

## Coccidioidomicosis Diseminada con Afección de Nódulos Linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004).

Manuel Alberto Cano-Rangel\*

Roberto Dorame-Castillo\*\*

Norberto Gómez-Rivera\*\*\*

Jesús Contreras-Soto\*\*\*\*

### RESUMEN

La coccidioidomicosis es una micosis profunda, conocida también como “reumatismo del desierto” ó “Fiebre del Valle”. Es causada por el hongo dimórfico *Coccidioides immitis* ó *posadasii*, la presentación de casos se limita a zonas áridas. Es una enfermedad propia del continente Americano, la cual se extiende desde California hasta Argentina. En México la zona con mayor número de casos comprende los estados norteros de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila y Nuevo León.

En trece casos revisados el promedio de edad fue de 6.9 años, sin presentar diferencias importantes con relación a sexo, las manifestaciones clínicas más importantes incluyeron pérdida de peso en 6 pacientes (46.1%), fiebre en 10 pacientes (76.9%), eritema nodoso en 3 (23%), un paciente exantema morbiliforme (8%) y artralgias presente en 1 paciente (8%).

El tratamiento utilizado inicialmente en todos los casos fue con anfotericina B, y en 8 casos se continuó con un azol, presentando menor toxicidad renal que lo referido en otras publicaciones.

El propósito del presente trabajo es mostrar nuestra experiencia en el tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada con afección a nódulos linfáticos en 13 pacientes, atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, México.

**Palabras Clave:** Coccidioidomicosis diseminada, nódulos linfáticos.

### SUMMARY

Coccidioidomicosis is deep mycosis, known as “desert rheumatism “or “Valley Fever”. It’s caused by a dimorphic fungus, *Coccidioides immitis* or *posadasii*, cases are limited to arid zones.

It’s a fungus disease proper from the American continent, which extends from California to Argentina. In Mexico the zone with most cases is between the northern states of Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila and Nuevo Leon.

We reviewed 13 cases, the mean age was of 6.9 years, without significant difference with sex, the most important clinical manifestations included weight loss in 6 patients (46.1%), fever in 10 (76.9%), nodule erythema nodosum in 3 (23%), erythema multiforme in 1 (8%) and with arthralgias 1(8%).

Initial treatment in every case included amphotericin B and in 8 cases it was continued with azole, presenting less nephrotoxicity than referred in other publications.

The purpose of this analysis is to show our experience in treatment of disseminated coccidioidomicosis with lymphatic nodule affection in 13 patients attended at the Hospital Infantil del Estado de Sonora, Mexico.

**Key Words:** Coccidioidomicosis, lymphatic node.

\* M. en E. Médico Pediatra Jefe Servicio de Infectología.

\*\* Médico Pediatra Adscrito al Servicio de Infectología.

\*\*\* Médico Pediatra Adscrito al Servicio de Urgencias.

\*\*\*\* M. en C. Médico Pediatra Adscrito al Servicio Infectología.

Sobretiros: Dr. Manuel Alberto Cano Rangel, Servicio de Infectología, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma No 355 Norte.

## INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis es una micosis profunda endémica en ciertas áreas del continente Americano, conocida como reumatismo del desierto ó fiebre del valle. Esta infección es producida por los hongos dimorficos *Coccidioides immitis* o *posadasii*<sup>1</sup>.

Investigaciones a finales del siglo pasado han demostrado lesiones típicas de *C. immitis* en antiguos esqueletos de habitantes de Arizona que pertenecieron a la cultura Sinagua en el año 1400 a 1000 a.c.<sup>2</sup>.

Fue descrita por Posadas y Wernike a finales del siglo XVIII, posteriormente Perrín y Cicero informan del primer caso en México en 1932 y en Sonora el primer caso autóctono descrito en 1948 por Madrid<sup>3</sup>.

La distribución geográfica en nuestro continente esta restringida a zonas de clima árido y semiárido, con alto contenido de sales, pH alcalino y vegetación predominante en mezquites, cactáceas y gobernadora<sup>1,3,4</sup>.

Se reportan brotes epidémicos cuando se asocia ciclos de abundantes lluvias de febrero a marzo y sequías posteriores, incrementando la incidencia en el otoño<sup>5</sup>, existiendo reportes de incremento de casos asociado a terremotos y sus tareas de rescate<sup>6</sup>.

La distribución de *Coccidioides immitis* parece ser confinada al hemisferio occidental entre California y Argentina<sup>7</sup>. En México la zona con mayor número de casos comprende los estados norteros de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Durango, apoyado por estudios epidemiológicos realizados a mediados del siglo XX, destacándose la encuesta nacional (1961-1965) realizada por Gonzáles Ochoa mediante intradermoreacción a la coccidioidina, definiendo tres grandes zonas endémicas: Zona norte que incluye norte de Baja California, Sonora, Chihuahua, Nuevo León y Tamaulipas; Zona Litoral Pacífico que se extiende hasta Guerrero e incluye partes de Sonora, Sinaloa, Nayarit y Jalisco; Por último la zona central que se extiende desde Coahuila, Nuevo León, Durango y San Luís Potosí<sup>1,3</sup>, confirmando esta información con referencias actuales como las de Laniado y col<sup>8</sup>, quien establece a Tijuana como zona endémica de coccidioidomicosis.

En medida que el hombre colonice áreas desérticas, continúe con su crecimiento de las ciudades dentro de zonas endémicas, incrementara el riesgo de exposición al hongo como lo muestra el reporte de miembros de una comunidad religiosa que construyó un edificio en Hermosillo México, y al retornar en su lugar de origen en Pennsylvania desarrolló la enfermedad<sup>9</sup>.

El propósito del presente trabajo es mostrar nuestra experiencia en el tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada con afectación ganglionar en 13 pacientes, en un Hospital Pediátrico de Sonora, México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo; la información se colectó de 108 expedientes clínicos, comprendiendo de enero de 1983 a diciembre del 2004, seleccionándose 13 de ellos por reunir las variables de selección, formando cuatro grupos de variables: manifestaciones sistémicas al ingreso, complicaciones asociadas a coccidioidomicosis con participación ganglionar, evaluación inmunológica previo y posterior al tratamiento.

La sospecha diagnóstica se estableció inicialmente con una respuesta positiva a la intradermoreacción a la coccidioidina (> 5 mm) y confirmado posteriormente por cultivos de secreción y jugo gástrico en medio de Saborau además de la observación al microscopio de esferuelas de *coccidioides immitis* en los cortes histopatológicos. Los criterios de diagnósticos en los 13 niños con coccidioidomicosis ganglionar se apegaron a la definición de caso (1996) propuestos por los centros para el Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica<sup>10</sup> (EUA).

## RESULTADOS

En los 13 casos estudiados, la distribución de edades de acuerdo a la fecha de diagnóstico; 7 correspondieron al sexo masculino y 6 del sexo femenino con una relación de género de 1.1:1 M/F, el promedio de edad fue de 6.9 años con rango (3 a 13 años).

La distribución geográfica de los pacientes fue la siguiente; 10 pacientes de la parte norte de Sonora (6 Hermosillo, 2 Carbó y 2 Caborca), y de la parte sur de Estado los restantes 3 pacientes (2 de Huatabampo y 1 Cd. Obregón).

El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue de 130 días, con un rango de 12 a 365 días. Las manifestaciones sistémicas al ingreso se presentaron de la siguiente manera; perdida de peso en 6 pacientes, tos en 4 pacientes, fiebre en 10 pacientes, eritema nodoso en 3 casos y un paciente con exantema morbiliforme.

Describiéndose imágenes radiológicas de infiltrado reticulogranular, condensación pulmonar, adenopatías peri bronquiales y mediastino ampliado en 11 casos, un caso asociado con lesiones líticas en hueso craneal, en dos pacientes la descripción radiológica de tórax fue normal.

La afectación ganglionar más frecuente fue; Cervicales en 8 pacientes, supraclaviculares en 2 pacientes, inguinales en 3 pacientes, axilares y preauriculares en 1 paciente respectivamente. En los dos pacientes con afección supraclavicular, coexistieron con afección cervical.

Los resultados de la intradermoreacción a la coccidioidina con reacción positiva, se presentaron en 9 pacientes con promedio de 17.8 mm y rango de (8 a 30 mm), en 3 fue negativa y en 1 paciente no se aplicó.

La medición de la inmunoglobulina IgM al momento del diagnóstico, en 8 pacientes el resultado fue positivo y 5 negativos, la cuantificación de anticuerpos IgG al inicio de la enfermedad son positivos (títulos  $\geq$  1:2) en 8 pacientes, con un promedio 1:34 y rango de (1:4 a 1:132). De los 8 resultados positivos de anticuerpos IgG, en 4 de ellos tuvieron títulos mayores de 1:16.

Al final del tratamiento la cuantificación de anticuerpos IgM se encontraron negativos en 10 pacientes y en 3 no se realizaron. Los títulos de IgG fueron en 10 negativos y en 3 no se realizaron, de ellos dos tuvieron buena evolución clínica y radiológica y 1 falleció por sepsis (Cuadro 1).

**Cuadro 1**

**Evolución de los Anticuerpos Séricos**

INMUNO- GLOBULINA	INICIO		FINAL		NO REALIZADA
	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	
IgM	8	5	0	10	*3
IgG	8	5	0	10	*3

\* No se realizaron dos de ellas con buena evolución clínica y radiológica y 1 falleció por sepsis.

La revisión histopatológica de 12 pacientes a los que se tomó biopsia mostró resultados positivos al identificar la lesión granulomatosa típica y las esférulas en el tejido, el cultivo se encontró positivo en 7 pacientes, dos de ellos en jugo

gástrico, el paciente que no se realizó biopsia, desarrolló en cultivo de la secreción del ganglio linfático *C. immitis*.

El tratamiento inicial fue con anfotericina B en 13 pacientes, la dosis promedio administrada fue de 58.2 mg/kg variando de (48 a 102 mg/kg.). El tiempo de administración fue en promedio 6.3 meses amplitud (1 a 11 meses). En 8 de 13 pacientes recibieron además un tratamiento con otros azoles como se muestra el siguiente gráfico (Cuadro 2).

En las complicaciones secundarias a la administración de anfotericina B, se demostró hipokalemia en cinco de 13 pacientes, que mejoraron al suspender transitoriamente el tratamiento, en todos los pacientes se administró dieta con suplementos de potasio. En dos pacientes se presentó duplicación en la creatinina y uno de los pacientes fue necesario suspender la anfotericina B después de un mes de tratamiento e iniciar con ketoconazol, en ambos pacientes la creatinina sérica retornó a niveles normales posterior a la suspensión del tratamiento. En los 8 pacientes que continuaron tratamiento con azoles no se presentaron alteraciones sanguíneas ni hepáticas.

La evolución durante el tratamiento y posterior al mismo fue satisfactoria, de los 13 casos 10 pacientes cursan asintomático, dos pacientes se perdió el seguimiento por abandono al tratamiento y un paciente falleció por complicación por sepsis (Cuadro 3).

## DISCUSIÓN

En la relación de género, el sexo masculino predomi-

**Cuadro 2**

**Resultados del Tratamiento con Coccidioidomicosis**

Paciente	Anfotericina B		Fluconazol		Itraconazol		Ketoconazol	
	Acumulada mg/kg	Tiempo de administración en meses	Dosis en mg/kg	Tiempo de administración en meses	Dosis estándar mg/día	Tiempo de administración en meses	Dosis diaria	Tiempo de administración en meses
1	330	1					11 mg/kg	2
2	1004	7					15 mg/kg	6
3*	0	0						
4	1500	11					400 mg	6
5	1815	11					5 mg/kg	6
6	1530	8						
7	2000	11						
8	2000	7					400 mg	3
9	2010	4						
10	240	1						
12	1649	4			200	12		
13	390	3	5	1				
14	1774	8					13 mg/kg	13

\* Paciente se inició con anfotericina B y falleció por sepsis.

**Cuadro 3**

**Cuadro que Sintetiza las Complicaciones Secundarias al Tratamiento**

MEDICAMENTO	MANIFESTACIÓN DE TOXICIDAD		
	HIPOKALEMIA	DUPLICACIÓN DE LA BASAL DE CREATININA SÉRICA	HEPÁTICA
Anfotericina B	5	2	0
Evolución al Tratamiento	EVOLUCIÓN		
	SATISFACTORIA	ABANDONO	FALLECIMIENTO
	10	2	1

no ligeramente, siendo esto congruente con lo reportado en otros estudios<sup>11</sup>.

La distribución en el Estado es: 10 pacientes del norte y los tres restantes del sur. Basándonos en lo descrito en los estudios epidemiológicos de la encuesta nacional (1961-1965), el norte del Estado, corresponde a la zona norte, y la parte sur pertenece a la zona litoral pacífico descritas por Gonzáles Ochoa<sup>1,3</sup>, concordando también con lo descrito por Einstein y col.<sup>11</sup>, ya que estas áreas geográficas se incluyen en la parte baja del Sonoran Desert Life.

El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue prolongado, dada la dificultad que entraña establecerlo, este problema también lo enfrentan otros médicos como lo establecen Kafka y Catanzaro<sup>12</sup>, en un estudio específico en niños, cuando el diagnóstico varió de 4 semanas a 3 años.

La enfermedad pulmonar coexistió en 11 de los 13 pacientes, los hallazgos consistieron en adenopatías peribronquiales, mediastino ampliado, infiltrados reticulogranulares y condensación pulmonar semejante a lo reportado en otros estudios<sup>11,12</sup>.

Los ganglios más afectados fueron; cervicales, supraclaviculares, en menor proporción axilar, preauricular e inguinal. Llama la atención que en los tres pacientes con adenopatías inguinales coexistieron lesiones pulmonares como adenopatías peribronquiales e infiltrado granular grueso, y en dos de ellos se demostró que la vía de entrada era por lesiones de la extremidad inferior (Talón y trauma en dorso del pie).

En cuanto a la reactividad cutánea para la coccidioidina esta fue positiva en 9 pacientes. En esta revisión el 70% presenta intradermoreacción positiva a la coccidioidina, cuando se espera lo contrario en enfermedad diseminada<sup>11</sup>.

Los anticuerpos fijadores de complemento al inicio se encontraron en 8 pacientes positivos y en 4 de ellos los títulos fueron mayores de 1:16 sugiriendo enfermedad diseminada. Al final del tratamiento los anticuerpos fijadores fueron negativos en 10 pacientes, en tres no se realizaron, dos de esos tres presentaron buena evolución clínica, radiológica y 1 falleció por sepsis.

La disminución de los títulos de anticuerpos fijadores de complemento se asoció a mejoría clinicoradiológica<sup>7,12</sup>.

Algunos autores sugieren que la intensidad del proceso infeccioso se correlaciona con la elevación de anticuerpos IgE totales y en mejor forma con los específicos, Cox y col.<sup>13</sup>, afirman que se asocian con afección multiorgánica.

El diagnóstico en todos los casos fue por medio de identificación de *C. immitis* en tejido o cultivo de secreción ganglionar o en secreción de jugo gástrico cumpliendo con la estándar de oro para el diagnóstico<sup>7, 10, 11, 12</sup>.

El tratamiento inicial en el servicio de infectología se utilizan anfotericina B en los 13 pacientes, con una dosis promedio 58.2 mg/ kg. (dosis acumulada total), siendo dosis adecuada según lo referido por algunos autores<sup>14</sup>, con un tiempo de administración de 6.3 meses en promedio. Sin embargo en algunos pacientes la dosis administrada fue de 102 mg/kg y el tiempo durante el cual se suministró anfotericina B fue 11 meses, coincidiendo con lo referido ya que la dosis acumulada de anfotericina B es determinada por la respuesta del paciente<sup>14</sup>.

En ocho de los 13 pacientes recibieron además un segundo curso de antifúngicos orales, Ketoconazol fue utilizado en 6 pacientes durante los años (1987 a 1989), posteriormente itraconazol y fluconazol en un paciente respectivamente en los años posteriores, ninguno de estos pacientes presentó datos de toxicidad.

Recientemente algunos autores proponen en pacientes adultos que el tratamiento sea con azoles como Fluconazol e Itraconazol, por ser menos tóxicos que Anfotericina B, presentando buena respuesta en lesiones esqueléticas específicamente con itraconazol<sup>15,16</sup>. Sin embargo en la población pediátrica la anfotericina B continúa como el tratamiento de elección<sup>12</sup>.

En los casos referidos la administración de anfotericina B se inició con dosis de 0.1 mg/kg incrementándose progresivamente hasta alcanzar 1 mg/kg, aplicándose tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes) en forma ambulatoria, la infusión se aplica en 6 a 8 hrs. La anfotericina B se diluye de la siguiente forma; a cada mg de anfotericina B se le adiciona 10 ml de solución glucosada al 5%, y el volumen total de líquidos se emplea desde el inicio (si un paciente pesa 15 kg. el volumen total es de 150 ml. de glucosado al 5%), agregándose 50 a 100 mg de hidrocortisona y 50 a 100 U de heparina por infusión

como dosis estándar.

En los pacientes solamente se presentó incremento de la creatinina al doble de la basal en dos pacientes que posteriormente retorno a la normalidad al suspender el tratamiento, considerándose como nefrotoxicidad moderada<sup>17,18</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentemente encontrados fue la hipokalemia presentándose en 5 de 13 pacientes. La anfotericina B produce lesión de la célula muscular lisa de túbulos y arteriolas, provocando vasoconstricción y defectos de transporte tubular<sup>3</sup>, los niveles de potasio retornaron a lo normal en todos los pacientes posterior a la suspensión transitoria del tratamiento.

La experiencia de 20 años en el manejo de infecciones por coccidioidomicosis en la edad pediátrica nos ha permitido evaluar la toxicidad con anfotericina B, consideramos que en nuestros pacientes la toxicidad renal manifestada por incremento al doble de la basal de creatinina sérica, es baja al presentarse en 2 de 13 pacientes y lo atribuimos a la forma en que administramos la anfotericina B, ya que los factores de riesgo como la dosis acumulada, duración del tratamiento son universales<sup>14</sup>, pudiendo variar el esquema de aplicación, siendo esta toxicidad menor a lo reportado por otros autores como Goldman y col.<sup>18</sup> que refieren más del 40% de toxicidad, y Andrew y col.<sup>17</sup>, que presentan nefrotoxicidad leve a moderada en el 50% y severa en el 8%.

## CONCLUSIONES

- 1.- En nuestro trabajo se confirma lo establecido en otras series, con relación al ligero predominio del sexo masculino.
- 2.- Los casos en el estado, corresponden al la parte baja del Sonoran Desert Life y a la zona norte y litoral pacifico descrita por González Ochoa.
- 3.- En la mayoría de los pacientes coexistió enfermedad pulmonar.
- 4.- El tiempo previo al diagnóstico varía ampliamente y en algunos pacientes hasta de 1 año, indicando que el índice de sospecha médico es bajo y que se requiere capacitación continua al respecto.
- 5.- La disminución de los títulos de fijación de complemento se asoció siempre a mejoría clínico-radiológica.
- 6.- La anfotericina B, continua siendo el tratamiento de elección y la asociación a falla renal fue menor a lo descrito en la literatura.
- 7.- La coccidioidomicosis en Sonora es posiblemente un problema de salud publica, y hacen falta desarrollar estrategias de trabajo que nos ayuden a comprender la magnitud del problema y sobre la base de ello desarrollar estrategias para su control.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Castañón OLR, Aroch CA, y cols. Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país. Rev Fac Med UNAM. 2004; 4: 145-8.
- 2.- Harrison WR, Merbs CF y Lathers CR. Evidence of coccidioidomycosis in the Skeleton of an ancient Arizona Indian. JID.1991; 164: 436-7.
- 3.- Cano MA, Sotelo CN, Contreras SJ. Coccidioidmicosis diseminada con lesión cutánea tipo chancroide. Bol Med Hosp Infant Mex. 2002; 59: 645-50.
- 4.- González BJ. Panorama de la Coccidioidomicosis en Nuevo León de 1978 a 1988. Gac Méd Méx. 1991; 127: 427-32.
- 5.- Stevens DA. Current Concepts: Coccidioidomycosis. N Engl J Med.1995; 332: 1077-82.
- 6.- Hernández M, Sosa LR, Ramos MR. Complejo Cutáneo-ganglionar de la coccidioidomicosis. Bol Med Hosp Infant Mex. 2002; 59: 174-8.
- 7.- Catanzaro A. Pulmonary Coccidioidomycosis. Med Clin North Am.1980; 79: 461-73.
- 8.- Laniado LR, Cárdenas MR, Alvarez CM. Tijuana: zona endémica de infección por Coccidioides immitis. Salud Pública Mex.1991; 33: 235-9.
- 9.- CDC. Update: Coccidioidomicosis in travelers returning from Mexico-Pennsylvania. MMWR. 2000; 49: 1004-6.
- 10.- Definición del caso 1996 (CDC): <http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/coccidioidcurrent.htm>.
- 11.- Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: New aspects of epidemiology and therapy. CID.1993; 16: 349-56.
- 12.- Kafka J, Catanzaro A. Disseminated coccidioidomicosis in children. J pediatr. 1991; 98: 355-61.
- 13.-Cox RA, Baker BS, Stevens D. Specificity of immunoglobulin E in coccidioidomycosis and correlation with Disease Involvement. Infect Immun. 1982; 37: 609-16.
- 14.-Feigin RD, Cherry JD. Text book of pediatrics Infectious Disease. Ed Saunders Company; 1988. P.2314-23.
- 15.- Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN, y cols. Itraconazole Treatment of Coccidioidomycosis. Am J Med. 1990; 89: 282-90.
- 16.- Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, y cols. Comparison of Oral Fluconazole and Itraconazole for Progressive, Nonmeningeal Coccidioidomicosis. Ann Intern Med. 2000; 133: 676-86.
- 17.- Luber AD, Maa L, Lam M, y col. Risk Factor for amphotericin B induced nephrotoxicity. JAC. 1999; 43: 267-71.
- 18.- Goldman RD, Koren G. Amphotericin B nephrotoxicity in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2004; 26: 421-4.