

¿Cuál es su diagnóstico? / Coccidioidomycosis cutánea

What is your diagnosis? / Cutaneous coccidioidomycosis

Edoardo Torres Guerrero,¹ Jesús Mendoza Servín,² Bibiana Ortega Nieto,³ Patricia Pichardo⁴ y Eduwiges Martínez Luna⁵

¹ Dermatólogo y micólogo, Centro Dermatológico de Yucatán, Mérida, Yucatán

² Cirujano general, Hospital General de Celaya, Celaya, Guanajuato

³ Médico general, práctica privada, Tarimoro, Guanajuato

⁴ Dermatóloga y dermatooncóloga, práctica privada, Celaya, Guanajuato

⁵ Dermatóloga y dermatopatóloga, práctica privada, Morelia, Michoacán

Discusión

La coccidioidomycosis es una micosis respiratoria que se adquiere por inhalación, y es causada por *Coccidioides immitis* en California y por *C. posadasii* fuera de este territorio, y afecta los pulmones, puede ser asintomática, benigna, grave o fatal; pero en ocasiones puede haber formas diseminadas que afectan meninges, huesos, articulaciones, piel y tejido celular subcutáneo.

Es la micosis de origen respiratorio más frecuente y grave, y el microorganismo puede comportarse como patógeno primario en personas inmunocompetentes, mientras que en individuos inmunocomprometidos funge como oportunista.¹

La zona endémica más importante del mundo se encuentra en la región suroeste de Estados Unidos, en Arizona, California, Nevada, Nuevo México, Utah y Texas; y la parte norte de la República Mexicana, en los estados de Chihuahua, Sonora, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas.^{1,2}

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, para mayo de 2017 reportaron 5 372 casos sólo en California, con una mayor incidencia entre agosto y diciembre, con picos vistos en el mes de octubre.¹

La infección depende de la exposición al hongo, por lo que toda persona que visita o habita en áreas endémicas está en riesgo, así como quienes realizan actividades profesionales o recreacionales al aire libre, y éste puede incrementarse después de sequías, temblores de tierra, cambios en la microflora y condiciones de humedad del suelo y el aire, así como en personas susceptibles, puede presentarse como enfermedad sistémica primaria o como reactivación de una infección latente.^{1,3,4} Se sabe que el riesgo de adquisición es tres veces mayor en personas de origen mexicano con respecto a los caucásicos, 14 veces más frecuente en afroamericanos y 175 veces más en filipinos.

Las modalidades diseminadas (1 a 10%) se han relacionado con disminución de niveles de IL-12, células Th17 e IFN- γ , y se ven favorecidas por uso de corticoides (los

cuales depletan directamente esta quimiocina, así como la población de células Th1, sustituyéndolas por IL-4 y células Th2, al tiempo que inhiben la fagocitosis de los elementos fúngicos);^{5,6} factores genéticos y/o situaciones patológicas concomitantes, como neoplasias, grupo étnico, grupos sanguíneos, ciclosporina, receptores de trasplante de órganos sólidos, uso de antagonistas de factor de necrosis tumoral- α (TFN- α); infliximab y etanercept; y embarazo.¹

La enfermedad afecta a todos los grupos de edad, pero es más frecuente en adultos entre 40 y 49 años en California, y en general en personas menores de 65 años en Arizona; respecto a la prevalencia por género, también existe predilección por el sexo masculino, quizás debido a que se exponen más, pero también considerando un componente hormonal ya que en éstos también es más común encontrar infecciones diseminadas.⁴

Clínicamente se clasifica en primaria pulmonar (que puede comportarse como una infección subclínica, sintomática leve, moderada o grave) o cutánea primaria, la cual es excepcional. De forma secundaria puede presentarse como una infección crónica benigna o progresiva; o como una infección diseminada con implicación meníngea, cutánea o generalizada.¹

La enfermedad extrapulmonar es más común en algunos grupos étnicos, como se mencionó, o en poblaciones de riesgo como las mujeres embarazadas, diabéticos e inmunocomprometidos, en quienes es probable que existan mutaciones en vías de señalización IFN- γ -IL-12, e incluso con una capacidad de reconocimiento antigénico disminuida (haploinsuficiencia) hacia β -glucanos, lo cual conduce a una baja producción de TFN- α en respuesta a este estímulo, y se asocia con mayor morbilidad y mortalidad,^{3,6-8} aunque puede aparecer en personas previamente sanas y sin comorbilidades conocidas, entre quienes el origen étnico juega un papel importante. Específicamente hablando de los pacientes de origen hispano, éstos representan el 10% de casos con lesiones diseminadas extra-

pulmonares.⁹ Se considera que después del pulmón, la piel sigue en frecuencia y se puede clasificar como *a*) manifestaciones cutáneas reactivas de una infección pulmonar, *b*) infección cutánea secundaria a coccidioidomicosis diseminada o *c*) infección cutánea primaria.⁴

En el caso de infecciones diseminadas (1%), 15 a 67% de estos casos presentará daño cutáneo manifestado por lesiones diseminadas que suelen ser granulomatosas, ulceradas, verrugosas o vegetantes, que en general aparecen en la cabeza, el cuello y el tórax (aunque virtualmente cualquier área es susceptible de desarrollar lesiones); y cuando hay diseminación hematógena puede haber pústulas, papulopústulas, nódulos, abscesos, gomas y placas que en ocasiones llegan a medir más de 10 cm, e incluso pueden aparecer en la cara. Esta afección suele observarse semanas o meses después de la infección inicial o, por el contrario, ser la primera manifestación de la enfermedad, acompañada incluso de pérdida de peso. Por otro lado, la forma cutánea primaria es una variante poco común (1 a 10%) que se puede atribuir a inoculación directa y con mayor frecuencia se asocia a accidentes de laboratorio. Los sitios afectados suelen ser la cara, los brazos y las piernas, y se manifiesta como un chancro nodular, ulcerado o verrugoso que evoluciona a úlcera y con frecuencia se acompaña de adenopatía regional.^{1,4,8,10-12}

La forma ideal de abordarla debe incluir los métodos tradicionales de diagnóstico, como la identificación de estructuras fúngicas mediante examen directo con hidróxido de potasio (KOH), histología y cultivo, lo cual continúa siendo el estándar de oro. En el caso de lesiones cutáneas, el método de confirmación más común es la biopsia.^{3,11}

Específicamente hablando de la histología, en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina se observa una reacción inflamatoria aguda de tipo piógeno con abundantes neutrófilos que se agrupan alrededor de la esférula, que puede estar en proceso de ruptura. También se puede observar una reacción granulomatosa, la cual se manifiesta en los sitios en los que se encuentran esférulas en proceso de maduración o, por el contrario, en lesiones antiguas, con cierto grado de fibrosis. Al inicio los granulomas presentan abundantes histiocitos, y a medida que evolucionan aparecen células plasmáticas, linfocitos, monocitos, células epitelioides, escasos eosinófilos y gigantes multinucleadas; además de que se desarrolla hiperplasia pseudoepiteliomatosa con ulceraciones ocasionales.

Las esférulas con endosporas miden entre 30 y 60 μm , con una pared gruesa de 2 μm en promedio, mientras que las endosporas libres miden 2 a 5 μm de diámetro. En lesiones antiguas o inactivas, las endosporas se deforman y adoptan formas variadas. Todas estas estructuras son

visibles con hematoxilina y eosina, Hotchkiss-McManus (ácido peryódico de Schiff, también conocida como PAS) y Grocott-Gomori.^{1,2}

También existen pruebas que permiten detectar IgG e IgM coccidoidal. La más accesible es la de inmunoensayos enzimáticos (EIA), para éstos se cuenta con kits comerciales y se pueden realizar en laboratorios locales. En etapas tempranas de la enfermedad tiene buena sensibilidad. De uso más reciente, aunque limitado, están las técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hibridación *in situ* y secuenciación de la subunidad 18S del rRNA.^{1,3}

Al momento de iniciar el tratamiento se deben considerar tres factores fundamentales: la existencia y gravedad de la infección pulmonar, la presencia de diseminación de la infección y los factores de riesgo del paciente.

En el caso de las formas pulmonares no graves y sin riesgo de diseminación, se recomienda itraconazol o fluconazol en dosis de 400 mg al día durante tres a seis meses; en caso de poblaciones de riesgo o con factores para diseminación, el tratamiento debe extenderse hasta por 12 meses; y si se trata de embarazadas, es necesario emplear alguna de las presentaciones de anfotericina B. Se debe tomar en cuenta que en ocasiones el fluconazol puede causar artralgias difusas que pueden confundirse con las propias de la infección coccidoidal, por lo que es necesario diferenciar entre ambas (artropatía por fluconazol) y evaluar la posibilidad de sustituirlo por otro medicamento.

Por último, si se trata de una infección diseminada pero sin afección meníngea, se pueden indicar los mismos esquemas que para la forma pulmonar no grave, o emplear anfotericina B en caso de evolución muy rápida. En el caso de formas cutáneas primarias, el itraconazol es el fármaco de elección. Alternativas más recientes incluyen voriconazol, posaconazol e isavuconazonium (todos indicados ante infecciones diseminadas con resistencia al fluconazol).^{4,11}

Comentarios finales

El caso fue referido a consulta de dermatología, en donde se practicó toma de biopsia que reportó epitelio con acantosis irregular y úlcera cubierta por costra de paraqueratosis y fibrina; y en la dermis reticular media y profunda se observó infiltrado compuesto por neutrófilos, histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos rodeando estructuras PAS positivas, compatibles con esférulas al interior de células gigantes multinucleadas de tipo Langhans (**figura 3**). El paciente regresó a su lugar de origen, acudió con el médico familiar y le presentó el resultado de dicho estudio, tras lo cual se le inició tratamiento por

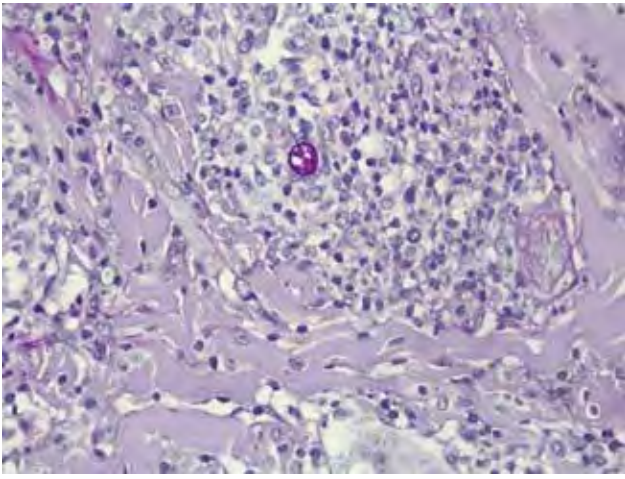


Figura 3. Infiltrado inflamatorio y esférula en el centro, positiva con la tinción de PAS.



Figura 4. Mejoría de las lesiones después de tres semanas de tratamiento antimicótico.

vía oral con fluconazol en dosis de 400 mg diarios durante seis meses, con mejora clínica de las lesiones a la fecha de redactar este artículo (tres semanas después) (**figura 4**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas R y Torres-Guerrero E, *Micología médica ilustrada*, 6ª ed., México, McGraw Hill Interamericana, 2019, pp. 201-14.
2. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F y Castañón-Olivares R, *Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*, 2ª ed., México, Trillas, 2006, pp. 87-91.
3. Moreno-Coutiño G, Arce-Ramírez M, Medina A, Amarillas-Villalva A, Salas-Vargas V, Madrigal-Kazem R *et al.*, Coccidioidomycosis cutánea. Comunicación de seis casos mexicanos, *Rev Chil Infectol* 2015; 32(3):339-43.
4. García-García SC, Salas-Alanís JC, Gómez-Flores M, González-González SE, Vera-Cabrera L y Ocampo-Candiani J, Coccidioidomycosis and the skin: a comprehensive review, *An Bras Dermatol* 2015; 90(5):610-21.
5. Sous R, Levkiavska Y, Sharma R, Jariwal R, Amodio D, Johnson RH *et al.*, Two cases of milary and disseminated coccidioidomycosis following glucocorticoid therapy and literature review, *J Invest Med High Impact Cas Rep* 2022; 10:1-7.
6. Hung CY, Hsu AP, Holland SM y Fierer J, A review of innate and adaptive immunity to coccidioidomycosis, *Med Mycol* 2019; 57:S85-92.
7. Bent C, Weng B y Wu P, Disseminated coccidioidomycosis in an immunocompetent patient, *Int J Infect Dis* 2021; 107:228-31.
8. Hsu AP, Korzeniowska A, Aguilar CC, Gu J, Karlins E, Oler AJ *et al.*, Immunogenetics associated with severe coccidioidomycosis, *JCI Insight* 2022; 7(22):e159491.
9. Odio CD, Marciano BE, Galgiani JN y Holland SM, Risk factors for disseminated coccidioidomycosis, United States, *Emerg Inf Dis* 2017; 23(2):308-11.
10. Wang CY, Jerng JS, Ko JC, Lin MF, Hsiao CH, Lee LN *et al.*, Disseminated coccidioidomycosis (Letters), *Emerg Inf Dis* 2005; 11(1):177-9.
11. Johnson RH, Sharma R, Kuran R, Fong I y Heidari A, Coccidioidomycosis: a review, *J Investig Med* 2021; 69: 316-23.
12. Sharifi S, Sharma R, Heidari A y Johnson RH, Disseminated coccidioidomycosis: cutaneous, soft tissue, osseous, and "shotgun intraparenchymal" brain disease, *J Investig Med High Impact Case Rep* 2022; 10:1-4.