

Coccidioidomicosis Pulmonar en un Neonato. Reporte de un Caso.

Francisco Fajardo-Ochoa*
María Remedios Olivas-Peñuñuri**
Juan Domingo Castillo-Aldaco***

RESUMEN

Introducción: Coccidioides immitis es un hongo dimorfo que vive en el suelo, comúnmente causa una leve y auto limitada enfermedad respiratoria en niños y adultos dentro de las zonas endémicas del Suroeste de los Estados Unidos y norte de México. La enfermedad se reporta raramente en neonatos e infantes y cuando ocurre a estas edades la enfermedad es devastadora y frecuentemente letal.

Caso Clínico: Se reporta el caso de un neonato de 20 días de vida que presenta un síndrome febril, dificultad respiratoria e irritabilidad. Rápidamente tiene una evolución tórpida, progresión de la dificultad respiratoria, fiebre alta, intermitente y de difícil control. Radiografías de tórax con infiltrado difuso cotonoso bilateral que progresan a zonas de consolidación. Sin respuesta al tratamiento de diversos antimicrobianos y antifímicos. Falleció por choque séptico y la autopsia reveló infección pulmonar y ganglionar por Coccidioides spp con diseminación al hígado, bazo, páncreas y medula ósea.

Conclusión: La coccidioidomicosis pulmonar neonatal es un evento raro. La aspiración de artrosporas de C. immitis durante el parto es la forma más probable de adquisición del agente sin descartarse la adquisición ambiental por exposición al polvo. Este diagnóstico debe considerarse en neonatos con infiltrado nodular bilateral extenso.

Palabras Clave: Coccidioidomicosis pulmonar, neonato, recién nacido, síndrome febril.

SUMMARY

Introduction: Coccidioides immitis is a dimorphic soil fungus that commonly causes a mild, self-limited respiratory illness in children and adults within the endemic area of the southwestern United States and northern Mexico. The disease is rarely reported in neonates and infants. When it does occur in this age group, the disease is devastating and frequently lethal.

Case Report: We report a case history of an infant 20 days old having a febrile syndrome, respiratory distress and irritability. Quickly have a torpid evolution, progressive respiratory distress, intermittent high fever and difficult to control it. Chest radiographs demonstrating diffuse, coarse, nodular infiltrates and dense consolidation areas throughout both lungs. No response to treatment of various antimicrobial agents and anti-tuberculosis drugs. Died of septic shock,

* Pediatra. Maestro en Educación, Profesor adjunto del curso de Neonatología de la UNAM. Miembro de la Academia Mexicana de Pediatría.

** Doctora en Educación. Maestra en Ciencias y Jefa del Departamento de Enfermería de la UNISON.

*** Patólogo. Médico Adscrito al Servicio de Patología del HIES.

Correspondencia: Dr. Francisco Fajardo Ochoa. www.hies.gob.mx / ffajardoo11@gmail.com Servicio de Neonatología, Hospital Infantil del Estado de Sonora. Reforma 355 Norte, Col. Ley 57, CP 83100. Tel/Fax (662) 289-0600, Hermosillo, Sonora. México.

the autopsy revealed pulmonary and lymphatic nodes infection with *Coccidioides* spp and spread to the liver, spleen, pancreas and bone marrow.

Conclusion: Neonatal pulmonary coccidioidomycosis is a rare event. Aspiration of arthrospores of *C. immitis* during childbirth is the most likely way to acquire the agent without discarding the possibility of acquisition by environmental exposure to dust. This diagnosis should be considered in infants with extensive bilateral nodular infiltrate.

Key Words: Pulmonary coccidioidomycosis, neonates, newborn, febrile syndrome.

Introducción

La coccidioidomycosis, también conocida como fiebre del Valle de San Joaquín, es una infección causada por la inhalación de las esporas de *Coccidioides* spp. Este hongo habita en el suelo y es endémico de las regiones áridas de México, Centro y Sudamérica y Suroeste de los Estados Unidos de Norteamérica. Es un hongo ascomiceto, dimorfo. *Coccidioides* spp tiene dos especies: *C. immitis* confinada al sur de California y probablemente región fronteriza con Tijuana Baja California, y *C. posadasii*, fuera de esa área; ambas tienen fenotipo idéntico pero algunas diferencias genotípicas, que no parecen diferir en sus manifestaciones clínicas ni en su respuesta al tratamiento¹.

Los pacientes sintomáticos típicamente experimentan una enfermedad auto-limitada similar a la influenza, pero algunos desarrollan una enfermedad pulmonar severa o crónica y menos del 1% de los pacientes experimentan una enfermedad diseminada².

La enfermedad raramente es reportada en neonatos e infantes y cuando ocurre en este grupo de edad, la enfermedad es devastadora y frecuentemente letal.

La situación actual de la coccidioidomycosis ha ido incrementándose a lo largo del tiempo. La situación actual de la coccidioidomycosis en México no se conoce del todo, pero existe evidencia de un incremento de la incidencia en zonas endémicas de los Estados Unidos de Norteamérica (Arizona, California, Nevada, Nuevo México y Utah) de 5.3 casos en 1998 a 42.6 casos en 2011 por cada 100,000 habitantes respectivamente³.

Presentación del Caso Clínico.

Masculino de 20 días de vida, que ingreso al servicio de Neonatología del HIES, procedente del servicio de Urgencias Pediátricas (UP) con el diagnóstico de sospecha de Sepsis Tardía.

Madre de 35 años, originaria y residente de la ciudad de Hermosillo, Sonora, nivel educativo secundaria, trabaja como mesera y con antecedente de consumo de alcohol, tabaco y cocaína durante los primeros meses del embarazo, acudió a control médico prenatal en ocho ocasiones, recibiendo suplemento de hemáticos, un US obstétrico normal y cursando con una infección de vías

urinarias al final del embarazo.

Producto del tercer embarazo, nació por parto eutócico vaginal en medio hospitalario, sin problemas al nacimiento, con calificación de Apgar de 9-9 y con peso de 3500 gr, egresado junto con la madre 12 horas después del nacimiento y alimentado al seno materno.

010809 (23:30). Acudió a UP del hospital por presentar fiebre, T-38°C, irritabilidad y quejido respiratorio durante la alimentación. A la exploración física (EF) solo se detectó leve ictericia, los exámenes de laboratorio reportaron la Procalcitonina (PCT) cuantitativa en 0.56 ng/mL (VN 0.00-0.50ng/mL) por lo que se decide su ingreso al servicio de Neonatología por sospecha de Sepsis Tardía.

020809 (05:00). Al ingreso a Neonatología no presenta problema respiratorio. El tratamiento inicial consistió en Ampicilina, Amikacina, Paracetamol y alimentación al seno materno. Por la tarde presenta fiebre de 38°C y un vomito postprandial con broncoaspiración de contenido gástrico y paro cardiorrespiratorio (PCR) que amerito maniobras de reanimación avanzada, intubación endotraqueal y administración de Adrenalina endovenosa con recuperación del PCR. Se transfiere a la UCIN para continuar soporte respiratorio con ventilación mecánica asistida (VMA), administración de Dopamina, Dobutamina y soluciones glucoelectrolíticas endovenosas. Las condiciones clínicas se mantienen estables.

030809 (1er día). Aun en la UCIN con soporte respiratorio con VMA, mantiene estabilidad hemodinámica por lo que se suspenden la Dopamina y Dobutamina. Se reporta solo dificultad respiratoria leve, campos pulmonares con estertores crepitantes e hígado palpable a 2 cm por debajo del borde costal. Por la noche se programa su extubación la cual es bien tolerada.

040809 (2° día). Es egresado de la UCIN. Tiene rudeza respiratoria, hipoventilación apical izquierda, cianosis leve pero con gasometrías normales. La Rx de tórax de control muestra una atelectasia apical izquierda. Tolerla la alimentación. La biometría hemática (BHC) con leucocitosis y neutrofilia. Por sospecha de reflujo gastroesofágico (RGE) se solicita una serie esófago-gastro-duodenal (SEGD).

050809 al 080809 (3° al 6° día). Mantiene condiciones clínicas estables, tolera la alimentación, se mantiene esquema antimicrobiano con Ampicilina y

Amikacina. Se reporta la SEGD con RGE hasta el tercio medio del esófago. Se inicia con tratamiento anti reflujo.

090809 al 180809 (7° al 16° día). Presenta picos febriles diarios e intermitentes de 38°C a 39°C de difícil control, dificultad respiratoria de intensidad variable (aleteo nasal, polipnea, tiraje intercostal), la Rx de tórax continua mostrando infiltrado micronodular bilateral por lo que se cambian los antimicrobianos a Cefepime y Vancomicina, aun así no tiene una respuesta favorable. Hay incremento de la PCR a 35.8 mg/L (VN 0.00-5.00). Los hemocultivos son negativos.

190809 al 240809 (17° al 22° día). Evolución tórpid, aun con picos febriles de 38°C a 39°C, de difícil control, se mantiene con dificultad respiratoria intermitente, las Rx de tórax aun muestran incremento del infiltrado micronodular cotonoso y ahora con focos de consolidación (Figura 1). Se interconsulta al servicio de Neumología y se considera la posibilidad de una neumonía de origen granulomatoso (TBP congénita), se solicitan reacciones dérmicas de PPD y Cocci a la madre e hijo, así como TORCH y aglutininas frías. Por incremento de la dificultad respiratoria, presencia de cianosis e hipoxemia se transfiere a la UCIN.

250809 al 290809 (23° al 27° día). Aun con mala respuesta a los antimicrobianos, persiste la fiebre elevada y de difícil control de 38°C a 39°C, se modifican nuevamente los antimicrobianos, ahora con Vancomicina, Meropenem y Claritromicina. La Rx de tórax sin cambios y aun con infiltrado cotonoso y micronodular difuso. Ante la sospecha de TBP se inician antifímicos (Isoniacida, Piracinamida, Rifampicina y Etambutol). El reporte de las Aglutininas frías es de 1:16 (negativas), DHL 1896 U/L (VN 240-480), hay incremento de la PCT a 3.49 ng/mL. La

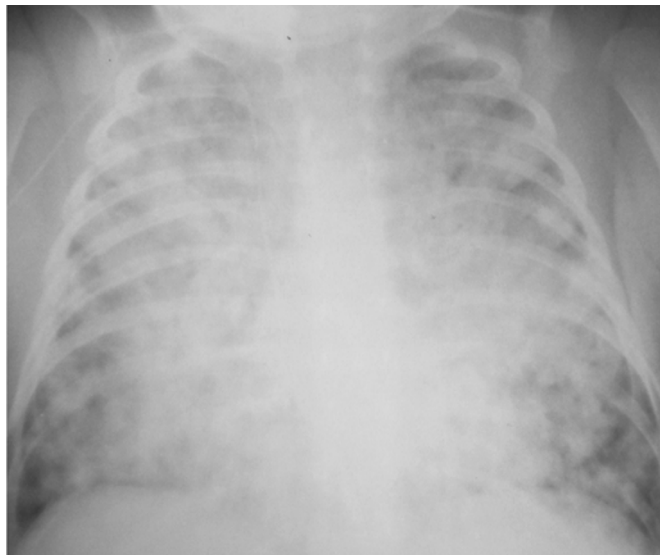


Figura 1.- Rx de tórax que muestra el severo infiltrado nodular, difuso y con zonas de condensación basal bilateral.

Rx de tórax de la madre fue normal y las intradermorreacciones PPD y Cocci de la madre e hijo fueron negativas, la prueba de reacción en cadena de polimerasa para *M. tuberculosis* en jugo gástrico fue negativa.

300809 al 010909 (28° al 30° día). Presenta deterioro en sus condiciones clínicas, fiebre elevada y persistente de hasta 40°C, hay incremento de la dificultad respiratoria, el Silverman es de 4-5, tiene piel marmórea, pálida, cianosis, taquicardia, baja en la SatOx (60-70%), hipotensión arterial, hepatomegalia y esplenomegalia de 5 cm. Alteraciones en las pruebas de laboratorio con elevación de la PCT a 20.49 ng/mL, leucocitosis de 20,400 con neutrofilia, disfunción hepática TGO 697 u/L, TGP 98 u/L, DHL 5435 u/L, gasométricamente con acidosis respiratoria e hipoxemia severas. Se considera una sepsis severa y choque. Se realiza nuevamente intubación ET, soporte respiratorio con VMA. Requiere cargas de líquidos IV, soporte inotrópico y vasopresor con Dopamina, Dobutamina, Adrenalina y Sildenafil por sospecha de Hipertensión arterial pulmonar.

020909 (31° día). Presenta PCR irreversible. Se considera choque mixto, séptico y cardiogénico, hipertensión pulmonar, disfunción orgánica múltiple y neumonía atípica. Se solicitó autopsia.

021209. La autopsia revelo: Coccidioidomicosis pulmonar y ganglionar con diseminación en hígado, bazo, páncreas y medula ósea (Figuras 3,4,5,6).

Discusión

La coccidioidomicosis es una infección fúngica, que casi siempre se adquiere del medioambiente y que puede afectar muchas especies de mamíferos, entre ellas el hombre y algunos reptiles. El hongo es endémico en

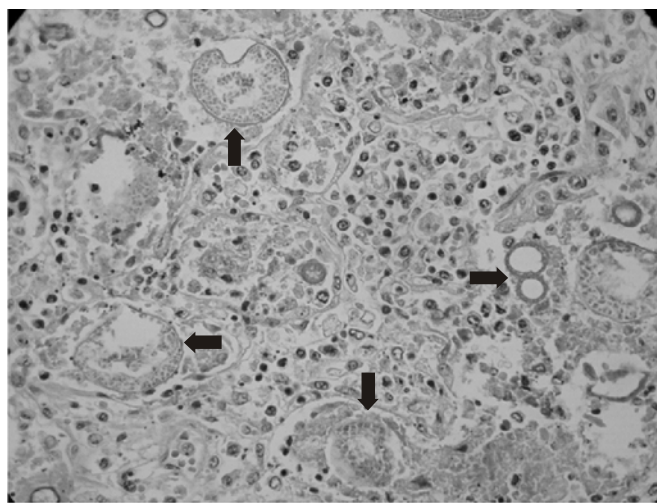


Figura 3.- Imagen microscópica del pulmón que muestra las esferulas con endosporas.

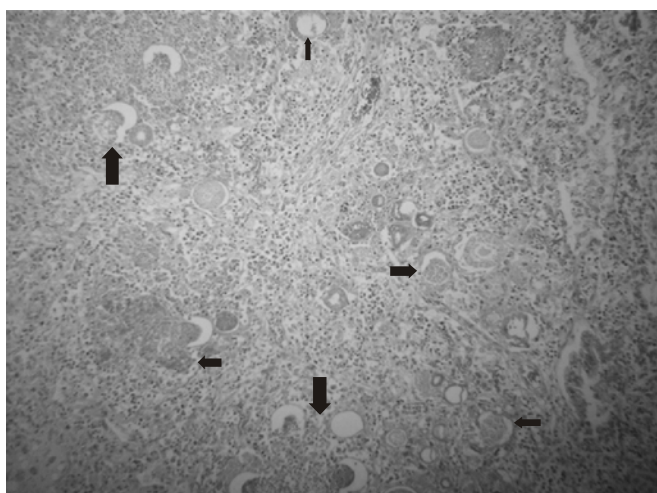


Figura 4.- Imagen microscópica que muestra las esferulas con endosporas en el hígado

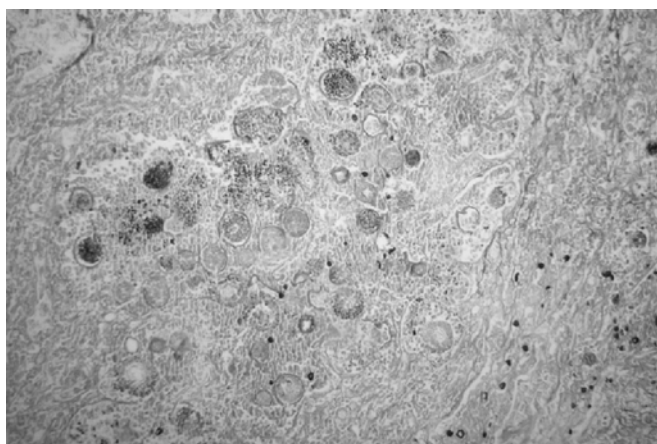


Figura 5.- Imagen microscópica que muestra las esferulas liberando gran cantidad de endosporas.

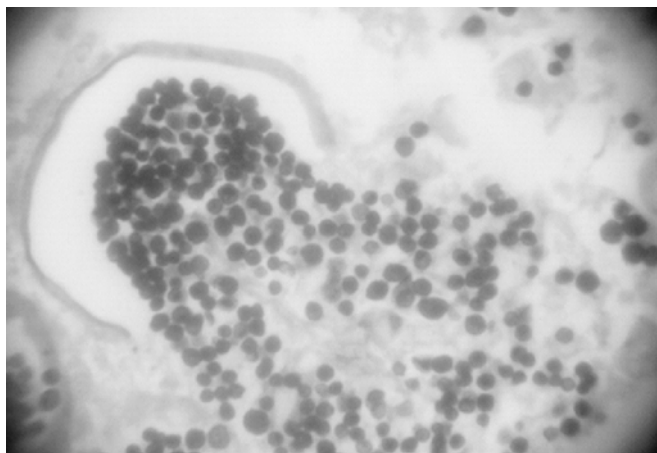


Figura 6.- Imagen microscópica de una esferula liberando grandes cantidades de endosporas.

suelos de la región suroeste de Estados Unidos (EU), México y algunas partes de Centroamérica y América del

Sur. Su distribución es irregular pero, en ciertas zonas hasta el 70% de la población humana se ha visto infectada.

La coccidioidomicosis es causada por hongos dimórficos, transmitidos por el suelo, ascomicetos *Coccidioides immitis* y *C. posadasii* (anteriormente conocidos como poblaciones “California” y “no California” de *C. immitis*). Los *C. immitis* y los *C. posadasii* difieren en algunas características como la tolerancia al calor y a la sal, sin embargo, no se han observado diferencias en la patogenicidad.

La distribución de estos organismos es irregular. Son endémicos en el suroeste de los EU, que incluye Arizona (donde la incidencia en humanos es particularmente alta), Nuevo México, Texas, Nevada, New Mexico, Utah y las regiones centro y sur de California, especialmente el Valle de San Joaquín. El área endémica se extiende a México y países como Argentina, Brasil, Colombia, Guatemala, Honduras, Paraguay y Venezuela.

El *C. immitis* parece estar restringido a California, pero podría existir en ciertas áreas adyacentes de Baja California (México) y Arizona. *C. posadasii* se encuentra en las demás regiones⁴.

Publicaciones recientes reportan un incremento sustancial en la incidencia de casos reportados de Coccidioidomicosis en las áreas de los EU donde es endémica (Arizona, California, Nevada, New Mexico y Utah), desde un 5.3 por 100,000 habitantes en 1998 a un 42.6 por 100,000 habitantes en el 2011. Durante el periodo de 1998 a 2011 un total de 111,717 casos de coccidioidomicosis fueron reportados al CDC (Centers for disease control and prevention) de 28 estados y el Distrito de Columbia: 66% de Arizona, 31% de California, 1% de otros estados endémicos y menos del 1% de estados no endémicos. El número de casos incremento de 2265 en 1998 (5.3 x 100,000 hab.) a 8806 en 2006 (18.0 x 100,000 hab.), hubo un descenso en 2007 y 2008 previo a un incremento en 2009 de 12868 (25.3 x 100,000 hab.), el cual continuo en 2010 y 2011 a 22401 (42.6 x 100,000 hab.)⁵.

La situación epidemiológica actual de la coccidioidomicosis en México se desconoce. Existen escasos estudios epidemiológicos recientes sobre prevalencia de esta infección. Estos estudios presentan tasas elevadas de prevalencia y orientan a un incremento de los casos con la misma tendencia que en los EU, aunque estos estudios no se han realizado desde 1960. Se estiman anualmente en México 1500 casos de coccidioidomicosis primaria y 15 casos de enfermedad diseminada. Esta estimación está basada en la situación epidemiológica previa a 1994. Desde el año de 1995, no se cuentan con registros de la incidencia de la coccidioidomicosis en México, ya que dicha infección fue excluida del informe para el registro epidemiológico nacional. No obstante, se presume que la situación actual de la enfermedad puede

haber seguido un desarrollo parecido a los EU donde las altas tasas de prevalencia e incidencia se dispararon en la década de los noventa. De acuerdo a la Secretaría de Salud, la tasa de incidencia de la coccidioidomicosis en México entre 1988 y 1994 fue de 0.5 a 1.3 x 100,000 habitantes, siendo para Nuevo León de 2.6, Tamaulipas 2.1, Chihuahua 1.8, Baja California 1.2 y Sonora 0.7 x 100,000 habitantes respectivamente. Los grupos de edad más afectados fueron los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 45 años⁶.

El espectro de la enfermedad debido a *Coccidioides* spp es muy amplio y depende de las defensas del huésped, del tamaño del inóculo y, posiblemente, de factores específicos de la virulencia o de la resistencia del microorganismo.

Cerca del 60% de las infecciones tienen pocos o ningún síntoma respiratorio; 40% restante se presentan en forma sintomática y frecuentemente como un síndrome pulmonar subagudo de alivio espontáneo. Varias semanas o meses después desaparece el problema pulmonar, a menudo sin tratamiento. La enfermedad aguda o subaguda se presenta como una simple infección de vías respiratorias superiores o puede ser una neumonía adquirida en la comunidad que se confunde con una neumonía de origen bacteriano. La única demostración de infección es la conversión de la prueba cutánea con coccidioidina o esferulina.

La coccidioidomicosis extrapulmonar excepcionalmente carece de foco primario pulmonar, como en los casos infrecuentes de inoculación percutánea. Los sitios extra pulmonares afectados más comunes son las meninges, los huesos, las articulaciones, la piel y los tejidos blandos. En México la forma clínica más frecuente es la pulmonar. Hay pocos casos informados con diseminación a la piel, huesos o meninges. La mayor parte de los registros son en pacientes pediátricos.

El diagnóstico confiable de coccidioidomicosis se basa en que el médico sospeche la enfermedad; de ello dependerá el tipo de pruebas o análisis que se empleen en el estudio del paciente. Los estudios rutinarios de laboratorio solo muestran una velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada y eosinofilia. Los hallazgos en las radiografías de tórax o en las imágenes de resonancia magnética o tomográficas no confirman el diagnóstico. Las pruebas serológicas son importantes para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, la IgM contra coccidioides se detecta en 75% de los pacientes en la primo infección, mientras que la IgG suele aparecer después. Títulos superiores a 1:32 indican enfermedad diseminada. El seguimiento de los pacientes se hace con mediciones de IgG para valorar la respuesta al tratamiento. El diagnóstico definitivo se basa en la identificación del hongo mediante cultivo, muestras de tejidos o fluidos.

Las opciones de tratamiento varían desde la observación a medicamentos antifúngicos, según la gravedad de la enfermedad y los factores de riesgo de diseminación. Se pueden utilizar azoles como el fluconazol, el itraconazol y el ketoconazol, así como la anfotericina B. El tratamiento puede no ser necesario para pacientes con coccidioidomicosis primaria, ya que la mayoría de los casos se resuelven por sí solos y los medicamentos antifúngicos pueden tener efectos secundarios. Ocasionalmente se requiere la escisión quirúrgica^{1,7}.

La coccidioidomicosis pulmonar neonatal es una enfermedad extremadamente rara, con escasos casos reportados en la literatura médica. Es una enfermedad mortal; los sobrevivientes son escasos. El principal problema que puede ocurrir en esta enfermedad, es el significativo retardo en el diagnóstico y con la mayoría de los casos siendo diagnosticados solo en la autopsia. Hay fuerte evidencia que sugiere que la coccidioidomicosis neonatal se adquiere de la aspiración transplacentaria de una decidua infectada o la inhalación posterior al parto de artrosporas al interior del pulmón más que por diseminación trasplacentaria al organismo del feto. Subsecuentemente, las esferulas pueden tener acceso a los linfáticos condicionando una diseminación de la enfermedad a los nódulos linfáticos hiliares y mediastinales (Figura 2). También puede haber erosión del proceso inflamatorio sobre los bronquios adyacentes con diseminación endobronquial de la infección y el desarrollo de neumonías bilaterales difusas.

La infección inicial en el pulmón de estos infantes resulta en un área localizada de consolidación. Sin embargo, esta área de neumonía puede no ser contenida adecuadamente ya que los mecanismos de defensa del huésped son aun inmaduros.

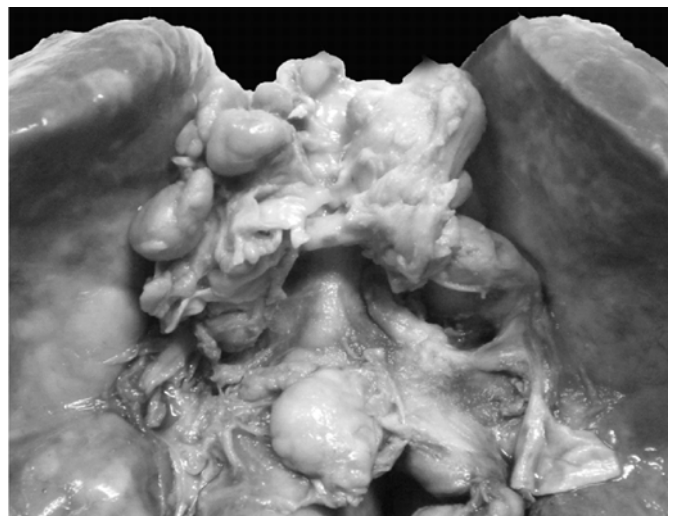


Figura 2.- Imagen macroscópica del mediastino mostrando la gran adenopatía hilar.

En el neonato e infante, por lo tanto la rápida diseminación de la infección al resto de los pulmones puede ser en corto tiempo. Lo anterior suele hacerse evidente en los estudios radiológicos de tórax seriados, donde inicialmente suele apreciarse una zona focal de consolidación y posteriormente infiltrados nodulares difusos a través de ambos pulmones y que sustentan la diseminación endobronquial de la neumonía. Eventualmente, puede haber diseminación hematogena del *C. immitis* a todo el cuerpo.

Dado que los infiltrados difusos y nodulares descritos en los estudios radiológicos de tórax no son específicos de coccidioidomicosis y también suelen aparecer en tuberculosis congénita y en neumonías de etiología viral o bacteriana, debe realizarse un cuidadoso diagnóstico diferencial^{8,9,10}.

Conclusión

La coccidioidomicosis no es considerada una enfermedad infecciosa que deba notificarse obligatoriamente, por lo que actualmente no se conoce su

prevalencia en los estados considerados como zonas endémicas y mucho menos en aquellas regiones de nuestro país que no comparten condiciones ecológicas iguales o muy similares a las que existen en el norte de nuestro territorio.

Aun cuando la situación epidemiológica actual de la coccidioidomicosis en México no se conoce, existen escasos estudios epidemiológicos recientes sobre prevalencia en algunos estados de la república. Estos estudios presentan tasas elevadas de prevalencia y orientan a que la situación actual de la enfermedad este en aumento si tomamos como referencia los estudios de incidencia realizados en los EU donde se han incrementado sustancialmente.

Debido al curso devastador de la enfermedad y la posibilidad potencial de tratamiento y cura, cualquier neonato o infante pequeño en una zona endémica de coccidioidomicosis debe ser evaluado para infección por *C. immitis* si en sus estudios radiológicos de tórax son observados extensos infiltrados nodulares bilaterales y particularmente si hay signos clínicos leves o ausentes de infección respiratoria.

REFERENCIAS

- 1.- Moroyoqui-NLA, Figueroa-SSR. Coccidioidomicosis. *Med Int Mex* 2008; 24(2): 125-4.1
- 2.- Galgiani-JN, Ampel-NM, Blair-JE. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005; 14: 1217-23.
- 3.- Tsang-CA, Anderson-SM, Imholte-SB, et al. Enhanced surveillance of coccidioidomycosis, Arizona, USA, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1738-44.
- 4.- De La Torre-J, Richard-AJ. Coccidioidomycosis [online]. *eMedicine*;2008May. Disponible en: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic103.htm>. Accesado Diciembre 2013.
- 5.- CDC. Increase in reported coccidioidomycosis – United States, 1998-2011. *MMWR* March 29, 2013; 62(12):217-21.
- 6.- Baptista-RRC, Riquelme-M. Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. *Rev Ibero am Micol* 2007; 24: 100-5.
- 7.- Coccidioidomycosis [online]. The center for food security and public health. Iowa State University. Disponible en: <http://www.cfsph.iastate.edu>. Accesado Diciembre 2013.
- 8.- Spark-RP. Does transplacental spread of coccidioidomycosis occur? *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 347-50.
- 9.- Bernstein-DI, Tipton-JR, Schott-SF, Cherry-JD. Coccidioidomycosis in a neonate: maternal infant transmission. *J Pediatr* 1981; 99: 752-4.
- 10.- Child-DD, Newell-JD, Bjelland-JC, Spark-RP. Radiographic findings of pulmonary coccidioidomycosis in neonates and infants. *AJR* August 1985; 145: 261-3.