenzie DW, Campbell CK, Haines ME y Mitchell RG. Systemic mycosis due to *Penicillium marneffe* in a patient with antibody to human immunodeficiency virus, J. Infect. 1988;16:285-290.
13. Borneman AR, Hynes MJ, Adrianopolus A. An STE12 Homolog from the Asexual, Dimorphic Fungus *Penicillium marneffe* Complements the Defect in Sexual Development of an Aspergillus nidulans steA Mutant, Genetics. 2001; 157: 1003-1014.
14. Hilmarsdottir, I., J. L. Meynard, O. Rogeaux, G. Guermonprez, A. Datry, C. Katlama, G. Bruecker, A. Coutellier, M. Danis, and M. Gentilini. Disseminated *Penicillium marneffe* infection associated with human immuno-deficiency virus: a report of two cases and a review of 35 published cases. J. Acquir. Immune Defic. Synd. 1993; 6:466-471.
15. Tsang, D. N. C., P. C. K. Li, M. S. Tsui, Y. T. Lau, K. F. Mak, and E. K. Yeoh.. *Penicilliosis marneffe*: another pathogen to consider in patients infected with human immunodeficiency virus. Rev. Infect. Dis. 1991; 13:766-767



16. Ma, K. F.. Fine needle aspiration diagnosis of *Penicillium marneffeii* infection. *Acta Cytol.* 1991;35:557-559.
17. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, Uthammchai C, Nelson KE y Sirisanthana T. *Penicillium marneffeii* infection in patients infected with human immunodeficiency virus, *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14:871-874
18. Singh PN, Ranjana K, Singh YI et al. Indigenous Disseminated *Penicillium marneffeii* Infection in the State of Manipur, India: Report of Four Autochthonous Cases, *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 2699-2702.
19. Chariyalertsak, S., T. Sirisanthana, K. Supparatpinyo, and K. E. Nelson. Seasonal variation of disseminated *Penicillium marneffeii* infections in northern Thailand: a clue to the reservoir? *J. Infect. Dis.* 1996; 173:1490-1493
20. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE y Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffeii* infection in Southeast Asia, *Lancet* 1994; 344:110-113.
21. Cao L, Chan CM, Lee C, Wong SS y Yuen KY. MP1 Encodes an Abundant and Highly Antigenic cell wall mannoprotein in the Pathogenic Fungus *Penicillium marneffeii*, *Infect Immun*, 1998; 66: 966-973.
22. McGinnis MR, Nordoff NG, Ryder NS, and Gary B. Nunn. In Vitro Comparison of Terbinafine and Itraconazole against *Penicillium marneffeii* *Antimicrob. Agents Chemother*, 2000; 44: 1407-1408.
23. Sisto F, Miluzio A, Leopardi O, Mirra M, Boelaert JR y Taramelli D. Differential Cytokine Pattern in the Spleens and Livers of BALB/c Mice Infected with *Penicillium marneffeii*: Protective Role of Gamma Interferon, *Infect Immun*, 2003; 71: 465-473.
24. Sophie Zuber, Michael J. Hynes, and Alex Andrianopoulos. G-Protein Signaling Mediates Asexual Development at 25°C but Has No Effect on Yeast-Like Growth at 37°C in the Dimorphic Fungus *Penicillium marneffeii*, *Eukaryot. Cell* 2002; 1: 440-447.

25. Boyce KJ, Hynes MJ y Adrianopoulos. Control of morphogenesis and actin localization by the *Penicillium marneffe* RAC homolog, Journal of Cell Science. 2003; 116(7): 1249-1260.
26. Zuber S, Hynes MJ, y Andrianopoulos A. The G-Protein  $\alpha$ -Subunit GasC Plays a Major Role in the Dimorphic Fungus *Penicillium marneffe*, Genetics, 2003; 164: 487-499.
27. Deng Z, Yun M y Ajello L. Human *Penicilliosis marneffe* and its relation to the bamboo rat (*Rhizomys pruinosus*), J. Med. Vet. Mycol. 1986; 24:383-389.
28. Boyce KJ, Hynes MJ, Andrianopoulos A. The *CDC42* Homolog of the Dimorphic Fungus *Penicillium marneffe* Is Required for Correct Cell Polarization during Growth but Not Development, J. Bacteriol. 2001; 183: 3447-3457.
29. LoBuglio KF y Taylor JW. Phylogeny and PCR identification of the human pathogenic fungus *Penicillium marneffe*, J Clin Microbiol, 1995; 33: 85-89.
30. Vanittanakom, N, Cooper CR Jr., Chariyalertsak S, Youngchim S, Nelson KE y Sirisanthana T. Restriction endonuclease analysis of *Penicillium marneffe*, J Clin Microbiol, 1996; 34: 1834-1836.
31. Deng Z y Connor DH. Progressive disseminated *Penicilliosis* caused by *Penicillium marneffe*: report of eight cases and differentiation of the causative organism from *Histoplasma capsulatum*, Am. J. Clin. Pathol. 1985; 84:323-327.
32. Trewatcharegon S, Sirisinha S, Romsai A et al. Molecular Typing of *Penicillium marneffe* Isolates from Thailand by *NotI* Macrorestriction and Pulsed-Field Gel Electrophoresis, J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 4544-4548.
33. Chi-Kit TA, Wong MB y Trendel SNJ. *Penicillium marneffe* Infection Presenting as Oral Ulcerations in a Patient Infected With Human Immunodeficiency Virus, J Oral Maxillofac Surg, 2001; 59: 953-956.



34. Chariyalertsak S, sirisanthana T, Saenfwonloey O et al. Clinical presentation and Risk Behaviors of Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome in Thailand, 1994-1998: Regional Variation and temporal trends. *Clinical Infectious Diseases*, 2001; 32:955-962.
35. Koguchi Y, Kawakami K, Kon S, Segawa T, Maeda M, Uede T y Saito Atsushi. *Penicillium marneffe* Causes Osteopontin-Mediated Production of Interleukin-12 by Peripheral Blood Mononuclear Cells, *Infect Immun*, 2002; 70: 1042-1048.
36. Cooper CR y McGinnis MR. Pathology of *Penicillium marneffe*. An emerging acquired immunodeficiency syndrome-related pathogen, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1997; 121:798-804.
37. Serrat C, Magraner J, Guna R, Domínguez V, Guerrero A y Borrás R. *Penicillium marneffe* y peniciliosis, SEIMC, 2003
38. Rongrungruang Y y Levitz SM. Interactions of *Penicillium marneffe* with human leukocytes in vitro, *Infect Immun*, 1999; 67: 4732-6
39. Taramelli D, Brambilla S, Sala G, Bruccoleri A, Tognazioli C, Rivera UL y Boelaert JR. Effects of Iron on Extracellular and Intracellular Growth of *Penicillium marneffe*, *Infect Immun*, 2000; 68: 1724-1726.
40. Hamilton AJ, Jeavons L, Youngchim S, Vanittanakom N y Hay RJ. Sialic Acid-Dependent Recognition of Laminin by *Penicillium marneffe* Conidia, *Infect Immun*, 1998; 66: 6024-6026.
41. Hamilton AJ, Jeavons L, Youngchim S y Vanittanakom N. Recognition of Fibronectin by *Penicillium marneffe* Conidia via a Sialic Acid-Dependent Process and Its Relationship to the Interaction Between Conidia and Laminin, *Infect Immun*, 1999; 67: 5200-5205.
42. Roilides E, Lyman CA, Sein T, Petraitiene R y Walsh TJ. Macrophage colony-stimulating factor enhances phagocytosis and oxidative burst of mononuclear phagocytes against *Penicillium marneffe* conidia, *FEMS Immun and Med Microbiol*, 2003; 36: 19-26.

43. Rongrungruang Y y Levitz SM. Interactions of *Penicillium marneffe* with Human Leukocytes In Vitro, *Infect. Immun.* 1999; 67: 4732-4736.
44. Desakorn V, Simpson A, Wuthiekanun V et al. Development and Evaluation of Rapid Urinary Antigen Detection Test for Diagnosis of *Penicilliosis marneffe*, *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 3179-3183.
45. Chim CS, Fong CY, Ma SK, Wong SS, y Yuen KY. Reactive Hemophagocytic Syndrome Associated with *Penicillium marneffe* Infection, *Am J Med,* 1998; 104: 196-197.
46. Yuen WC, Chan YF, Loke SL, Seto WH, Poon GP y Wong KK. Chronic lymphadenopathy caused by *Penicillium marneffe*: a condition mimicking tuberculous lymphadenopathy, *Br J Surg,* 1986; 73: 1007-1008
47. Kaufman L, Standard PG, Jalbert M, Kantipong P, Limpakarnjanarat K y Mastro TD. Diagnostic antigenemia tests for *Penicilliosis marneffe*, *J Clin Microbiol,* 1996; 34: 2503-2505.
48. Bonifaz A. *Micología médica básica.* Ed. Mendez, 2ª ed. México DF. 2000. 541 p.
49. Samson SY, Wong, Timothy YC et al. Biotyping of *Penicillium marneffe* Reveals Concentration-Dependent Growth Inhibition by Galactose, *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 1416-1421.
50. Sansanee C, Chaiyaroj, Runglawan Chawengkirtikul et al. Antigen Detection Assay for Identification of *Penicillium marneffe*,. *Infection J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 432-434.
51. Jeavons L, Hamilton AJ, Vanittanakom N et al. Identification and purification of specific *Penicillium marneffe* antigens and their recognition by human immune sera. *J. Clin. Microbiol,* 1998; 36:949-954.
52. Arrese EJ, Stylen D, Van CJ, Pierard-Franchimont C y Pierard GE. Immunohistochemical identification of *Penicillium marneffe* by monoclonal antibody, *Int J Dermatol,* 1992; 31: 410-412.
53. Yuen KY, Wong SSS, Tsang DNC y Chau PY. Serodiagnosis of *Penicillium marneffe* infection, *Lancet,* 1994; 344: 444-445.



54. Kaufman L, Standard PG, Anderson SA, Jalbert M y Swisher BL. Development of specific fluorescent-antibody test for tissue form of *Penicillium marneffei*, J Clin Microbiol, 1995 ; 33: 2136-2138.
55. Cao L, Chen DL, Lee C, Chan CM, Chan KM Vanittanakom N, Tsang DNC y Yuen KY. Detection of specific antibodies to an antigenic mannoprotein for diagnosis of *Penicillium marneffei* *Penicilliosis*, J Clin Microbiol, 1998; 36: 3028-3031
56. Cao L, Chan KM, Chen D, Vanittanakom N, Lee C, Chan CM, Sirisanthana T, Tsang DNC y Yuen KY. Detection of cell wall mannoprotein Mp1p in culture supernatants of *Penicillium marneffei* and in sera of *Penicilliosis* patients, J Clin Microbiol, 1999; 37: 981-986.
57. Desakorn V, Smith MD, Walsh AL, Simpson JH, Sahassananda D, Rajanuwong A, Wuthiekanun V, Howe P, Angus BJ, Suntharasamai P y White J. Diagnosis of *Penicillium marneffei* infection by quantitation of urinary antigen by using an enzyme immunoassay, J Clin Microbiol, 1999; 37: 117-121.
58. Vanittanakom N, Vanittanakom P, Hay R. Rapid Identification of *Penicillium marneffei* by PCR-Based Detection of Specific Sequences on the rRNA Gene, J Clin Mricrobiol, 2002; 40:1739-1742.
59. Imwidthaya P, Thipsuvan K, Chaiprasert A, Danchaivijitra S, Sutthent R y Jearanaisilavong. *Penicillium marneffei*: types and drug susceptibility, Mycopath, 2000; 149: 109-115.
60. Woo PCY, Zhen H, Cai JJ, Yu J, Lau SKP, Wang J, Teng JLL, Wong SSY, Tse RH, Chen R, Yang H, Liu B y Yuen KY. The mitochondrial genome of the thermal dimorphic fungus *Penicillium marneffei* is more closely related to those of molds than yeast, FEBS Letters, 2003; 555: 469-477.

61. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T y Nelson KE. A Controlled Trial Of Itraconazole as Primary Prophylaxis for Systemic Fungal Infections in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection in Thailand, *Clin Infect Dis*, 2002; 34: 277-284.
62. Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, Breslin BJ, Cooper CR, Jr, Kamwan C, y Sirisanthana T. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated *Penicillium marneffe*i infections and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens, *Antimicrob Agents Chemother*, 1993; 37: 2407-2411.
63. McGinnis MR, Nordoff NG, Ryder NS, y Nunn GB. In Vitro Comparison of Terbinafine and Itraconazole against *Penicillium marneffe*i *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 1407-1408.
64. Nakay T, Uno J, Ikeda F, Tawara S, Nishimura K y Miyaji M. In vitro Antifungal Activity of Micafungin (FK463) against Dimorphic Fungi: Comparison of Yeast-Like and Mycelial Forms, *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47: 1376-1381.
65. Wong LP, Woo PCY, Wu AYY y Yuen KY. DNA Immunization using a secreted cell wall antigen Mp1p is protective against *Penicillium marneffe*i infection, *Vaccine*, 2002; 20: 2878-2886.
66. Taramelli D, Tognazioli C, Ravagnani F, Leopardi O, Giannulis G y Boelaert JR. Inhibition of Intramacrophage Growth of *Penicillium marneffe*i by 4-Aminoquinolines, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45: 1450-1455.