

Coccidioidomicosis diseminada: reporte de caso y revisión de la literatura

Fuentes Malo Erick
Niño Oberto Sandra*
Legorreta Armenta Sofía**
Barrientos Landa Emilio***
Saldaña Mendez Yolanda
Chavarría Xicoténcatl Pedro

Disseminated coccidioidomycosis:
Case report and literature review

Fecha de aceptación: febrero 2013

Resumen

La coccidioidomicosis es una micosis endémica en el sudoeste de los Estados Unidos, México y ciertas áreas de América Central y Sudamérica. Los agentes causales son hongos del género *Coccidioides*. La infección primaria involucra, habitualmente, los pulmones. La coccidioidomicosis diseminada ocurre entre 1% y 2%, y se presenta más en pacientes inmunodeprimidos. Exponemos el caso de un paciente de 19 años con coccidioidomicosis diseminada, en quien el diagnóstico se estableció por estudio histopatológico de ganglio y de bazo al encontrarse en ambos esférulas con coccidioides. Recibió tratamiento con doble esquema antimicótico (anfotericina B y fluconazol) y se realizó esplenectomía por esplenomegalia. Evolucionó favorablemente con la desaparición total de sus síntomas y recuperación de peso.

Palabras clave: *coccidioidomicosis, coccidioidomicosis diseminada, zonas coccidioidogénicas, anfotericina B.*

Abstract

Coccidioidomycosis is a deep mycotic infection endemic in the Southwestern part of the United States, Mexico and certain areas of Central and South America. The causative agents are fungi of the genus *Coccidioides*. Primary infection usually involves the lungs, and dissemination occurs in less than 1%-2% of cases, mostly present in immunosuppressed patients. We present a case of extrapulmonary coccidioidomycosis in a 19-year-old male, in whom the diagnosis was made by a lymph node and spleen biopsy found in both *Coccidioides* spherules. He received double antimycotic treatment (amphotericin B and fluconazole), splenectomy was performed due to splenomegaly. He responded favorably with the disappearance of symptoms and weight gain.

Keywords: *Coccidioidomycosis, disseminated coccidioidomycosis, coccidioidogenic zones, amphotericin B.*

Introducción

La coccidioidomicosis es una micosis profunda causada por un hongo bifásico coccidioides. Incluye la especie californiana (*C. immitis*) y la recién nombrada no californiana (*C. posadasii*).^{1,4}

Las zonas endémicas están formadas por tierras arcillosas y arenosas ubicadas en áreas semidesérticas con poca precipitación fluvial. Las zonas coccidioidogénicas se dividen en tres: la zona norte, que involucra las regiones áridas del sudoeste de los Estados Unidos⁴ (principalmente California, en el valle de San Joaquín) y México (en la región del noreste de Baja California, Sonora y Chi-

huahua); la zona de Centroamérica y norte de Sudamérica (península de la Guajira, entre Colombia y Venezuela); y la zona que abarca la región del Chaco (al norte de Argentina y parte de Paraguay).^{1,2}

La principal vía de entrada es la respiratoria 98%; mientras que la diseminada ocurre en una proporción muy baja (1%-2%), a partir de un cuadro primario, y puede ocurrir por vía linfática o hematógena con muy mal pronóstico.^{3,4} Por lo anterior, se describe el caso de un paciente que, sin haber viajado a zonas coccidioidogénicas, ni estar inmunosuprimido, desarrolló coccidioidomicosis diseminada.

*Servicio de Medicina Interna.

**Servicio de Radiología

***Servicio de Patología

Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz, "Dr. Rafael Lucio".

Correspondencia:

Erick Jair Fuentes Malo.

Dirección electrónica:

ejfmalo@live.com.mx

Descripción del caso

Masculino de 19 años, soltero, heterosexual, VIH (-), originario y residente de Veracruz, estudiante de preparatoria. Niega haber realizado viajes a zonas coccidioidogénicas. Se le diagnosticó paracoccidioidomicosis en el año de 2005 y se le dio tratamiento con itraconazol durante dos años, mismo que concluyó en 2007. En 2010, refiere fiebre de 38°C, la cual remitía con paracetamol. Tos seca en accesos, no cianozante ni disneizante, dolor pulsátil en hipocondrio izquierdo 6/10 irradiado a zona lumbar izquierda, astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de peso de 2kg. A la exploración física FC 80lpm, FR 16rpm, TA 110/60mmHg, temperatura de 36.5°C, peso 52kg, talla 1.63mt, IMC 19.55kg/m², adenomegalias cervicales, axilar derecha e inguinales, síndrome de derrame pleural, hepatomegalia de 6cm por debajo del borde costal dependiente de lóbulo derecho y esplenomegalia 10x9x8cm. Rx postero-anterior de tórax (fotografía 1) con derrame pleural derecho. Tomografía toracoabdominal (fotografía 2) con derrame pleural derecho y hepatoesplenomegalia. Laboratorio leucocitosis de 13500, neutrófilos 6400, linfocitos 1700, eosinofilia 2700. Anemia normocítica normocrómica con Hb 9.7g/dl y Hto 30.2%, albúmina 2.91, AST 68, ALT 78.6, FA 2166. C3 150, C4 33. Biopsia de ganglio axilar y cervical con granulomas, zonas de necrosis y esférulas con endosporas de coccidioides (fotografía 3). Se dio anfotericina B a dosis acumulada de 500mg; al presentar deterioro en el funcionamiento renal se cambió por fluconazol 400mg día. Se hizo drenaje pleural en seis ocasiones, obteniéndose en total 13mil ml. De éste se realizó Tinción Gram, tinta china, ADA y cultivo, con reporte negativo. Debido a persistencia del derrame pleural y al dolor en el hipocondrio izquierdo se realizó LAPE con esplenectomía. El reporte histopatológico del bazo señaló esférulas con coccidioides (fotografía 3). El paciente egresó a las dos semanas, con remisión del derrame pleural (fotografía 4). A los cinco meses de su egreso está asintomático y en tratamiento con fluconazol 400mg cada 24hrs.

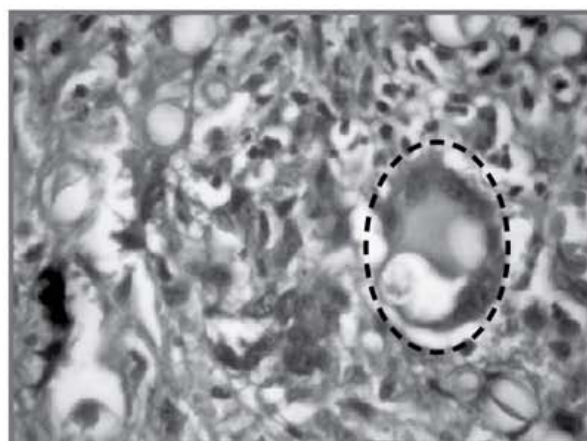
Fotografía 1
Radiografía de tórax antes de tratamiento.
Nótese derrame pleural de 80%



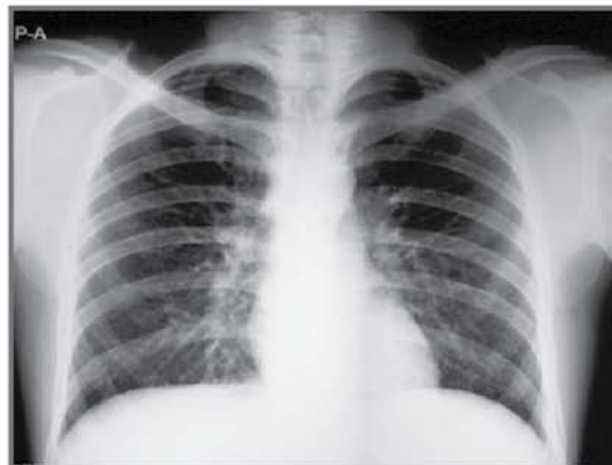
Fotografía 2
TAC Simple de abdomen, donde se observa
esplenomegalia de 23cmx66cm



Fotografía 3
Granulomas y células gigantes multinucleadas, presencia
de microorganismos en los granulomas (círculo)



Fotografía 4. Radiografía de tórax después
de tratamiento. Nótese la desaparición total
del derrame pleural



Discusión

Se estima que la diseminación de la coccidioidomicosis ocurre en 1%-2% de los más de 150 mil nuevos casos reportados en Estados Unidos. En México, la infección se ha informado en todos los grupos etarios; sin embargo, es más frecuente entre campesinos y trabajadores que emigran temporalmente a zonas coccidioidogénicas, como es el caso de los arqueólogos, antropólogos y trabajadores de la construcción.^{1,2,3}

La coccidioidomicosis diseminada es más común en pacientes inmunodeprimidos. Existe evidencia de 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.* Algunos pacientes pueden presentar eosinofilia y ésta puede ser de alta sospecha de diseminación como en el caso que presentamos aquí.

La *Coccidioides spp.* existe en dos fases: la fase de micelio, que es un hongo que crece en el suelo, con hifas septadas; y la fase de esférula. La fase de micelio es extremadamente resistente y puede permanecer viable en el suelo seco del desierto durante meses o años. Después de la lluvia, se multiplica rápidamente, formando artroconidias, a éstas las dispersa el viento y pueden ser inhaladas.

En el pulmón, las artroconidias se transforman en nuevas estructuras esféricas llamadas esférulas multinucleadas. Dentro de los pulmones, el microorganismo induce una respuesta inflamatoria aguda y se desarrolla formando una esférula (30-80 μm) de pared gruesa y birrefringente, que contiene en su interior endosporas (1-5 μm). Una esférula madura puede contener hasta 800 endosporas y, cuando se rompe, las endosporas quedan libres y cada una de ellas tiene la capacidad de formar una nueva esférula (ciclo parasitario-tisular).

Por lo general, la infección se adquiere por inhalación de las artroconidias y produce un espectro amplio de manifestaciones clínico-patológicas.^{4,5} Las formas clínicas son las siguientes: la coccidioidomicosis pulmonar asintomática, en 60%-65%; la coccidioidomicosis pulmonar sintomática en 25%-40%, y la coccidioidomicosis diseminada en 1-2%. Esta última puede ocurrir a partir de un foco primario por vía linfática o hematógena, con un mal pronóstico, conocido como coccidioidomicosis secundaria o progresiva. La forma diseminada se presenta más en personas inmunocomprometidas (infectadas por VIH, diabetes mellitus, tuberculosis, con enfermedades hematológicas malignas, uso de inmunosupresores o inhibidores de factor de necrosis tumoral).^{3,6,7}

En la coccidioidomicosis diseminada en 1% a 2% los síntomas pueden ser: fiebre constante, hemoptisis, dolor pleural intenso, incluso derrame pleural, adenopatías axilares, cervicales e inguinales, como en el caso que aquí se presenta. Otros datos complementarios son leucocitosis con eosinofilia y VSG elevada.

La coccidioidomicosis secundaria o progresiva, la cual es poco frecuente, es extrapulmonar y puede afectar cualquier área del cuerpo. No obstante, los sitios más comunes de diseminación son la piel, los ganglios linfáticos, los huesos y las articulaciones. Esta variedad es altamente mortal a corto plazo, pero depende del estado

inmune del paciente.^{1,5-9} Existen pocos reportes en la literatura en los que se realizó el diagnóstico con biopsia de ganglio linfático. En el caso que aquí presentamos, el diagnóstico se realizó con biopsia de ganglio linfático y bazo, gracias a lo cual se confirmó la forma de coccidioidomicosis secundaria o progresiva.⁶

El diagnóstico diferencial debe incluir tuberculosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, cromoblastomycosis, leishmaniasis y micetomas. El diagnóstico se puede hacer mediante: la identificación de las esférulas coccidioidales en una muestra de citología o biopsia, el cultivo de cualquier fluido corporal positivo para *Coccidioides spp.*, o bien una prueba serológica positiva para el organismo. Las pruebas serológicas se basan en la identificación de IgM o anticuerpos IgG frente a un antígeno coccidioidal. La rápida respuesta inmune a la infección se caracteriza por la presencia de IgM, que puede ser detectado por un método de precipitación, inmunodifusión, aglutinación en látex, o inmunoensayo enzimático (EIA). La aglutinación en látex y la EIA son muy sensibles, pero se asocian con resultados falsos positivos, por lo que los resultados deben ser confirmados por inmunodifusión. En, aproximadamente, 50% se detecta IgM en la primera semana, y 90%, en la tercera semana. En comparación, la fijación del complemento (FC) ofrece un título cuantitativo que refleja la intensidad de la respuesta inmune. La FC también proporciona importante información pronóstica: un título de FC de 1: 2 o 1: 4 se asocia con un resultado favorable; un título de FC de 1: 16 o mayores, con enfermedad diseminada. La FC podría no ser tan confiable en un paciente inmunodeprimido, que es incapaz de generar la respuesta de anticuerpos que genera un paciente inmunocompetente. El papel de los nuevos estudios de diagnóstico, tales como la amplificación de ácidos nucleicos de ADN coccidioidal (reacción en cadena de la polimerasa) y la detección del antígeno, no ha sido determinado en la evaluación clínica.⁷⁻¹²

El tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada incluye anfotericina B desoxicolato (0.5-1.5 mg/kg/día iv), ketoconazol (400 mg/día VO), fluconazol (400-800 mg/día IV o VO) e itraconazol (200 mg dos veces por día).^{5,11} La anfotericina B se recomienda, especialmente si las lesiones están empeorando o se encuentran en lugares particularmente críticos, como la columna vertebral.^{12,13} La anfotericina B y un azol se han administrado en algunos pacientes, particularmente en los que ha progresado la enfermedad durante el tratamiento con un solo agente. Aunque la terapia de combinación puede mejorar la respuesta, no hay evidencia de que tal enfoque sea superior al tratamiento con un solo agente. En el caso que aquí se presente se inició tratamiento con anfotericina B a dosis acumulada de 500mg, la cual se cambió por fluconazol de 400mg/día debido a daño renal.

¿Cuándo detener los triazoles? Al respecto, no se ha escrito mucho sobre la coccidioidomicosis diseminada, pero sí existe un par de estudios en coccidioidomicosis meníngea. En el estudio de Galgiani, que involucró a 18 pacientes con coccidioidomicosis meníngea, se encontró que 14 de los 18 tuvieron recaídas después de interrumpir la

terapia. Se concluyó, en dicho estudio, que sólo se encuentra suprimida en la enfermedad mientras los pacientes están recibiendo tratamiento con triazoles y que discontinuar la terapia es inseguro.¹⁶

Los factores que recomiendan una intervención quirúrgica son: abscesos de gran tamaño, su progresión, lesiones destructivas, presencia de secuestros óseos, inestabilidad de la columna vertebral y derrame pericárdico o absceso epidural.^{5,7,13,15} En nuestro caso, se decidió

la intervención quirúrgica por persistencia de la esplenomegalia, el derrame pleural y el dolor en el hipocondrio izquierdo, y se obtuvo una evolución favorable.

En la literatura mexicana existen pocos reportes de coccidioidomicosis diseminada en pacientes no inmunocomprometidos, que no residen en zonas coccidioidogénicas ni han viajado a ellas. Existen menos estudios aun en aquellos a los que se les tuvo que realizar cirugía.

Referencias

1. Parish JM, Blair JE. "Coccidioidomycosis". *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 343-349.
2. Contreras SE, Cano RA, Dorame CJ, Castro BM. "Tratamiento de coccidioidomicosis diseminada miliar, con doble esquema antifúngico: Presentación de caso pediátrico". *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2008; 25: 110-114.
3. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. "Coccidioidomycosis". *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1217-23.
4. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. "Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp nov previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*". *Mycologia* 2002; 94: 73-84.
5. Aviles SA, Quintero CY, Cornejo JP. "Coccidioidomicosis extrapulmonar. Presentación de un caso y revisión de la literatura". *Rev Chil Infect* 2007; 24: 398-401.
6. Arsura EL, Kilgore BW. M. "Miliary Coccidioidomycosis in the Immunocompetent". *Chest* 2000; 117: 404-409.
7. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson HR, Stevens DA, Williams PL. "Treatment Guidelines for Coccidioidomycosis". *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 658-661.
8. Eyer BA, Qayyum A, Westphalen AC, Yeh BM, Joe BN, Coakley FV. "Peritoneal coccidioidomycosis: a potential CT mimic of peritoneal malignancy". *Abdom Imaging* 2004; 29: 505-506.
9. Stephany JD, Lucero S, Walsh AF. "Mediastinal mass in a 27-year-old man". *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 699-700.
10. Smith MA, Anderson AE, Kostroff K. "An unusual case of coccidioidomycosis". *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1063-1064.
11. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. "Coccidioidomycosis". *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 41-57.
12. Pappagianis D. "Serologic studies in coccidioidomycosis". *Semin Respir Infect* 2001; 16: 242-250.
13. Stephany JD, Lucero S, Walsh AF. "Mediastinal mass in a 27-year-old man". *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 699-700.
14. Crum-Cianflone NF, Truett AA, Teneza-Mora N, Maves RC, Chun HM, Bavaro MF, et al. "Unusual presentations of coccidioidomycosis. A case series and review of the literature". *Medicine* 2006; 85: 263-277.
15. Bonifaz A, Araiza J, Simentel F, Ponce-Rosa M. <http://antoniorodonzano.com/blog/wp-content/uploads/2010/05/83coccidioidomicosis.pdf>.
16. Dewsnup DH, Galgiani J, Graybill J, et al. "Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis?". *Ann Intern Med* 1996; 124: 305-310.