

Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis en dos pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Alicia Guadalupe Silva-Hernández,¹
 Enrique Barbachano-Rodríguez,²
 Pamela Alejandra Alanís-Miranda,¹
 Marisela del Rocío González-Martínez,²
 Arnulfo Portales-Castanedo²

RESUMEN

La coccidioidomicosis es una infección sistémica resultado de la inhalación de arthroconidias del hongo dimorfo *Coccidioides* spp. (*C. immitis* y *C. posadasii*). La tuberculosis, por otra parte, es ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo aerobio obligado, ácido alcoholresistente, que se adquiere por la inhalación de gotitas respiratorias. La coccidioidomicosis y la tuberculosis son problemas frecuentes de salud en el norte de México, región reconocida como endémica de ambas enfermedades. Generalmente estos padecimientos suelen manifestarse de forma aislada, sin embargo, en áreas de alta prevalencia, y particularmente en pacientes inmunocomprometidos, aumenta el riesgo de que se presenten simultáneamente. El problema radica en que comparten datos clínicos, radiológicos y, eventualmente, histopatológicos, por lo que representan un reto diagnóstico cuando coexisten. En este informe reseñamos dos pacientes en quienes coexistieron tuberculosis y coccidioidomicosis. Uno tenía ambas enfermedades en el pulmón, mientras que en el otro se trataba de una coccidioidomicosis diseminada recidivante asociada con tuberculosis sistémica. Ante cuadro sugestivo de alguna de las dos patologías recomendamos se busquen ambos microorganismos y se considere que el diagnóstico de una entidad no descarta la posibilidad de que exista la otra.

SUMMARY

Coccidioidomycosis results from inhaling the spores (arthroconidia) of *Coccidioides* species (*Coccidioides immitis* or *Coccidioides posadasii*). Tuberculosis is caused by the *Mycobacterium tuberculosis* complex, classified as acid-fast bacilli. It is most commonly transmitted from a patient with infectious pulmonary tuberculosis to other persons by droplet nuclei, which are aerosolized by coughing, sneezing, or speaking. Northern Mexico is an endemic zone for coccidioidomycosis and Tuberculosis, both diseases usually appear in an isolated way, however, in cases of immunosuppressant in endemic zones, both pathologies tend to coexist. In all of the cases, determining the correct diagnosis is very difficult because they share epidemiological, clinical, radiographic, and even histopathological characteristics. In this paper we present two cases of tuberculosis and coccidioidomycosis coexistence. One case presented pulmonary disease from both entities, while the other was a relapsing of disseminated coccidioidomycosis associated with systemic tuberculosis. The presence of similar cases should alert the clinician to consider an early diagnosis of both entities in every patient with compatible clinical features. The most important concept is to remember that the diagnosis of one of them, doesn't exclude the possible existence of the other.

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila

²Hospital de Especialidades 71, Instituto Mexicano del Seguro Social

Torreón, Coahuila, México

Comunicación con:

Alicia Guadalupe Silva-Hernández.

Tel: (871) 178 7141.

Correo electrónico:

alicia_silvah@hotmail.com

Introducción

La coccidioidomicosis, llamada “fiebre del Valle de San Joaquín”, es una micosis sistémica ocasionada por los hongos dimorfos *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, saprofitos del suelo en las regiones endémicas.¹ Presenta una distribución geográfica restringida a zonas de clima árido y semi-árido. Estas características prevalecen en el suroeste de Estados Unidos y noroeste de México, conoci-

das como las principales zonas endémicas de esta micosis.² La especie de *Coccidioides* predominante en México es *C. posadasii* y se encuentra principalmente en el norte y centro del país (Chihuahua, Coahuila y Durango); *C. immitis* infecta a pacientes en el noroeste (Baja California).³

El clima árido y la escasa precipitación pluvial en la ciudad de Torreón, localizada al sureste de Coahuila, favorecen el ciclo vital de *Coccidioides* spp. La prevalencia de coccidioidina positiva en la Comarca

Palabras clave

coccidioidomicosis
tuberculosis

Key words

coccidioidomycosis
tuberculosis

Lagunera es de 40.2 %, por lo que se considera área endémica.⁴

La forma infectante de *Coccidioides spp.* es el artroconidio, que forma parte de la fase micelial y al desplazarse por el viento, principalmente después de tormentas de polvo, es inhalado por el potencial hospedero, donde en el tejido infectado se convierte en una esférula con endosporas. Ésta representa su fase tisular y perpetúa la infección al liberar las endosporas que se convertirán en nuevas esférulas.⁵

La tuberculosis, por su parte, es ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo aerobio obligado, ácido alcoholresistente, que se adquiere por la inhalación de gotitas respiratorias de pacientes infectantes y por la susceptibilidad del hospedero ante el inóculo.⁶ Esta enfermedad es de distribución mundial, con alta incidencia en México. En 2007, en Coahuila se detectaron 493 casos nuevos de tuberculosis, de los cuales 73 pertenecen a los municipios de Torreón, Matamoros y Viesca; se considera zona endémica ya que presenta 19 casos por cada 100 mil habitantes.*

Generalmente estas enfermedades se manifiestan de forma aislada, sin embargo, existen factores que aumentan el riesgo de que se presenten simultáneamente, como vivir en áreas de alta prevalencia⁷ o cursar con supresión de la inmunidad celular, que no solo ocurre en paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que otras condiciones más comunes en México, como la diabetes mellitus y la desnutrición, también la producen.

Ambas patologías pueden cursar con un periodo asintomático mientras se conserve la integridad inmunológica del hospedero.^{6,8} Se estima que la tuberculosis se desarrolla solo en 5 a 15 % de las personas infectadas por *M. tuberculosis*,⁹ mientras que 60 % de las infecciones por *Coccidioides immitis* son asintomáticas y se resuelven espontáneamente.^{2,10}

El problema radica en que estas infecciones son indistinguibles desde los puntos de vista clínico y radiológico.^{7,8} Los síntomas de la tuberculosis y los de la coccidioidomicosis comienzan una a tres semanas después de la exposición, con la típica presentación de infección de vías respiratorias superiores acompañada de síntomas sistémicos como fiebre, sudoración, anorexia, debilidad, artralgias, tos, expectoración y dolor torácico. Cuando la participación pulmonar no se resuelve espontáneamente, estas infecciones progresan y originan pérdida de peso, hemoptisis y síntomas respiratorios, e incluso llegan a diseminarse. La radiografía de tórax revela una combinación de alteraciones tales como cavitaciones apicales, nódulos pulmonares, derrame pleural y adenopatía mediastinal.⁵

Las formas crónicas de infección por *Coccidioides immitis*, caracterizadas por el desarrollo de cavidades en lóbulos superiores, empiema y fístula broncopleurales, son de difícil tratamiento.⁵ El empiema tuberculoso, complicación poco frecuente de la tuberculosis pulmonar, suele deberse a la ruptura de la caverna con paso de abundantes bacilos al espacio pleural o a la formación de una fístula broncopleurales a partir de una lesión pulmonar.⁹ En

*Secretaría de Salud.
Coahuila, México
(<http://www.ssa.gob.mx>)

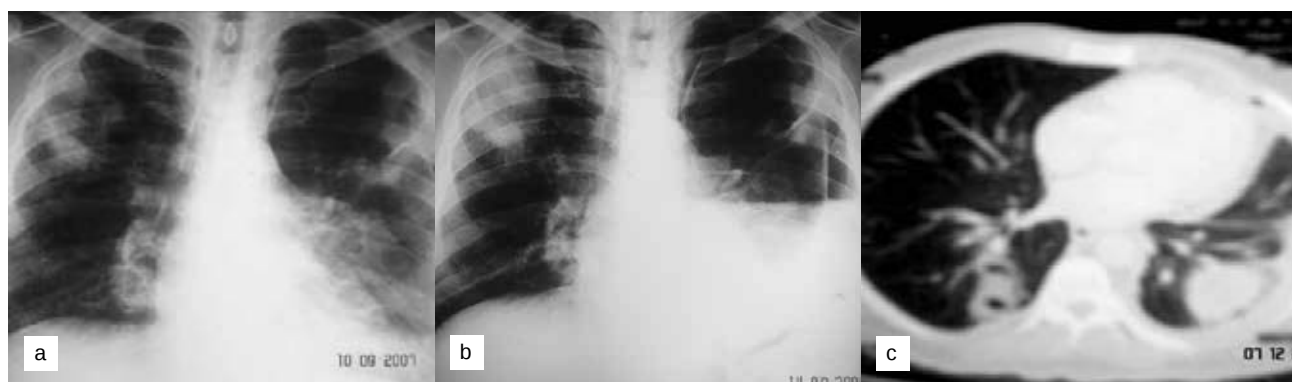


Figura 1. a) Telerradiografía de tórax en la que se observa infiltrado difuso en regiones basal izquierda y superior derecha, así como neumotórax izquierdo de 20 % b) Cuatro días después se aprecia una opacidad redonda que ocupa el lóbulo superior derecho; en el lado izquierdo, nivel hidroaéreo. c) Tomografía axial computarizada de tórax tres meses después, en la que se observa lesión cavitada en el lóbulo superior derecho y lesión pleural izquierda

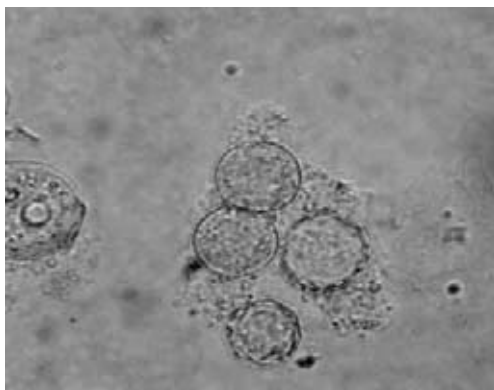


Figura 2. Esférulas con endosporas correspondiente a *Coccidioides* spp. KOH de líquido pleural

la radiografía de tórax puede aparecer un pnoneumotórax con nivel hidroaéreo.

La falta o retraso en el tratamiento de estos padecimientos incrementa el peligro de diseminación, cuya vía más común es la hematógena.⁹ Las principales zonas de tuberculosis extrapulmonar son la linfática (25 %), la genitourinaria, la ósea, la miliar, la meníngea y la gastrointestinal;¹¹ 17 % de las tuberculosis diseminadas se presenta en pacientes sin defecto inmunológicamente detectable.¹² En cambio, la coccidioidomicosis tiene manifestaciones extrapulmonares en menos de 0.5 %^{1,8} y siempre es secundaria a la diseminación a partir de un foco primario pulmonar. Los sitios más comúnmente afectados son meninges, hueso, articulaciones, piel y tejidos blandos.^{5,8}

La coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis en regiones endémicas para ambos padecimientos es un problema que representa un alto grado

de dificultad diagnóstica;⁷ es indudable que el conocimiento de la semejanza de estas infecciones favorecerá la búsqueda intencionada de ambos agentes etiológicos y cambiará significativamente el pronóstico del paciente al evitar formas graves de la enfermedad con un tratamiento adecuado y completo.

El objetivo de este informe es describir dos casos donde se presenta la coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis en pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y destacar la importancia de esta asociación para realizar el diagnóstico oportuno.

Casos clínicos

Caso 1

Hombre de 52 años de edad, originario y residente de Torreón, Coahuila, combe positivo, diabético desde 10 años atrás, en tratamiento con glibenclamida sin control adecuado de la glucemia; hipertensión arterial sistémica desde 15 años atrás; tabaquismo positivo intenso desde los 15 años de edad, con un consumo de hasta de 20 cigarros al día.

Su padecimiento se inició con cuadro gripal caracterizado por rinorrea hialina, congestión nasal, estornudos y tos seca que posteriormente se tornó productiva mucopurulenta. Tres semanas después se añadió hemoptisis de 100 mL, la cual remitió de forma espontánea.

Ingresa al hospital donde el examen físico inicial reveló síndrome de condensación pulmonar con estertores subcrepitantes de predominio en pulmón izquierdo. La radiografía de tórax mostró infiltrado heterogéneo difuso en lóbulo superior derecho

Silva-Hernández AG et al.

Tuberculosis y coccidioidomicosis sin inmunodeficiencia

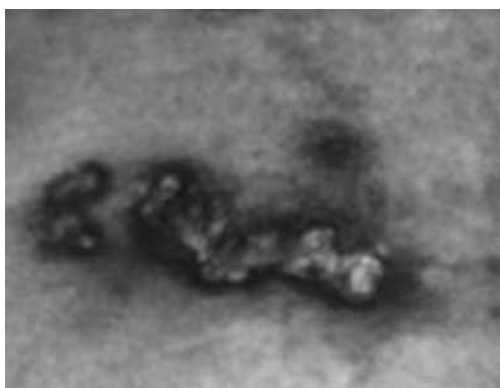


Figura 3. Lesiones en la piel, antebrazo derecho, donde se observan nódulos con úlcera central

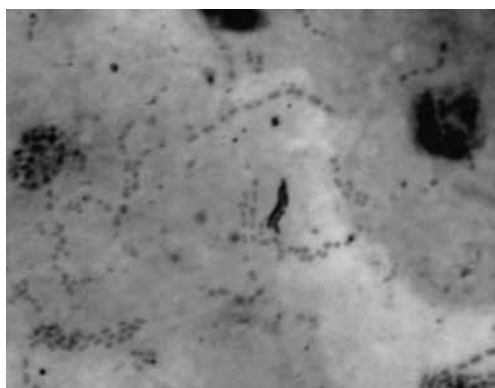


Figura 4. Bacilo tuberculoso en técnica de Ziehl-Neelsen

y en región basal en hemitórax izquierdo, así como neumotórax de 20 % (figura 1a). Se realizó BAAR en expectoración que resultó positivo, por lo cual se inició tratamiento antifímico con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. El paciente continuó con episodios de disnea, fiebre y expectoración hemoptoica; presentó síndrome de derrame pleural en hemitórax basal izquierdo.

La radiografía de control confirmó derrame pleural y neumotórax izquierdo, además de imagen radiopaca en lóbulo superior derecho (figura 1b). Mediante sonda pleural se obtuvo líquido con características de exudado; el BAAR fue negativo, el KOH reveló esférulas de *Coccidioides immitis* (figura 2) y el cultivo fue positivo. Se comenzó tratamiento antimicótico con 400 mg de itraconazol vía oral cada 12 horas. Se retiró sonda pleural y el paciente fue egresado después de 20 días de estancia hospitalaria.

La tinción de Gram y el cultivo de líquido pleural efectuados en consulta externa mostraron *Staphylococcus epidermidis*, por lo que se procedió a tratamiento con dicloxacilina por 10 días. Por el orificio de la pleurotomía que permanecía abierto drenaban 100 mL de pus al día. En la tomografía axial computarizada de tórax se observó engrosamiento pleural, lesión apical derecha, infiltrado micronodular, empiema loculado, fístula bronco-pleural y caverna con imagen redondeada en su interior, sugestiva de “bola de hongos” (figura 1c). Se realizó decorticación pulmonar izquierda más cierre de fístula; el informe histopatológico indicó paquipleuritis crónica granulomatosa compatible con tuberculosis y tinción de Ziehl-Neelsen positiva.

Por la sonda pleural continuaba la salida de contenido seroso; la PCR fue positiva para *Mycobacterium tuberculosis* y se aisló *Coccidioides immitis* y *Acinetobacter spp.* multirresistente. Se inició tratamiento con anfotericina B (0.7 mg/kg/día) y cefepime más levofloxacino. Durante el tratamiento el paciente presentó hipocaliemia que obligó a suspender la anfotericina B y a incrementar la dosis de azoles (300 mg/12 horas), con lo que hubo mejoría clínica. Al momento de este informe el paciente se encontraba clínicamente sano.

Caso 2

Hombre de 20 años edad, originario y residente de Torreón, Coahuila, VIH negativo, de nivel socioeconómico bajo, con alimentación deficiente tanto en calidad como en cantidad; practicaba deporte una vez a la semana en canchas de tierra. Un año antes le fue diagnosticada coccidioidomicosis pulmonar

diseminada a piel por lo que fue tratado con 400 mg de fluconazol oral diariamente durante 12 meses. Las lesiones desaparecieron y fue dado de alta.

Cuatro meses después presentó recidiva de las lesiones cutáneas (figura 3), hipertermia, tos productiva, expectoración purulenta, adenopatías cervicales y datos de inmunosupresión grave.

Ingresó a urgencias por abdomen agudo y rectorragia. Mediante laparotomía exploradora se identificaron lesiones granulomatosas en intestino delgado y mesenterio; el paciente fue tratado con anfotericina B sin mejoría clínica, por lo que fue enviado a la unidad de cuidados intensivos. Mediante tomografía se observaron cavidades apicales derechas de pared delgada por lo que se indicó broncoscopia, obteniendo lavado bronquial que se estudió con técnica de Ziehl-Neelsen, KOH y Papanicolaou; el resultado fue positivo para BAAR (figura 4), sin datos sugestivos de coccidioidomicosis. Se inició tratamiento con antifímicos (TAES).

Durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos también se realizó biopsia de ganglio cervical, que mostró linfadenitis granulomatosa con BAAR positivo.

El paciente continuó sin respuesta al tratamiento, con acidosis y elevación de azoados, por lo que se realizó hemodiálisis, con la que hubo mejoría parcial. Al agravarse el deterioro físico se requirió apoyo con aminos, sin embargo, el paciente continuó deteriorándose hasta presentar bradicardia, hipotensión e hipoxemia. Falleció a los 28 días de estancia intrahospitalaria.

Discusión

La asociación de coccidioidomicosis y tuberculosis no es común en pacientes VIH negativo; en la actualidad se cuenta con pocos informes en la literatura mundial.^{7,10} Sin embargo, debido a que son padecimientos granulomatosos que dependen de la integridad del sistema inmune, pueden manifestarse en pacientes inmunocomprometidos^{2,8} por diabetes o desnutrición.

La coccidioidomicosis y la tuberculosis comparten datos clínicos, radiológicos y, eventualmente, histopatológicos,⁷ y son capaces de simular otras enfermedades del aparato respiratorio más frecuentes como la neumonía o el cáncer broncogénico. Por eso representan un reto diagnóstico cuando se presentan simultáneamente.

El primer caso se trató de un paciente diabético cuyo cuadro clínico e imágenes radiológicas sugerían tuberculosis pulmonar apical derecha compli-

cada con un empiema izquierdo; los estudios de expectoración confirmaron la tuberculosis pulmonar, sin embargo, el estudio del líquido pleural reveló coccidioidomicosis pleural. El paciente recibió el TAES e itraconazol y requirió decorticación pulmonar a causa del empiema, que dejó como secuela paquipleuritis con fístula broncopleurocutánea.

En este paciente se desconoció cuál patología fue la inicial. Dado que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo que la población general de presentar infecciones debido a que su sistema inmunológico se encuentra comprometido, son especialmente vulnerables a infecciones por microorganismo como *Mycobacterium tuberculosis* y *Coccidioides spp.*, donde los macrófagos y neutrófilos, a cargo de la primera línea de defensa contra estos agentes,^{5,6} tienen una acción fagocítica y bactericida insuficiente; y las poblaciones de células T CD4+ y CD8+ disminuyen, alterando la activación de las demás células inflamatorias.¹³

Por otra parte, estos pacientes son susceptibles a formas crónicas de ambas enfermedades, caracterizadas por el desarrollo de cavernas, empiemas y fistulas broncopleurales difíciles de tratar. El tratamiento quirúrgico basado en el cierre de la fístula y decorticación pulmonar es clave para la resolución del cuadro, debido a que es bien conocida la indicación de cirugía cuando existen cavitaciones de crecimiento progresivo con hemoptisis, y cuando existe ruptura de una caverna hacia el espacio pleural que ocasiona piónemotórax.¹⁴

El segundo paciente fue de mayor dificultad diagnóstica ya que había padecido coccidioidomicosis pulmonar con diseminación a piel tratada con azoles, por lo que al reingreso el cuadro abdominal sugería coccidioidomicosis peritoneal e intestinal, pero al recibir tratamiento antimicótico no se obtuvo buena respuesta y continuó con manifestaciones intestinales y pulmonares. Fue entonces cuando se buscó intencionadamente el bacilo tuberculoso en broncoscopia, que resultó positivo, y se consideró la existencia de una tuberculosis diseminada, confirmada por la biopsia de ganglio cervical. El diagnóstico fue tuberculosis gastrointestinal, responsable de solo 0.1 a 1 % de todos los casos de tuberculosis y la sexta forma de tuberculosis extrapulmonar después de la linfática, genitourinaria, ósea, miliar y meníngea.¹¹

La presentación de ambas patologías en un paciente joven, VIH negativo, pudo deberse a que la coccidioidomicosis, al igual que la mayoría de las enfermedades infecciosas, compromete la integridad del estado inmunológico, a lo que se sumó el nivel socioeconómico bajo y la alimentación deficiente. Debido al tiempo de replicación de *Mycobac-*

terium tuberculosis y a la historia natural de la enfermedad, es muy probable que desde la primera manifestación pulmonar de coccidioidomicosis un año antes del ingreso hospitalario ya existiera crecimiento y multiplicación del bacilo, pero la ausencia de hallazgos con una técnica de baja sensibilidad como la tinción de Ziehl-Neelsen, la carencia de síntomas extrapulmonares, el diagnóstico confirmado de coccidioidomicosis, la edad del paciente y la ausencia de una enfermedad concomitante, no hicieron pensar en una infección asociada.

Finalmente, es importante destacar que la sospecha es la base fundamental del diagnóstico, por lo tanto, ante algún cuadro sugestivo de alguna de las dos patologías se deben buscar ambos microorganismos y siempre se debe tomar en cuenta que un diagnóstico previo de una de las entidades no descarta la posibilidad de que exista la otra. Esta consideración es especialmente útil en zonas endémicas y en pacientes en quienes no se observa mejoría clínica con el tratamiento inicial dirigido a uno de los agentes. Se recomienda por rutina realizar estudios microbiológicos de mayor sensibilidad, como cultivos específicos para ambos agentes, y pruebas más sensibles de diagnóstico para ofrecer un tratamiento oportuno, el cual cambiaría significativamente el pronóstico.

Referencias

1. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, et al. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005;41(9):1217-1223.
2. Castañón-Olivarez L, Aroch-Calderón A, Bazán-Mora E, Córdova-Martínez E. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país. Rev Fac Med UNAM 2004;47(4):145-148. Disponible en <http://www.revistafacmed.com/2004/JulioAgosto/un044d.pdf>
3. Castañón-Olivarez LR, Güereña-Elizalde D, González-Martínez MR, Licea-Navarro AF, González-González GM, Aroch-Calderón A. Molecular identification of coccidioides isolates from Mexican patients. Ann NY Acad Sci 2007;1111:326-335.
4. Padua-Gabriel A, Martínez-Ordaz VA, Velazco-Rodríguez V, Lazo-Sáenz JG, Cicero R. Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risks factors in subjects living in a Northern city of Mexico. Arch Med Res 1999;30(5):388-392.
5. Stevens D. Coccidioidomycosis. N Engl J Med 1995;332(16):1077-1082.
6. Rabiglion M, O'Brien R. Tuberculosis. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, editores. Harrison: prin-

Silva-Hernández AG et al.
Tuberculosis y coccidioidomicosis sin inmunodeficiencia

- cipios de medicina interna. México: McGraw-Hill; 2005. p. 1062-1076.
7. Castañeda-Godoy R, Laniado-Laborín R. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15(2):98-101. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2002/in022h.pdf>
 8. Laniado-Laborín R. Coccidioidomicosis, más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006;19(4):301-308. Disponible en <http://www.scielo.org.mx/pdf/iner/v19n4/v19n4a14.pdf>
 9. Fraser R, Paré P. Micobacterias. En: Fraser R, Müller N, Colman N, editores. *Diagnóstico de las enfermedades del tórax*. Cuarta edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2002. p. 790.
 10. Kirkland T, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1996;3(2):192-199. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2626789/pdf/8903229.pdf>
 11. Ortiz-Gonzales J, Reyes-Segura MP, Sánchez-Lozada R, Basurto-Kuba EOP. Tuberculosis gastrointestinal. *Cir Gen* 2002;42(1):66-71.
 12. Crump JA, Reller LB. Two decades of disseminated tuberculosis at a university medical center: the expanding role of mycobacterial blood culture. *Clin Infect Dis* 2003;37(8):1037-1043.
 13. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hiperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27(2):553-591. Disponible en <http://care.diabetesjournals.org/content/27/2/553.long>
 14. Martínez-Delgado J, Trujillo-Lara R, Padua-Gabriel A, González-Martínez Marisela, Manríquez-Covarrubias L. Coccidioidomicosis pulmonar. Tratamiento quirúrgico de dos casos. *Gac Med Mex* 1993; 129(1):53-56.