

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 67

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 2004

Artículo:

Coccidioidomicosis diseminada con
infección pulmonar, ganglionar y
meníngea. Caso con hallazgos post
mortem

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



Coccidioidomicosis diseminada con infección pulmonar, ganglionar y meníngea. Caso con hallazgos post mortem

Adriana López-Márquez,* Víctor Hernández-Avendaño,** Marco Antonio Durán-Padilla,*
Fabiola Navidad Cervera,* Laura Chávez-Macías,* Juan Olvera-Rabiela*

RESUMEN

La coccidioidomicosis es una micosis profunda; causada por un hongo bifásico llamado *Coccidioides immitis*. Éste tiene una fase saprofita (micelio), y una porción de la hifa (artroconidia) que, al ser inhalada por el huésped, puede transgredir la barrera mucociliar. En el pulmón inicia una respuesta neutrofílica e histiocítica y el microorganismo cambia a la fase parasitaria, la esférula. Las manifestaciones clínicas de la coccidioidomicosis pueden deberse a la afección pulmonar y cutánea, o a la enfermedad progresiva y diseminada. Se presenta el caso de un adolescente en quien la afección del sistema nervioso central tuvo un cuadro de nueve meses de evolución, con manifestaciones inespecíficas. La etiología de la enfermedad no se determinó en vida. La autopsia demostró infección por *Coccidioides immitis* en el espacio subaracnoideo basal, pulmones y ganglios linfáticos. Se informa el caso debido a la importancia de considerar esta entidad en el diagnóstico diferencial en pacientes no inmunocomprometidos con leptomeningitis granulomatosa.

Palabras clave: Coccidioidomicosis, meningitis, micosis profundas.

ABSTRACT

Coccidioidomycosis is a deep mycosis; it is caused by a two-phase fungus that is called Coccidioides immitis. It has a saprophytic stage (mycelium); and a hypha portion (arthroconidium) that is inhaled by the host and, therefore, it can transgress the mucociliary wall. In the lung elicits a neutrophilic and histiocytic response; and the microorganism changes to parasitic stage, the spherula. The clinical manifestations in coccidioidomycosis can be due to the lung and skin involvement or the progressive and disseminated illness. A case of a teenager is presented in which the central nervous system illness had a course of nine months, with rather non-specific manifestations. The etiology of the illness was not determined during life. The autopsy revealed involvement of the basal subarachnoid space, lungs and lymph nodes by Coccidioides immitis. This case is reported because of the importance to consider this entity in the differential diagnosis in patients with granulomatous leptomeningitis without an immunodeficient state.

Key words: Coccidioidomycosis, meningitis, deep mycosis.

INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis es una micosis profunda causada por un hongo bifásico denominado *Coccidioides immitis*, cuya presencia en México se ubica en

tres áreas endémicas que fueron delimitadas por González Ochoa mediante la positividad de la intradermorreacción de coccidioidina en los habitantes de dichas áreas. La primera o Zona Norte incluye: Baja California, Sonora, Chihuahua, Nuevo León y Ta-

* Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

** Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI y Facultad de Medicina de la UNAM.

maulipas; la segunda o Zona del Litoral del Pacífico abarca partes de Sonora, Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Michoacán y Guerrero; y la tercera o Zona Central abarca partes de Coahuila, Nuevo León, Durango, Zacatecas, San Luis Potosí y partes de Tamaulipas y Guanajuato.

En su fase saprofita (micelial), el hongo crece en tierra seca y sucia; cuando hay disrupción mecánica de ésta, una porción de la hifa (artroconidia) se rompe y, a través del viento, es inhalada por el huésped. En el pulmón se inicia una respuesta neutrofílica e histiocítica y el microorganismo cambia a la fase parasitaria (esférula).

Las manifestaciones clínicas de *Coccidioides immitis* pueden presentarse como pulmonar asintomática (60%) o sintomática (40%) y ésta a su vez se divide en diseminada y enfermedad pulmonar persistente, progresiva o crónica y cutánea (a través de traumatismos). La evolución es variable y depende de factores del huésped como: sexo, edad, ocupación y estado inmunológico.

La infección del sistema nervioso central es infrecuente, pero por lo general forma parte de una coccidioidomycosis diseminada y se asocia a un alto nivel de morbilidad, como en este caso en el que no se dispuso de un diagnóstico oportuno y tratamiento efectivo.

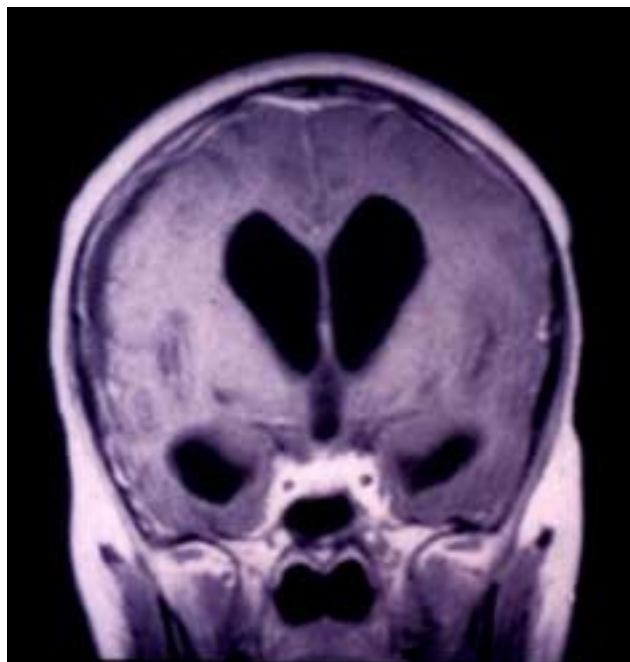


Figura 1. Resonancia magnética que demuestra exudado leptomeníngeo basal y dilatación del sistema ventricular.

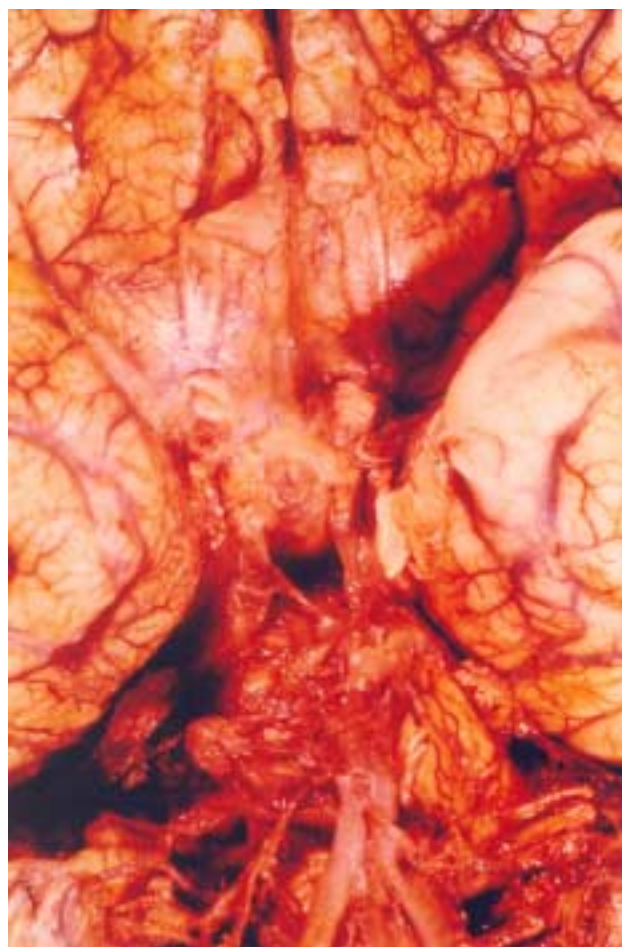


Figura 2. Opacidad leptomeníngea basal.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Adolescente de 15 años, campesino, originario del Distrito Federal y residente del estado de Guerrero. Inició su padecimiento final nueve meses antes con cefalalgia holocraneana progresiva sin tratamiento; tres meses después, se agregó vómito, fiebre y crisis convulsivas, cuadro que progresó con afasia e imposibilidad casi total para la deambulaci3n, motivo por el que fue traído a este hospital. A la exploraci3n física se encontró caquexia, palidez de tegumentos, bradilalia, hipotonía, hiporreflexia; en extremidades presentaba temblor fino de ambas manos y descontrol de esfínteres. El estudio de resonancia magnética reveló la presencia de exudado leptomeníngeo basal y dilataci3n del sistema ventricular supra e infratentorial (Figura 1). Posteriormente, se realizó colocaci3n de válvula de Pudenz, para derivaci3n ventrículo-peritoneal bajo anestesia general. El estudio

del líquido cefalorraquídeo evidenció: líquido de aspecto transparente, coagulabilidad nula, células $20 \times \text{mm}^3$, glucosa 26 mg/dL, cloruros 116 mEq/dL, albúmina 60 mg/dL, globulinas (pandy +), el Gram negativo. Tres días después, presentó intolerancia a la vía oral, desorientación en tiempo, persona y espacio, así como nistagmus optocinético vertical bilateral, fuerza muscular 2/5 en extremidades inferiores, lenguaje incoherente, alternando con periodos de luci-

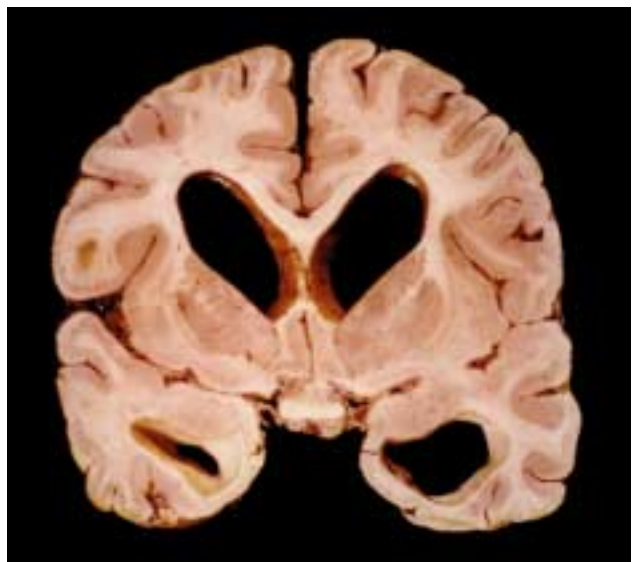


Figura 3. Exudado leptomeníngeo alrededor del quiasma óptico.

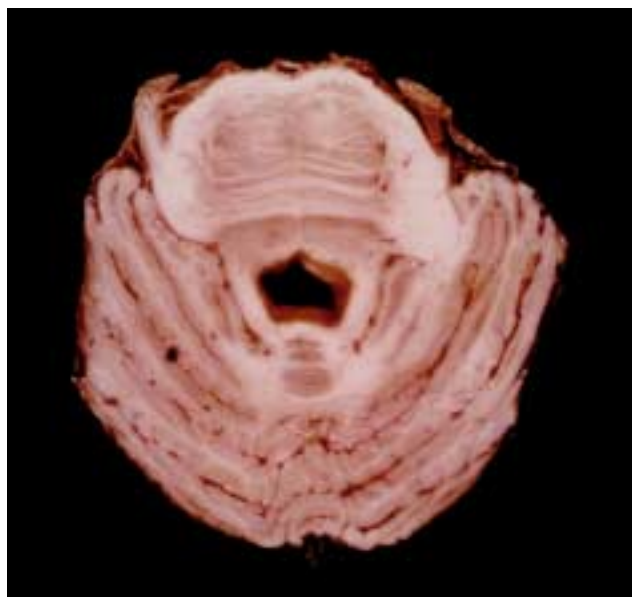


Figura 4. Se muestra dilatación de cuarto ventrículo.



Figura 5. Exudado alrededor del mesencéfalo con dilatación del acueducto de Silvio.

dez y apatía, irritabilidad, agresividad e inquietud y posteriormente falleció.

Hallazgos anatomopatológicos

El cerebro pesó 1,360 g; se encontró un hematoma laminar subdural pequeño del lado derecho. Las leptomeninges basales se encontraron opacas con acúmulo de exudado gris amarillento, principalmente alrededor del quiasma óptico y en la fosa interpeduncular (*Figura 2*). El infundíbulo estaba abombado. El orificio de corticotomía, en el lóbulo parietal derecho por donde pasaba la válvula de derivación, se encontró hemorrágico en su trayecto en la sustancia blanca. Había dilatación del sistema ventricular: supratentorial e infratentorial y del acueducto de Silvio (*Figuras 3, 4 y 5*). El revestimiento ependimario se encontró con opacidad granular. En el resto de la autopsia, sólo se encontraron ganglios linfáticos cervicales, hiliares pulmonares y paraaórticos aumentados de tamaño; el mayor medía 1,5 cm en su eje mayor, al corte eran de color blanco-grisáceo y de consistencia blanda.

En el espacio subaracnoideo y en los ventrículos se observó una reacción granulomatosa con numerosas células gigantes, en algunas se observaron esférulas de *C. immitis* (cápsula de doble contorno y en su interior endosporas) (Figura 6). Estos microorganismos también se encontraron rodeando vasos sanguíneos, mismos, que tenían infiltrado inflamatorio en la pared vascular y fibrosis endarterial importante (Figura 7). En los ganglios cervicales, hiliares pulmonares, paraaórticos y pulmón se hallaron granulomas con necrosis y esférulas con endosporas de *Coccidioides immitis* (Figura 8).

DISCUSIÓN

La coccidioidomycosis es una micosis profunda causada por un hongo bifásico denominado *Coccidioides immitis*, es una enfermedad endémica en el suroeste de los Estados Unidos, México (Sonora, Sinaloa, Nuevo León, Chihuahua, Coahuila, Tamaulipas, Zacatecas y Durango, además de focos en el centro: Valle de Tepaltepec, Michoacán, centro de Guerrero, Colima y Jalisco), América Central y partes de Sudamérica. En su fase saprofita (micelial), crece en tierra seca y sucia como hifa ramificada y septada. Cuando hay disrupción mecánica por el viento, lluvia u otro medio físico, una porción de la hifa (artroconidia) se rompe y es inhalada por un huésped apropiado, que pueden ser humanos, perros, gatos, ciervos, caballos y otros animales domésticos. La transmisión zootica, sin embargo, no se ha visto. Debido a su pequeño tamaño (~5 µm), la artroconidia puede transgredir la barrera mucocilar. Dentro del pulmón, el organismo cambia a la fase parasitaria, la esférula. El espectro del tamaño de las esférulas es de 20 a 100

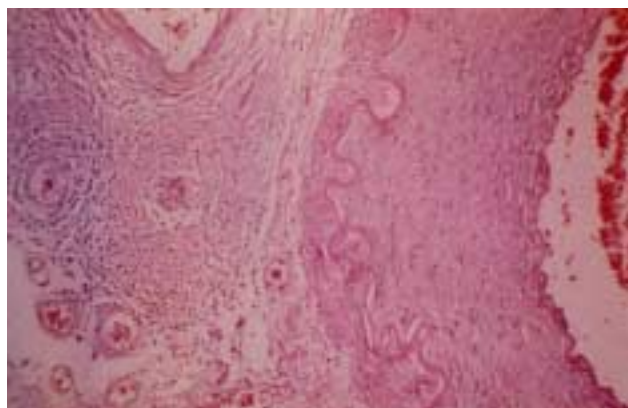


Figura 6. Se observa reacción granulomatosa con células gigantes y microorganismos en su interior.

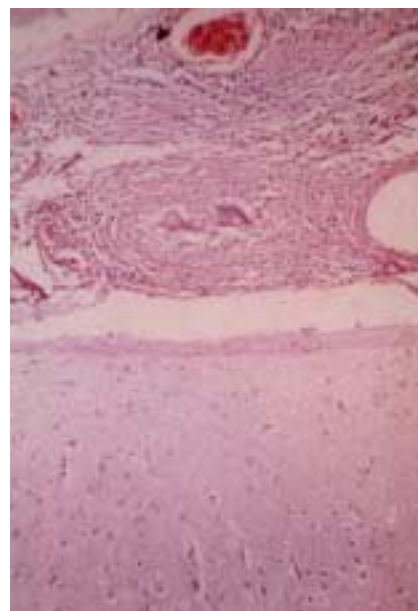


Figura 7.

Alrededor de una arteria con fibrosis endarterial importante, hay reacción granulomatosa

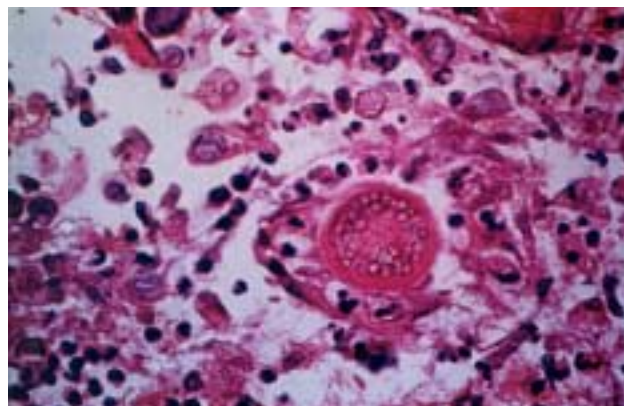


Figura 8. Esférula de doble contorno con endosporas en su interior a gran aumento en el pulmón.

mm, tiene una doble pared delgada y están llenas con endosporas. La ruptura de las esférulas libera las endosporas y propaga la infección. La respuesta inmune del huésped es primero linfocítica e histiocítica, aunque la ruptura de las esférulas induce una respuesta neutrofílica transitoria. La respuesta tisular puede ser granulomatosa, supurativa o más frecuentemente una combinación de las dos.¹⁻³

Esta infección se presenta clínicamente como pulmonar primaria o cutánea a través de traumatismos, o bien como progresiva o diseminada (35-75% de los casos), afectando piel, tejido celular subcutáneo, linfáticos, huesos, articulaciones, vísceras e inclusive el sistema nervioso central. La evolución es variable

y depende de factores tales como el sexo, edad, ocupación (campesinos mineros, etcétera) y el estado inmunológico del paciente (SIDA, enfermedad de Hodgkin, etcétera).^{1,2,4}

La coccidioidomycosis del sistema nervioso central puede presentarse clínicamente de forma aguda o crónica, con una variedad de síntomas neurológicos; los más frecuentemente informados son: cefalalgia, confusión, fiebre moderada, parálisis y trastornos de memoria; los signos neurológicos focales son raros. El líquido cefalorraquídeo (LCR) en los pacientes con esta infección usualmente muestra una pleocitosis de predominio linfocítico con incremento de proteínas y descenso en los niveles de glucosa, aunque hay informes de una amplia gama de hallazgos en el líquido cefalorraquídeo.^{1,2}

Morfológicamente, la coccidioidomycosis del sistema nervioso central puede presentarse como lesiones múltiples o únicas, superficiales o profundas y en todo el cerebro. La meningitis por lo general es basal con exudado (que obstruye el flujo y la reabsorción del líquido cefalorraquídeo con hidrocefalia secundaria).²⁻⁴ Microscópicamente, se encuentra inflamación de tipo granulomatoso con células gigantes multinucleadas tipo Langhans, con esférulas de doble contorno y endosporas en su interior; con menos frecuencia hay formación de abscesos, radiculitis y vasculitis. Las complicaciones de la vasculitis con endarteritis obliterante son los infartos focales^{1,23} y recientemente se ha informado la venulitis con trombosis masiva e infartos venosos.^{1,2,5}

El diagnóstico definitivo de coccidioidomycosis se hace mediante la demostración de las esférulas y las endosporas, aunque se ha informado que el hallazgo de hifas como forma única aislada puede ser diagnóstico.^{3,6} Desafortunadamente, el cuadro clínico es inespecífico y debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedades inflamatorias crónicas como la tuberculosis, cisticercosis y criptococosis. Aunado a lo anterior, el cultivo de líquido cefalorraquídeo da resultados positivos sólo en 34,4% y las pruebas serológicas disponibles, como las precipitinas que detectan IgM, comúnmente son positivas hasta el 53% y la fijación del complemento tiene su nivel más alto de detección (80% de sensibilidad) en la primera semana. Los resultados son pobres, si se toma en cuenta que el diagnóstico temprano de esta entidad es de vital importancia. Hay informes de pruebas de identificación rápida del ADN del microorganismo, pero primero debe ser aislado en cultivo. Un estudio reciente propone la detección por anticuerpos contra una glucoproteína de la superficie de las esférulas,

llamada 33-KDa, que resultó positiva más tempranamente que la prueba de fijación del complemento y además el descenso de anticuerpos tiene relación con la mejoría del paciente y la elevación de sus niveles cuando el tratamiento falló; esta prueba es una buena opción para pacientes con infección temprana pues puede mejorar su pronóstico.^{4,6,7}

Entonces, la coccidioidomycosis corresponde a una enfermedad con un espectro de presentación que va desde la infección pulmonar no complicada que se resuelve espontáneamente hasta la infección pulmonar progresiva o la enfermedad diseminada; por esta razón, las estrategias de tratamiento varían ampliamente de paciente a paciente. Éste debería incluir de manera rutinaria seguimiento por uno a dos años para documentar la resolución o identificar tan tempranamente como sea posible las complicaciones. Los pacientes con enfermedad progresiva o diseminada deben tomar tratamiento antimicótico por tiempo prolongado, en especial los pacientes inmunocomprometidos. Los antimicóticos específicos incluyen anfotericina B (0.5-0.7 mg/kg/día por vía intravenosa), ketoconazol (400 mg/día por vía oral), fluconazol (400-800 mg/día por vía oral e intravenosa) e itraconazol (200 mg por vía oral). El manejo quirúrgico varía también de acuerdo a cada paciente.

En los casos con enfermedad diseminada con meningitis, el fluconazol (400 mg/día por vía oral) es actualmente preferido; el itraconazol (200-600 mg/día por vía oral) también ha sido informado como efectivo. Algunos inician el tratamiento con anfotericina B intratecal más un imidazol con base en la creencia de que la respuesta es más rápida. La dosis y la duración del tratamiento intratecal en estas circunstancias no han sido determinadas. Los pacientes que responden al imidazol deben continuarlo indefinidamente. La hidrocefalia casi siempre requiere descompresión. Los pacientes que no responden al fluconazol o al itraconazol son candidatos para anfotericina B intratecal con o sin continuación del imidazol. La dosis intratecal de anfotericina B generalmente varía de 0.01-1.5 mg a intervalos de diariamente a semanal, iniciando con dosis baja e incrementando hasta que el paciente presente intolerancia.^{2,4,8-10}

En la literatura mexicana existe poca información y no reciente, probablemente porque es subdiagnosticada o tal vez porque se piensa que esta infección es rara por los escasos informes. Del año de 1983 hay informe de dos series en el Hospital del Niño del Noroeste, del DIF, la primera con 11 casos de enfermedad diseminada, cuatro de enfermedad pulmonar y uno con osteomielitis; la segunda con cinco casos

de enfermedad diseminada con meningitis. El tratamiento fue con anfotericina B para la infección sin meningitis más tratamiento quirúrgico cuando fue necesario, con respuesta satisfactoria en 12 casos, dos con mejoría, uno con mala respuesta y un fallecimiento debido a lo avanzado de la enfermedad. Los casos con meningitis fueron tratados con anfotericina B IV, intraventricular e intratecal, dependiendo del caso; uno respondió al tratamiento y cuatro fallecieron; dos de éstos fueron diagnosticados en el estudio post mortem. Los efectos colaterales encontrados en esta serie fue nefro y neurotoxicidad principalmente, luego hepatotoxicidad.^{8,11}

La infección por *Coccidioides immitis* en el sistema nervioso central es muy rara y frecuentemente es consecuencia de una infección diseminada que está asociada a un alto nivel de morbilidad y mortalidad. Aunque la enfermedad diseminada es rara en pacientes no inmunocomprometidos, es importante considerar a la coccidioidomycosis dentro del diagnóstico diferencial en enfermos con cuadros neurológicos de leptomeningitis crónica con el objetivo de diagnosticar en forma temprana los casos posibles de tratamiento. El caso que se presenta muestra uno de los aspectos clínicos y patológicos de la coccidioidomycosis diseminada en un paciente proveniente de una zona endémica, con daño principalmente leptomeníngeo, diagnosticado en el estudio post mortem.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonifaz A. Coccidioidomycosis. En: *Micología médica básica*. México: Méndez Cervantes Editores, 1991; 215-232.
2. Mischel PS, Vinters HV. Coccidioidomycosis of the central nervous system: Neuropathological and vasculopathic. Manifestations and clinical correlates. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 400-405.
3. Gurrola MT, González ML, Olvera RJ. Coccidioidomycosis con afección del sistema nervioso central frecuencia y características en material de autopsias. *Patología* 1987; 25: 31-40.
4. Batí SU, Aguet J, Stenvens DA. Central nervous system abscesses due to coccidioides species. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 240-250.
5. Kleinhardt-De Master BK, Mazowiecki M, Bonds LA, Cohn DL, Wilson ML. Coccidioidomycosis meningitis with massive dural and cerebral venous thrombosis and tissue arthronocia. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 310-314.
6. Wages DS, Helfend L, Finkie H. Coccidioides immitis presenting as a hyphal form in a ventriculoperitoneal shunt. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 91-93.
7. Galgiani JN, Peng T, Lewis ML, Cloud GA, Pappaganis D. Cerebrospinal fluid antibodies detected by ELISA against a 33-Kda antigen from spherules of coccidioides immitis in patients with coccidioid meningitis. *J Infect Dis* 1996; 173: 499-502.
8. Martínez MM, Godoy OL, León SJ, López CG. Coccidioidomycosis meníngea en niños. Estudio de cinco casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1983; 40: 517-522.
9. Kauffman CA, Wiseman SW. Anaphylaxis upon switching lipid-containing amphotericin B formulations. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1237-1238.
10. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice Guidelines for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 658-661.
11. Godoy OL, Martínez MM, León SJ, Bonillas FE. Coccidioidomycosis en el niño. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1983; 40: 504-510.

Dirección para correspondencia:

Dra. Adriana López-Márquez
Dr. Balmis número 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel: 55-88-01-00 ext. 1268
Fax: 55-78-46-08
E-mail: adris061274@hotmail.com.