

Tratamiento de Coccidioidomicosis Diseminada Miliar, con Doble Esquema Antifúngico: Presentación de Caso Pediátrico.

Jesús Contreras-Soto*
Manuel Alberto Cano-Rangel**
Roberto Dorame-Castillo***
Olga Castro-Bojórquez****

RESUMEN

Introducción: La Coccidioidomicosis es una micosis profunda causada por un hongo dimórfico del género *Coccidioides spp.*, endémica en algunas áreas entre el sur de Estados Unidos y Argentina, específicamente en los estados del sur de la Unión Americana y los estados norteros de México. Se ha asociado a brotes de lluvias al finalizar el invierno y primavera, seguidos de sequías posteriores con incremento de casos en otoño, asociado a tormentas de arena.

Caso Clínico: Paciente femenina de 5 meses de vida, originaria de la región desértica de Sonora, quien manifestó tos productiva no cianotizante no emetizante, asociada a dificultad respiratoria, síntomas presentes en dos episodios clínicos previos. Durante su internamiento el deterioro clínico fue progresivo, se realizaron radiografías de tórax AP y Lateral, demostrándose opacidad del lóbulo medio e infiltrado miliar. En muestra de cepillado bronquial, se observaron esférulas de *Coccidioides spp.* corroborándose por serología con anticuerpos precipitantes y anticuerpos fijadores de complemento positivos. Se inició tratamiento con desoxicolato de anfotericina B a pesar de lo cual su evolución fue tórpida, por lo que se agregó fluconazol al tratamiento.

Conclusión: Esta infección por Coccidioidomicosis, se comportó como una enfermedad progresiva, estableciéndose tratamiento inicial con desoxicolato de anfotericina B, sin observar mejoría por lo que se asoció tratamiento con fluconazol ante la gravedad del paciente, con ello la respuesta fue adecuada, mostrando buena evolución clínica, radiológica e inmunológica.

Palabras Clave: Coccidioidomicosis, Anfotericina B, Fluconazol.

SUMMARY

Coccidioidomycosis is an infection caused by the soil-inhabiting dimorphic fungus *Coccidioides immitis*. This illness is endemic to certain regions from North America to Argentina. The endemic areas in the United States include southern states and the regions of Mexico that border with them. It's been associated to the rain at the end of

* Pediatra Director Médico del HIES.

** Pediatra Jefe Servicio de Infectología HIES.

*** Pediatra Adscrito al Servicio de Infectología HIES.

**** Residente de Tercer Año de Pediatría.

Sobretiros: Dr. Jesús Contreras Soto, Reforma 355 Norte, Hermosillo, Sonora.

winter and spring, followed by droughts, with cases increased in autumn, associated with eddies and sand storms.

Case Report: An 1-year-old white female from de Sonora desert region, that comes to the hospital with productive cough and mild respiratory distress; she had two similar episodes in the past. She got worse during her hospitalization, x-ray images showed opacity of the middle lobe and miliar infiltrate. We found *C. immitis* spherules in endobronchial brush sample besides coccidioidal immunoglobulin M (IgM) and complement fixation (CF). Antifungal therapy was initiated with amphotericin B desoxicolate in spite of wich she had no improvement, for that reason we added fluconazole.

Conclusion: In this case Coccidioidomycosis presented like a progressive pulmonary disease without response to initial amphotericin B desoxicolate treatment, in view of this we added fluconazole observing significant clinical, radiographic, and laboratory test improvement.

INTRODUCCIÓN

La Coccidioidomicosis es una infección causada por un hongo del género *Coccidioides spp.*, es conocida también como Fiebre del Valle ó Reumatismo del Desierto^{1,2}. Este hongo se encuentra geográficamente localizada desde California hasta Argentina, específicamente en el suroeste de Estados Unidos de Norteamérica (USA), la región fronteriza del norte de México y algunas zonas limitadas de América Central y Sudamérica^{3,4,5}. Se han asociado reportes de brotes epidémicos de Coccidioidomicosis en años que presentan lluvias abundantes al finalizar invierno y principio de primavera, seguidas de sequías, incrementándose el numero de casos en otoño, relacionándose además con desastres naturales como los terremotos, tormentas arena, y entre trabajadores de sitios arqueológicos^{4,6}.

La primera descripción fue hecha en Argentina por Alejandro Posadas y R. Wernicke a finales del siglo XVIII^{1,2}, en Sonora el primer caso autóctono fue descrito por Gastón Madrid¹ en 1948.

En nuestro país existen pocos reportes de Coccidioidomicosis y el conocimiento es mínimo sobre esta patología. La mayoría de las publicaciones abordan la presentación pulmonar, particularmente en adultos, pero escasamente se ha descrito sobre esta enfermedad en pediatría, existen publicaciones que abordan pacientes pediátricos en un estudio predominantemente de adultos⁸. Este reporte informa sobre las características de un paciente lactante menor con coccidioidomicosis miliar, que dada su gravedad se utilizo terapia antifúngica combinada con desoxicolato de anfotericina B y fluconazol con excelentes resultados.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 1 año de vida, originaria y residente del Sásabe, Sonora, zona desértica del norte de Sonora.

Inicia a los 5 meses de vida con tos productiva disneizante, no cianozante ni emetizante, a la que se agrega dificultad para respirar, es tratada en 2 ocasiones por ese motivo antes del ingreso.

Al ingreso con edad de 5 meses, Peso; 7,900 kg. FR: 60 X', FC; 132 x', Temp: 37.6°C, presentando tos flemosa, de las mismas características, polipnea y datos de dificultad respiratoria leve.

EF: Se encuentra activa reactiva, con buena coloración de tegumentos, cuello sin adenopatías, tórax con polipnea, presencia de tiraje intercostal leve bajo, a la auscultación con estertores crepitantes bilaterales generalizados, acompañados de sibilancia de predominio espiratorio y espiración prolongada. Abdomen globoso, sin palpase crecimiento de hígado y bazo. Genitales normales y extremidades con buena movilidad y el llenado capilar inmediato.

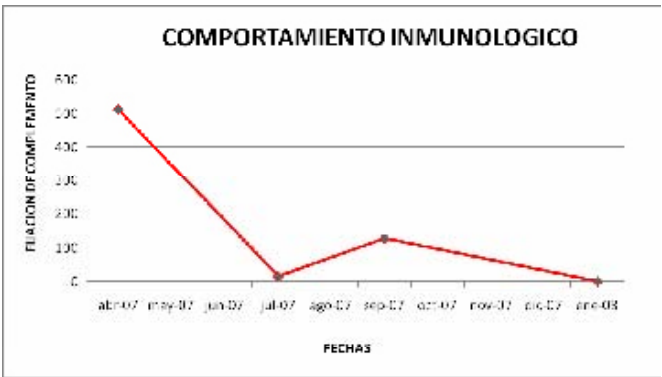
Se tomaron muestras para hemograma completo, procalcitonina, intradermorreacción a coccidioidina (IDRC), cepillado bronquial, y radiografía AP y lateral de tórax.

En los resultados muestran IDRC negativa, en la citología de cepillado bronquial se identificaron esférulas para *coccidioides spp.*, y las pruebas serológicas muestran positividad para anticuerpos IgM y los fijadores de complemento (FC) con títulos de 1:521, en la Figura 1 se resumen la evolución de los anticuerpos séricos, y el Cuadro 1, los principales hallazgos de laboratorio.

En la radiografía AP de tórax la imagen mostraba infiltrado retículo granular fino diseminado bilateral que semeja los granos de mijo característicos de la diseminación miliar, y las mismas características se presentan en la radiografía lateral derecha, que además se observa opacificación en triangulo invertido típico de afección del lóbulo medio (Figuras 2 y 3).

Se inició tratamiento con desoxicolato de anfotericina B, la cual fue administrada intravenosa a dosis de 1 mg/kg/día cada tercer día mostrando una evolución irregular por lo que se decidió asociar al tratamiento fluconazol. La dosis acumulada de anfotericina B fue de

386 mg, con una dosis 42 mg/ Kg, durante un tiempo de 4 meses. El fluconazol se administro diariamente por 8 meses a dosis de 7 mg/kg/día en una dosis. La evolución clínica y radiológica del la paciente fue hacia la mejoría, desapareciendo los infiltrados pulmonares, con disminución progresiva de los títulos de anticuerpos hasta ser negativos. Las condiciones actuales de la paciente a 1 año del diagnóstico son satisfactorias ya que se encuentra asintomática.



Figural.- Muestra la evolución de los anticuerpos séricos del inicio al final del tratamiento.

Cuadro 1					
	13/04/07	14/04/07	23/04/07	04/05/07	02/10/07
Leucocitos mm ³	28.4		26.39		
Hemoglobina gr/dl	12.9		4.51		
Hematocrito %	41.1		38.1		
Plaquetas mmc	684		385		
Linfocitos %	26		24		
Neutrófilos %	70		67		
Eosinófilos %	3		3		
Monocitos %	1		6		
VSG mm	7		10		
PCT ng/mL	<0.5		0.15		<0.5
Na Meq/L	141	147			134
K Meq/L	7.3	5.3			4.7
Cl Meq/L	109	116			97.3
Urea mg/dL					24
Creatinina mg/dL					0.2
TGO U/L					30
TGP U/L					17
VIH (elisa)			Negativo		
IgE mg/dL			50		
EGO				Laucos de 4 a 8/c	

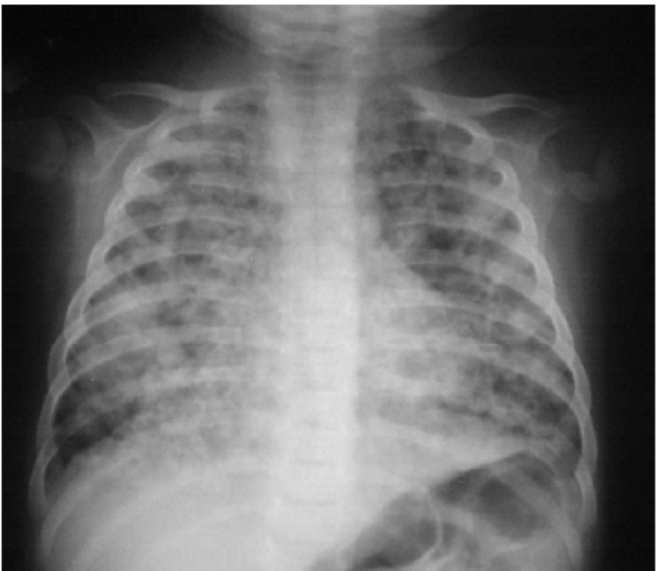


Figura 2.- Radiografía de tórax muestra infiltrado reticulo granular fino, como el descrito de granos de mijo de diseminación miliar.

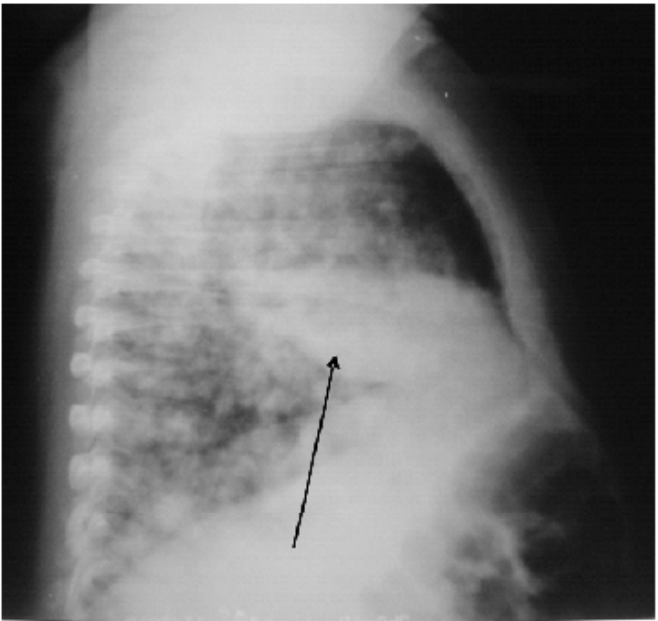


Figura 3.- En la Radiografía lateral de tórax, muestra el infiltrado miliar y la imagen de triangulo invertido de afección del lóbulo medio.

DISCUSIÓN

Coccidioidomicosis es una micosis localizada al hemisferio occidental, causada por dos especies casi idénticas, *Coccidioides immitis*, conferida exclusivamente al área de California y *Coccidioides posadasii* referida como no californiana⁹. Nuestro paciente es originario y residente del Sásabe ubicado en la zona norte del estado de Sonora, por lo que la especie involucrada corresponde

probablemente *C posadasii*. La ruta de entrada del hongo al organismo es por dos vías; (1) cutánea poco común y (2) pulmonar, siendo esta la principal vía al inhalar la forma infectante, por lo que algunos investigadores¹⁰, han asociado brotes de infección con tolvaneras y tormentas de polvo, situaciones comunes en el área de residencia de la paciente.

La diseminación es un evento poco frecuente, las cifras varían de 0.5 a 5% de infecciones^{11,12,13}, aunque Catanzaro¹⁴ refiere que la diseminación es menos frecuente en niños comparados con el adulto, sin embargo en el presente caso clínico la paciente inicio a los 5 meses de vida y presento una infección pulmonar progresiva con presentación miliar, infiriéndose esta como diseminación linfohematológica.

El hemograma muestra VSG normal, y la cuenta de eosinófilos normal, contrastando con lo referido por Saubolle¹⁰, quien refiere que estos pacientes cursan con VSG aumentada y algunos pacientes con esoinofilia y que esta puede ser de alta sospecha de diseminación.

Existe evidencia que la inmunidad mediada por células es crítica para las defensas del huésped, típicamente los pacientes con enfermedad primaria sintomática manifiestan una fuerte actividad contra antígenos de *Coccidioides spp.*, en contraste los pacientes con enfermedad progresiva y diseminada tienen disminución de la función inmune celular¹⁵, como el presente caso, donde la respuesta a la IDRC fue negativa, infiriendo con ello disminución de la función inmune, esta solo es para antígenos coccidioidales, permaneciendo intacta para antígenos no coccidioidales. Por otra parte Cox y cols¹⁵, señalan que la presencia de IgE en sangre elevada puede ser asociada a severidad de la infección, sin embargo los niveles de IgE de de nuestro paciente son normales, a pesar de presentar una enfermedad diseminada.

Mediciones de anticuerpos muestran títulos elevados de 1:512, se correlacionan con enfermedad diseminada, como lo establece Pappagianis y Einstein^{11,16,17}, quienes señalan que títulos superiores 1:128 sugieren diseminación. El diagnóstico serológico fue corroborado mediante la identificación de esférulas de *Coccidioides spp.*, obtenidos por broncoscopia y cepillado bronquial, morfológicamente las esférulas tienen pared delgada y se identifican por su gran tamaño (10 a 80 µm), y son

definitivas para establecer el diagnóstico^{10,18,19}.

En uno de los escasos estudios de presentación de casos pediátricos¹⁴, la descripción de imágenes radiológicas de pacientes con Coccidioidomicosis diseminada, no reportan la forma miliar, como en este caso, ya que la más común es ensanchamiento parahiliar. Además en la radiografía lateral de tórax se aprecia neumonía del lóbulo medio, secundaria a crecimientos gan-glionares peribronquiales que si corresponden a lo descrito en pacientes pediátricos.

La anfotericina B es el tratamiento de elección¹⁷, sin embargo la toxicidad de la droga nos obliga buscar alternativas terapéuticas. La nefrotóxicidad de esta droga se relaciona con la dosis administrada diariamente así como la dosis acumulada^{20,21}. Los mecanismos por medio del cual anfotericina B causa daño son: (1) el vehículo por el cual anfotericina B es administrada (desoxicolato) se ha asociado con más de 40% de los efectos tóxicos, postulándose que este medicamento causa isquemia reduciendo el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular por incremento en la resistencia vascular, esta tubulopatía provoca falta de habilidad para concentrar la orina, anormalidades electrolíticas como hipokalemia y pérdida de sodio y magnesio, y (2) la interacción de anfotericina B con el ergosterol de la membrana celular, incrementa la permeabilidad de esta resultando pérdida de potasio y otros elementos celulares²⁰. El caso que hoy nos ocupa presentó únicamente hipokalemia que remitió con tratamiento médico y suspensión temporal del medicamento, no se observaron incrementos en la creatinina con relación a la basal (al inicio del tratamiento), que son datos de laboratorio que sugiere lesión renal². En nuestro paciente por la gravedad, asociamos un azol (fluconazol) al tratamiento con Anfotericina B, con muy buena respuesta, sin embargo nosotros no podemos asegurar que dicha mejoría se deba a la combinación de antifúngicos ya que estos solo son reportados en forma anecdótica^{11,13}.

El éxito del tratamiento en este caso en especial fue evaluado por mejoría clínica y radiológica y disminución de los títulos de anticuerpos hasta retornar a la normalidad.

REFERENCIAS

- 1.- Cano-Rangel MA, Sotelo-Cruz N, Contreras-Soto J. Coccidioidomicosis diseminada con lesión cutánea tipo chancroide. Bol Med Hosp Infant Mex 2002; 40: 645-50.
- 2.- Cano-Rangel MA, Dorame-Castillo R, Gomez-Rivera N, Contreras-Soto J. Coccidioidomicosis diseminada con afección de Nódulos Linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004). Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2006; 23: 10-4.

- 3.- Catanzaro A. Coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 123-8.
- 4.- Stevens DA. Current Concepts: Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995; 16: 1077-82.
- 5.- Pappagianis D. Marked Increase in Cases of Coccidioidomycosis in California. *Clin infect Dis* 1991; 19(suppl 1): D14-18.
- 6.- Hernández M, Sosa-López R, Ramos-Martínez E. Complejo cutáneo-ganglionar de la coccidioidomycosis. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2002; 59: 174-8.
- 7.- Petersen L, Marshall S, Barton-Dickson C, Rana H, et al. Coccidioidomycosis among Workers at an Archeological Site, Northeastern Utah. *Emerg Infect Dis* 2004; 4: 637-42.
- 8.- Torres NM, Garza GS, Cerda FR, Necedal RF, Calderón GA. Coccidioidomycosis osteoarticular: estudio clínico-patológico de una serie de 36 pacientes mexicanos. *Rev Invest Clin* 2006; 3: 211-6.
- 9.- Hector RF, Laniado LR. Coccidioidomycosis. A fungal disease of de americas. *PLoS Med* 2005; 2: 15-7.
- 10.- Saabouille MA, McKellar P, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostics aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 26-30.
- 11.- Laniado L. Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006; 4: 301-8.
- 12.- Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: A Reemerging Infectious Disease. *Emergin Infectious Disease* 19962: 192-9.
- 13.- Suresh A, Dominguez D , Sotelo E. Use of Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Disseminated coccidioidomycosis. *J Natl Med Assoc.* 2003; 10: 982-5.
- 14.- Kafka JA, Catanzaro A. Disseminated coccidioidomycosis in children. *J pediatri* 1981; 98: 355-61.
- 15.- Cox R, Baker B, Stevens D. Specificity of Immunoglobulin E in Coccidioidomycosis and Correlation with Disease Involvement. *Infect Immun* 1982; 37: 609-16.
- 16.- Papagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbol Rev* 1990; 3: 247-68.
- 17.- Einstein HE, Johnson. Coccidioidomycosis: new Aspects of Epidemiology and therapy. *Clin Infec Dis* 1993; 16: 349-56.
- 18.- DiCaudo DJ, Coccidioidomycosis: A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 929-42.
- 19.- Kappel ST, Jashin J, Hillman JD, Kenneth GL. Histopathologic Findings of Disseminated Coccidioidomycosis with Hyphae. *Arch Dermatol* 2007; 143: 548-9.
- 20.- Goldman RD, Koren G. Amphotericin B Nephrotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 7: 421-4.
- 21.- Lubner AD, Maa L, Lam M, Guglielmo J. Risk factor for amphotericin B-induced nephrotoxicity, *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 267-71.