

Neumatocele gigante secundario a coccidioidomicosis pulmonar en el paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Giant pneumatocele secondary to pulmonary coccidioidomycosis in the immunocompetent patient. A case report and literature review

Ivonne Juárez Reyes,* María Elena Martínez Bustamante,* Javier Ordoñez Ortega,*
 Jesús Reséndiz Sánchez,** Alfredo Morayta-Ramírez*

* Departamento de Infectología Pediátrica, Centro Médico Nacional «20 de Noviembre».

** Laboratorio de Micología, Hospital Infantil de México «Federico Gómez», Ciudad de México.

RESUMEN

La coccidioidomicosis (CM) es una micosis profunda causada por un hongo dimórfico denominado *Coccidioides* que inicia a nivel pulmonar y se puede diseminar. En México, la segunda micosis sistémica más frecuente es CM, con mayor prevalencia en la zona norte. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha debido a las manifestaciones clínicas y radiológicas inespecíficas. La CM puede tener secuelas broncopulmonares diversas como consecuencia de los focos de neumonía primaria. El diagnóstico definitivo no se puede hacer basándose únicamente en una característica; la combinación de los hallazgos epidemiológicos, clínicos y de imagen puede permitir la formulación de un diagnóstico diferencial adecuado. El aislamiento en cultivos es el método de diagnóstico de infección comprobada. Se describe un caso de CM pulmonar en una paciente inmunocompetente en una fase clínica crónica.

Palabras clave: Neumatocele, coccidioidomicosis pulmonar, diagnóstico histopatológico.

ABSTRACT

Coccidioidomycosis (CM) is a deep mycosis caused by a biphasic fungus called Coccidioides that starts at the pulmonary level and can spread. In Mexico, the second most frequent systemic mycosis is CM; with greater prevalence in the northern area. The diagnosis requires a high index of suspicion, due to the nonspecific clinical and radiological manifestations. The CM can have diverse bronchopulmonary sequelae, as a consequence of the foci of primary pneumonia. The definitive diagnosis can't be made based on a single characteristic, the combination of epidemiological, clinical and imaging findings allow the formulation of an adequate differential diagnosis. Isolation in cultures is the proven diagnosis method. We describe a case of pulmonary CM in an immunocompetent patient in a chronic clinical phase.

Keywords: Neumatocele, pulmonary coccidioidomycosis, histopathological diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones pulmonares se encuentran entre las afecciones más comunes en la atención clínica ambulatoria y hospitalaria. Las infecciones por hongos son una causa cada vez más frecuente de enfermedad pulmonar en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Las micosis endémicas sistémicas incluyen un grupo de hongos dimórficos que se encuentran en distintas regiones geográficas. En huéspedes inmunocompetentes,

Histoplasma spp., *Coccidioides spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis* y *Aspergillus spp.* son patógenos pulmonares primarios de personas sanas.¹

La coccidioidomicosis (CM), también conocida como fiebre del Valle de San Joaquín o simplemente fiebre del valle, es una enfermedad causada por un hongo dimórfico del género *Coccidioides* con dos especies descritas: *immitis* y *posadasii*.^{2,3}

América del Norte es la región donde coexisten las tres micosis pulmonares endémicas más comunes en el mundo (CM, histoplasmosis y blastomicosis), la zona centro-sur de Estados Unidos es

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

zona endémica para histoplasmosis y blastomicosis, mientras que la zona suroeste de EUA y norte de México lo es para CM. En México, las micosis endémicas más frecuentes son histoplasmosis, seguidas de CM.⁴

En México hay tres zonas endémicas: 1. Franja fronteriza norte que abarca Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Baja California, Durango, Zacatecas y San Luis Potosí. 2. Litoral del Pacífico que incluye Sonora, Sinaloa y Nayarit. 3. Pequeñas zonas semidesérticas en Colima, Michoacán y Guerrero.⁵ Estas regiones se caracterizan por clima seco, suelo alcalino, veranos con temperaturas de hasta 50 °C e índices de precipitación pluvial anual de hasta 10 cm³. Esta combinación de factores ambientales facilita la propagación de los conidios de *Coccidioides* en el aire. Las especies predominantes en México son *posadasii* e *immitis*. Los únicos aislamientos de *Coccidioides immitis* se han encontrado en Baja California, no se ha reportado la superposición geográfica de las especies.⁶

De acuerdo con la Secretaría de Salud (SS) se estiman anualmente más de 1,500 casos de coccidioidomicosis primaria y 15 casos de enfermedad diseminada. La tasa de incidencia entre 1988 y 1994 fue de 0.5 a 1.3 por 100,000 habitantes, con una media de 0.8 por 100,000 habitantes y con las tasas de incidencia más elevadas en los estados de Nuevo León (2.6 por 100,000 habitantes), Tamaulipas (2.1 por 100,000 habitantes), Chihuahua (1.8 por 100,000 habitantes), Baja California (1.2 por 100,000 habitantes) y Sonora (0.7 por 100,000 habitantes). Los grupos de edad más afectados fueron los niños menores de cinco años y los adultos mayores de 45 años, duplicándose la tasa de incidencia de 1990 a 1994.³

Es importante señalar que esta información está basada en la situación epidemiológica previa a 1994. Desde el año 1995, no se cuenta con registros de la incidencia, ya que fue excluida del informe para el registro epidemiológico nacional, por lo que no se tienen actualmente datos que determinen el impacto que esta enfermedad tiene sobre la salud pública en áreas endémicas del país.^{3,7,8}

REPORTE DE CASO

Se trata de una paciente de cuatro años dos meses de edad, residente de Ciudad Constitución, Baja California Sur, previamente sana, con un antecedente de importancia: viaje de dos sema-

nas a Ensenada, Baja California Norte en julio de 2016. El padecimiento inicia en enero de 2017 con fiebre de 38.4 °C y síntomas de infección de vías aéreas superiores. Acudió a múltiples médicos y recibió diferentes esquemas antibióticos. Mostró deterioro ventilatorio a partir de noviembre de 2017 con presencia de tos productiva y fiebre diaria de hasta 39 °C.

En diciembre de 2017 se agrega fatiga, disnea de pequeños esfuerzos y dificultad respiratoria, por lo que requiere hospitalización en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de Baja California Sur, con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Se realiza hemograma el día 21 de diciembre de 2017 con anemia (9.6 g/dL), leucocitosis (18.300 10³/uL), neutrofilia (53.6%) y eosinofilia (16.3%); se inicia manejo con cefepima y vancomicina, se desconocen las dosis administradas, y se realiza tomografía computarizada (TC) de tórax simple y contrastada con datos de neumatocele, por lo que la paciente es trasladada al Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» en la Ciudad de México para abordaje. Ingresó el día 5 de enero de 2018 al Servicio de Cirugía Pediátrica para resección quirúrgica, es valorada por infectología pediátrica por contar con 15 días de tratamiento sin mejoría. Un nuevo hemograma hecho el mismo día de ingreso destaca la presencia de leucocitosis (18.990 10³/uL), neutrofilia (63.8%) y continúa con eosinofilia (11.2%), procalcitonina de

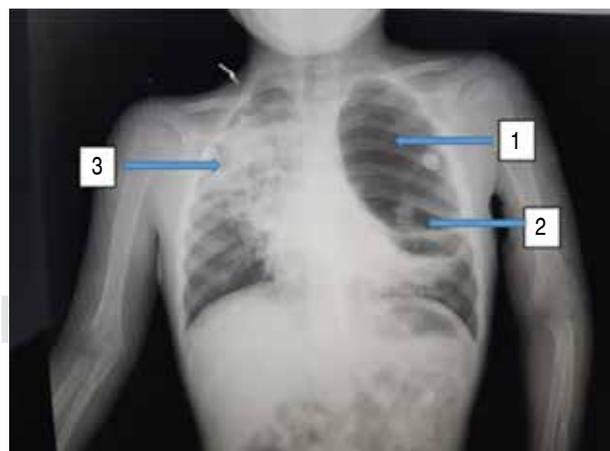


Figura 1: Radiografía de tórax simple antero-posterior. Presencia de 1. Masa ovalada bien definida, con densidad de aire localizada en lóbulo superior izquierdo, septada. 2. Nódulo mural adyacente. 3. Hemitórax derecho, se observa área de consolidación pulmonar en lóbulo superior derecho, con presencia de broncograma aéreo.

0.05 ng/mL (negativa) y la radiografía de tórax simple anteroposterior revela en lóbulo superior izquierdo masa con densidad de aire probablemente dependiente de parénquima pulmonar que ocupa más de 30% del hemitórax, septada, con nódulo adyacente y colapso total pulmonar izquierdo (Figura 1). Se diagnostica neumonía complicada con neumatocele del hemitórax izquierdo, por lo que se decide ampliar la cobertura antimicrobiana con piperacilina/tazobactam y continuar vancomicina.

El 08 de enero de 2018 se realiza TC de tórax simple y contrastada, observando múltiples zonas de consolidación en hemitórax derecho, colapso de parénquima pulmonar izquierdo secundario a masa de contenido aéreo, septada, con presencia de nódulo mural pediculado (Figura 2).

El 11 de enero de 2018 se realiza destechamiento de neumatocele, se envían muestras de tejido para histopatología, examen directo y cultivos; la evolución de la paciente se vuelve tórpida, presenta enfisema subcutáneo, se extiende a espalda y cuello, secundario a fístula broncopleurales, requerimiento de oxígeno (FiO₂ 100%) para favorecer la desnitrogenización y disminuir el enfisema. El 16 de enero de 2018 hemograma con eosinofilia de 21.1%. En la Tabla 1 se describen los cambios en el hemograma. Este mismo día se reporta en el cultivo la presencia de hongo filamentosos, macrosifonados, septados, hialinos con atroconidios y células disyuntoras (Figura 3), se agrega al manejo anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/día cada 24 horas. Se descartan inmunodeficiencias.

Al día siguiente se agregan datos de dificultad respiratoria y fiebre, se realizó toracotomía y lobectomía de pulmón izquierdo. La paciente fallece por complicaciones de la cirugía el 18 de enero de 2018. El reporte histológico de biopsia de lóbulo superior izquierdo se proporcionó el día 23 de enero, describiendo inflamación crónica granulomatosa y esférulas (Figura 4).

La cepa aislada se identifica por métodos moleculares como *Coccidioides immitis*.

DISCUSIÓN

La CM puede tener secuelas broncopulmonares diversas como consecuencia de los focos de neumonía primaria: bronquiectasias, cavidades quísticas, nódulos solitarios (coccidioidomas) y focos de calcificación pulmonar. Las cavidades quísticas se observan en 5% de los casos sintomáticos, son únicas, de

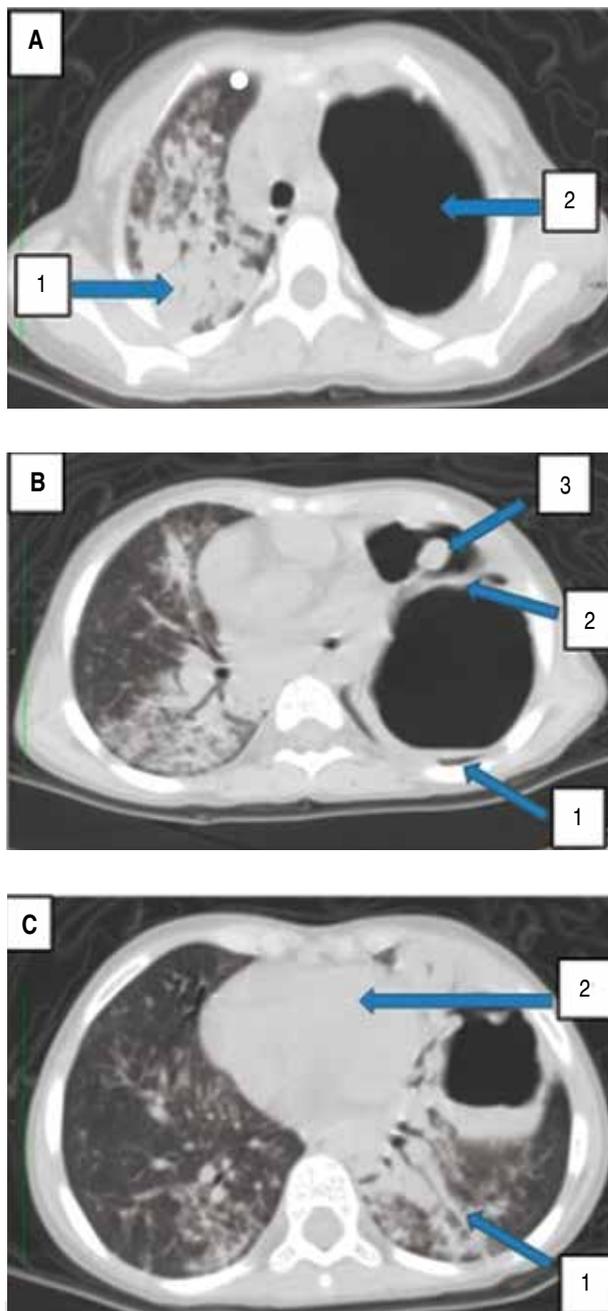


Figura 2: Tomografía de tórax contrastada. **A.** 1) Hemitórax derecho, múltiples áreas de ocupación alveolar que consolida con presencia de broncograma aéreo, que abarcan desde el lóbulo superior hasta el lóbulo medio. 2) Neumatocele que ocupa más del 30% del hemitórax izquierdo. **B.** 1) Colapso de parénquima pulmonar izquierdo. 2) Neumatocele septado. 3) Nódulo mural pediculado. **C.** 1) Lóbulo inferior izquierdo con datos de ocupación alveolar y broncograma aéreo. 2) Desplazamiento de mediastino, secundario a la masa del pulmón izquierdo.

Tabla 1: Evolución de los parámetros de hemograma.

Parámetro	Resultado/Unidades		
	21/12/2017	05/01/2018	16/01/2018
Hemoglobina	9.6 g/dL	11.3 g/dL	11.5 g/dL
Hematocrito	29.8%	36.6%	35.8%
Leucocitos	18.300 10 ³ /μL	18.990 10 ³ /μL	14.140 10 ³ /μL
Neutrófilos	53.6% (9.800 10 ³ /μL)	63.8% (12.090 10 ³ /μL)	61.9% (8.750 10 ³ /μL)
Linfocitos	19.6% (3.610 10 ³ /μL)	17.7% (3.370 10 ³ /μL)	12.3% (1.740 10 ³ /μL)
Eosinófilos	16.3% (2.990 10 ³ /μL)	11.2% (2.120 10 ³ /μL)	21.1% (2.990 10 ³ /μL)
Plaquetas mm ³	577,000	525,000	322,000

paredes finas, sin infiltrados pericavitarios⁹ como ocurrió en nuestra paciente.

La presentación más común de las cavidades quísticas son los neumatoceles, espacios aéreos adquiridos en el parénquima pulmonar que pueden alcanzar un gran tamaño, ocupando casi todo un hemitórax. La infección desempeña el papel más importante en la patogénesis. Son comunes en lactantes con neumonía, pero son inusuales en adultos; 60% de los casos se debe a *Staphylococcus spp.*, seguido de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, estreptococos del grupo A, *Klebsiella* y adenovirus; sin embargo, distintos microorganismos se han relacionado con esta lesión, incluyendo micobacterias y *Pneumocystis jiroveci*,^{10,11} sin encontrar asociación con algún otro agente fúngico durante la revisión.

El diagnóstico de CM requiere un alto índice de sospecha. La infección aguda puede ser difícil de identificar debido a las manifestaciones clínicas inespecíficas. Es común que el diagnóstico se retrase, incluso en regiones endémicas. La gran mayoría de los pacientes se recuperan después de una infección aguda y en muchos de ellos nunca se diagnostica, lo que dificulta la estimación de incidencia de la infección.⁷

Debido a que las características clínicas y radiográficas de la CM se superponen con otras infecciones respiratorias, es necesario realizar pruebas de laboratorio para asegurar un diagnóstico.¹²

El aislamiento de *Coccidioides spp.* en cultivos es el método de diagnóstico de infección comprobada. El organismo puede recuperarse de muestras biopsiadas, esputo y lesiones cutáneas, mientras que el aislamiento de otros sitios (por

ejemplo, líquido cefalorraquídeo, pleural o líquido articular) es difícil.⁷

Las esférulas se observan en la muestra biológica mediante el examen directo con KOH o una tinción con blanco de calcoflúor que se une con la quitina o celulosa de la pared celular de la esférula. Se requiere un microscopio con luz fluorescente, y la sensibilidad es de aproximadamente 22%. La detección con KOH al 10% es fácil, pero tiene menor sensibilidad que el blanco de calcoflúor y requiere de un observador experimentado.¹³

La histopatología en cortes seriados. Mediante una tinción con hematoxilina-eosina (HE) se detecta la hiperplasia pseudoepiteliomatosa y la presencia de granulomas piógenos, con o sin células gigantes de Langhans, macrófagos activados, linfocitos y plasmocitos, y ocasionalmente con eosinofilia tisular. La tinción más empleada



Figura 3: Microscopía con azul de lactofenol 40X.

1. Se observan hifas macrosifonadas, septadas, hialinas, con presencia de 2. Arthroconidios. 3. Células disyuntoras.

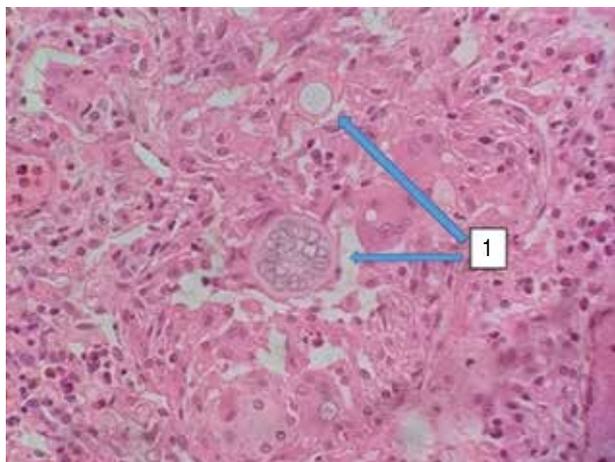


Figura 4: Biopsia lóbulo superior izquierdo. Tinción hematoxilina eosina 40X. 1. Esférulas de *Coccidioides*.

para resaltar la presencia tisular de las esférulas es la metenammina-plata de Gomori-Grocott (GG), con la que se tiñe de negro sobre fondo verde, que miden 50-100 μm de diámetro, y se dividen por endopartición formándose así las endósporas nucleadas de 2-5 μm ; la pared celular de la esfera es gruesa, de 2 μm , tiene una doble membrana y es birrefringente.^{13,14}

Coccidioides spp. crece en medios de cultivo no selectivos como el agar-dextrosa de Sabouraud, con o sin cicloheximida, papa-dextrosa, gelosa-sangre de cordero, chocolate, infusión de cerebro-corazón y otros. Las colonias jóvenes son membranosas y grises, suelen hacerse visibles entre dos y 16 días. A los cinco días, en promedio, se vuelven aterciopeladas, granuladas, pero de color variable (blanco-grisáceo o mate), y a los 10 días se han formado ya las artroconidias (AC) infectantes. A la observación microscópica, las hifas tubulares son delgadas, septadas, las ramas laterales se hacen más gruesas y con muchos más septos. Por último, se generan «en cadena» las AC con pared más densa y gruesa, alternando con «células vacías» muy delgadas, frágiles y sin núcleos (células disyuntoras). Las AC en forma de barril miden 2.5 a 4 \times 3 a 6 μm , tienen de uno a cuatro núcleos y se liberan fácilmente por fragmentación del micelio (*Figura 5*).⁷

Si se identifica *Coccidioides spp.* no se realiza de rutina estudio de susceptibilidad porque no se ha demostrado la aparición de mutantes resistentes durante los tratamientos.¹³

Puede realizarse la reacción de polimerasa en cadena (PCR) con iniciadores (primers) específicos, más la secuencia molecular para la identificación de especies.¹³

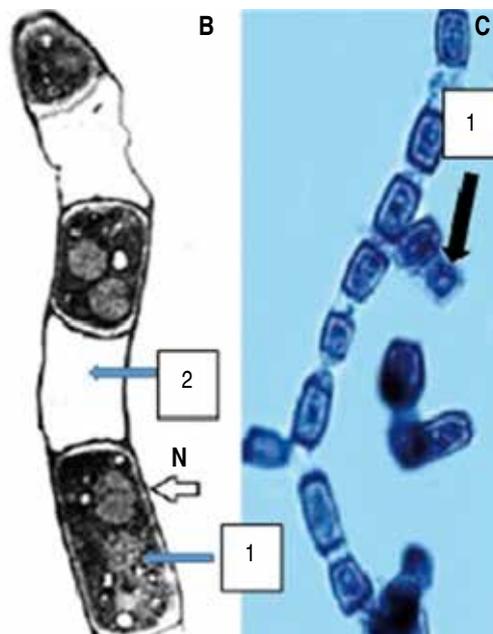
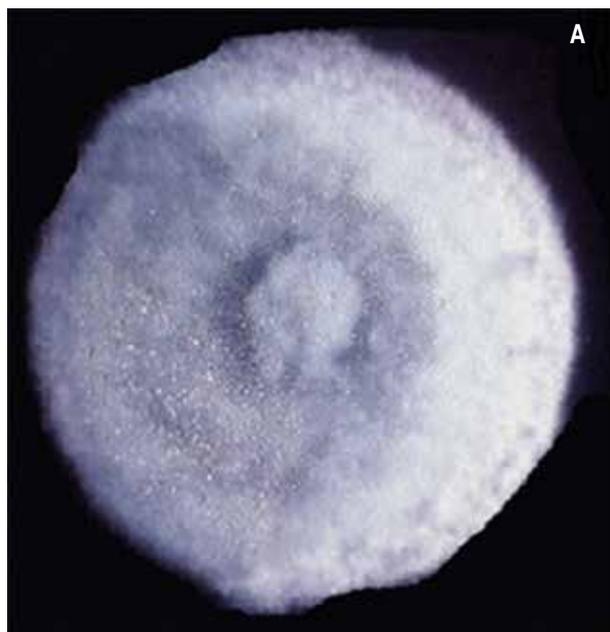


Figura 5: *Coccidioides spp.* cultivo de 10 días a 20 °C. **A.** Colonia velloso con superficie granular, medio Sabouraud. **B.** 1. Artrosporas nucleadas. 2. Células disyuntoras. **C.** 3. Artrosporas infectantes en cadena. Azul de lactofenol x450.

CONCLUSIÓN

Debido a que las micosis pulmonares habitualmente no se consideran dentro del diagnóstico diferencial en la evaluación clínica inicial de las enfermedades pulmonares, son diagnosticadas en forma tardía cuando ya existe enfermedad diseminada, con alto riesgo de mortalidad, el índice es de 30 a 50% sin tratar, y es mortal sin terapia prolongada.^{2,3}

El caso descrito en este reporte muestra las dificultades en el diagnóstico, con una presentación poco usual con secuelas de una neumopatía crónica, la cual no se consideró como diagnóstico diferencial a pesar de provenir de zona endémica y con una evolución tórpida. Se debe tener presente también en pacientes inmunocompetentes; asimismo, es necesario tener la sospecha diagnóstica ante un paciente con antecedentes epidemiológicos de importancia para un tratamiento adecuado y oportuno que evite las secuelas y complicaciones.

El diagnóstico definitivo no se puede hacer con base en una sola característica, la combinación de los hallazgos epidemiológicos, clínicos y de imagen puede permitir la formulación de un diagnóstico diferencial adecuado.¹

Para llegar al análisis correcto de esta enfermedad, es necesaria la colaboración de un grupo multidisciplinario de profesionales de la salud en el que clínicos, epidemiólogos, radiólogos, micólogos y biólogos moleculares, contribuyan a la identificación del agente etiológico y al diagnóstico de esta micosis.¹⁵

El diagnóstico de CM se realiza con el examen directo, siendo esta herramienta diagnóstica válida, de fácil ejecución y coste-efectiva.

REFERENCIAS

1. Di Mango AL et al. Endemic pulmonary fungal diseases in immunocompetent patients: an emphasis on thoracic imaging. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 13 (3): 263-277.
2. Hartmann CA et al. Treatment considerations in pulmonary coccidioidomycosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10 (10): 1079-1091.
3. Baptista RC et al. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Rev Iberoam Micol.* 2007; 24: 100-105.
4. Carrillo VM. Micosis pulmonares en niños. Un enfoque diagnóstico. *Neumol Pediatr.* 2018; 13 (1): 5-10.
5. Castañón LR et al. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Fac Med UNAM.* 2004; 47: 145-148.
6. Laniado RL et al. Coccidioidomycosis in Latin America. *Med Mycol.* 2019; 57: S46-S55.
7. Cano MA et al. Coccidioidomycosis en el embarazo y periodo perinatal. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2017; 34 (2): 109-118.
8. Verduzco E. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Salud Pub Mex.* 1971; 13 (23): 23-31.
9. Negroni R et al. Coccidioidomycosis. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010; 38 (5): 179-188.
10. Bajpai J et al. Spontaneous lung pneumatocele in an adult with community-acquired pneumonia. *Egypt J Intern Med.* 2017; 29 (3): 141-143.
11. Santolaria MA et al. Neumatocele. *Rev Clin Med Fam.* 2010; 3 (3): 233-234.
12. Twarog M et al. Coccidioidomycosis: recent updates. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015; 36 (5): 746-755.
13. Malo J et al. Update on the diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11 (2): 243-253.
14. Carrada-Bravo T. Los métodos de laboratorio en el diagnóstico de la coccidioidomycosis. *Rev Chil Infectol.* 2014; 31 (3): 293-297.
15. Muñoz B et al. Innovation of the parasitic cycle of *Coccidioides spp.* INTECH Open Access Publisher, 2012, ISBN: 978-953-51-0149-9.

Correspondencia:

Ivonne Juárez Reyes

E-mail: bonaliza@hotmail.com