

Coccidioidomicosis miliar en inmunocomprometidos

Tte. Cor. M.C. José Antonio Frías-Salcedo,* M.C. Rommel Pérez-López,** Tte. Cor. Miguel Ángel Padilla-González***

Hospital Central Militar y Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Ciudad de México

RESUMEN

La coccidioidomicosis primaria comúnmente conocida como Fiebre del Valle de San Joaquín, es una micosis sistémica causada por la inhalación de esporas de *Coccidioides immitis*, hongo que crece en el suelo de los desiertos del suroeste de los Estados Unidos y en México es endémica en Sonora, Coahuila, Chihuahua, Zacatecas, Nuevo León, San Luis Potosí y algunas zonas de otros estados de la República. En 60% de los casos la enfermedad es asintomática y se demuestra sólo por la positividad de pruebas cutáneas, en 40% inicia como infección respiratoria leve tipo influenza. El patrón radiográfico miliar es poco común, pues en nuestro país la tuberculosis es más frecuente que se presente con dichos hallazgos en la telerradiografía de tórax. En menos del 1% de los pacientes, en especial los inmunocomprometidos (nefrópatas, pacientes con SIDA, cáncer o sometidos a esteroides) presentan progresión o diseminación.

Presentamos el caso de una mujer joven con glomerulonefritis y uso crónico de esteroides, que viaja a Sonora y se infectó con *C. immitis* con presentación miliar, demostrado en biopsia pulmonar abierta. Se discuten los factores de riesgos y aspectos clínico-epidemiológicos de la enfermedad en inmunocomprometidos.

Palabras clave: Coccidioidomicosis, *Coccidioides immitis*, inmunocomprometidos.

Miliary coccidioidomycosis in immunocompromised patients

SUMMARY

Primary coccidioidomycosis, commonly known as San Joaquín Valley fever, is frequently limited to lungs of individuals exposed to *Coccidioides immitis*, a fungus that grows in the topsoil layer in limited semiarid areas United States, Sonora, Coahuila, Nuevo León, Zacatecas, Chihuahua, San Luis Potosí and others zones of Mexico. In 60% of cases illness is asymptomatic, and is confirmed only with cutaneous test positivity. Forty percent of the times begins as a mild respiratory infection like influenza. Miliar radiographic pattern is few common, as in Mexico tuberculosis usually follows such radiographic features. In less than 1% of patients, especially compromised host (renal, AIDS, cancer or patients under steroid treatment) occur progression or dissemination. We described a clinical case of a young female with glomerulonephritis and chronic use of steroids, who went to Sonora and get a *C. immitis* lung infection with a miliar pattern, which was evidenced by biopsy. Risk factors as well as epidemiological and clinical issues in immunocompromised patient are discussed.

Key words: Coccidioidomycosis, *Coccidioides immitis*, immunocompromised.

* Jefe de la Sección de Infectología de Adultos y del Comité de Infecciones Hospitalarias. Miembro de los Comités de Morbilidad y Medicamentos (antibióticos). Jefe del curso Residencia y Especialización en Infectología. Profesor de las Escuelas de Graduados de Sanidad y Médico Militar. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

** Residente del Curso de Especialización en Medicina Interna, Escuela Militar de Graduados UDEFA. Hospital Central Militar.

*** Jefe de Subsección de Cirugía Pleuropulmonar. Cirujano de tórax. Departamento de Cirugía, Hospital Central Militar. Ciudad de México

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. José Antonio Frías Salcedo
Hospital Central Militar. Depto. de Infectología.
Lomas de Sotelo. México, D.F.
Tel: 5557-3100. Ext: 1492.
E-mail: friassja@prodigy.net.mx

Recibido: Julio 1, 2001.

Aceptado: Agosto 31, 2001.

Introducción

La coccidioidomicosis es una micosis producida por la inhalación de esporas de *C. immitis*, hongo que crece en el suelo de los desiertos del suroeste de EE.UU. (California y Arizona), en el norte de México (Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Zacatecas) y en algunas áreas de América Central y del Sur, en estas regiones la infección es endémica.¹⁻⁵

Etiología. *C. immitis* es un hongo dimorfo. En los tejidos infectados aparece como esférulas llenas de endosporas; cuando las esférulas se rompen, liberan las endosporas, las cuales, a su vez, originan nuevas esférulas. En el suelo, y en medios de cultivo simple, donde se desarrolla con cierta rapidez, forma micelios blancos, de aspecto algodonoso.^{1,3-7} Sus hifas se fragmentan y liberan esporas (artroconidias) muy

contagiosas, que resisten la desecación, las temperaturas extremas, el déficit de nutrientes y variaciones amplias de pH, lo que les permite permanecer viables durante varios años en el suelo o en tejidos como algodón o textiles de California o Arizona como se ha informado en casos indígenas de Japón en trabajadores de la industria de la ropa expuestos a textiles americanos.⁸

Patogenia y anatomía patológica. El contagio se produce por inhalación de las artroconidias y, sólo en forma excepcional, por inoculación percutánea, de 1 a 3 semanas después de la inhalación se produce neumonitis. Se desarrolla luego lesión granulomatosa, una cavidad de paredes delgadas y de evolución crónica o, con menor frecuencia, lesiones apicales, fibrocavitada semejante a la lesión tuberculosa.⁹⁻¹¹ La infección primaria progresa en forma local o se disemina por vía linfohematógena, afecta a múltiples órganos, en estas lesiones la inflamación es granulomatosa.¹²⁻¹⁵

En 60% de los casos la infección es asintomática, incluso en casos de brotes epidémicos y se demuestra sólo por la adquisición de hipersensibilidad de tipo retardado a los antígenos del hongo, conocida como coccidioidina y que tiene valor epidemiológico.¹⁶ En el restante 40% aparecen datos respiratorios leves con fiebre, malestar general, artralgias, cefalea, tos y dolor torácico, muy semejante a los cuadros clínicos de la influenza.¹⁶⁻¹⁸

En esta fase inicial, sobre todo en las mujeres jóvenes se presentan eritema nodoso, eritema multiforme, erupciones maculares transitorias, artralgias, artritis, conjuntivitis y epies-cleritis. La aparición de estas manifestaciones desencadena inmunidad celular y humoral que determinan pronóstico mejor.

En general, las manifestaciones clínicas ceden espontáneamente al cabo de varias semanas o meses. Sin embargo, 5-10% de los pacientes sufren infección persistente en forma de uno o varios nódulos pulmonares de 1-3 cm de diámetro, que no suele calcificarse o de cavidad de paredes delgadas susceptible de sangrar o sobreinfectarse, pero que, en general, se mantiene asintomática.¹⁰⁻²¹

La radiografía de tórax documenta infiltrado focal en pacientes asintomáticos que es cambiante y conocido como "infiltrados fantasmas", al aparecer y desaparecer en el seguimiento de los pacientes. En 20% de los casos se observan adenopatías hiliares; el nódulo pulmonar solitario en forma de moneda es el dato radiográfico más común¹⁷⁻²² y, con menor frecuencia el derrame pleural. El patrón miliar (por la forma de mijo) entre los hallazgos en rayos X es poco común, lo que hace que no se tenga en mente el diagnóstico diferencial en pacientes inmunocomprometidos en especial mexicanos, en quienes la tuberculosis es habitual,²¹⁻²⁵ por lo que consideramos de interés difundir el caso que nos ocupa.

Caso clínico

G.A.G. Femenino 24 años. *Antecedentes:* Originaria de San Luis de la Paz, Guanajuato. Un año de residencia en Esperanza, Sonora, de julio/1998 a septiembre/1999. Padre

diabético, madre hipertensa, hermano con insuficiencia renal crónica. Grupo sanguíneo B+. Mayo 1998 diagnóstico de nefritis, tratada con prednisona 50 mg c/24 h. Septiembre 1999 síndrome nefrótico asociado a embarazo. Octubre 1999 cesárea por sufrimiento fetal. Hemotransfusión por anemia puerperal. Noviembre 1999 traslado al HCM por herpes genital, anemia normocítica normocrómica y síndrome nefrótico, se realizó biopsia renal con reporte histopatológico de: esclerosis glomerular focal y segmentario (lesión avanzada), tratada con prednisona 30 mg cada tercer día, de febrero a noviembre del 2000. *Evolución:* inició el padecimiento en noviembre con tos seca, sin expectoraciones, ocasional. Octubre del 2000 se agrega escalofrío y fiebre axilar de predominio vespertino, de 39 y 40 °C. A los quince días presentó además náuseas, adinamia, anorexia, disnea de pequeños esfuerzos y dificultad respiratoria; ingresó al Hospital Central Militar por fiebre en estudio. A la exploración física, paciente en malas condiciones generales, palidez generalizada, caquética, con adenopatía cervical derecha, ganglio de 1 cm de diámetro blando, doloroso, móvil. Campos pulmonares con estertores bilaterales difusos. Genitales, presencia de leucorrea, tacto rectal con melena.

Estudios de laboratorio y gabinete.

A su ingreso creatinina 2.1 mg/dL (VR 0.6-1.3), Globulinas 4.3 g/dL (VR 2.0-3.5), Albúmina sérica 2.8 g/dL (VR 3.5-5.5), electrolitos séricos normales. Leucocitos 5,900/dL. Eritrocitos 1 400 000/dL, hemoglobina 3.5 g/dL. Hematocrito 10.9%, MCHC 32.2, plaquetas 182. PPD 0 mm. Gota gruesa: negativa para plasmodium.

Baciloscopias, tinciones de gram y cultivos de expectoración seriado negativos. HIV negativo. Hemocultivo y mielocultivo en Saboureaud sin desarrollo para hongos.

Ultrasonido de hígado y vías biliares: normal. Panendoscopia: esofagitis mixta (erosiva y moniliasis severa). Gastropatía erosiva moderada de predominio en fondo y cuerpo.

Colonoscopia: mucosa de colon e íleon terminal sin alteraciones.

Inicialmente se manejó con cefalosporinas de tercera generación parenteral, al abordarse como infección de vías respiratorias bajas extrahospitalaria en paciente inmunocomprometida, transfusiones de paquetes de eritrocitos e hidratación, con pobre respuesta clínica por continuar con fiebre alta, tos seca, disnea de medianos esfuerzos, por lo que ante la persistencia de la radiografía de tórax (*Figura 1*) con infiltrado miliar bilateral difuso, sin derrames, sin condensaciones ni cavernas, se propuso a cirugía de tórax para biopsia pulmonar a cielo abierto con reporte histopatológico de inflamación crónica granulomatosa con células gigantes tipo Langhans e histocitos epitelioides, se identificaron esporas de *C. immitis* (*Figura 2*).

Los cultivos de Lowenstein Jensen de tejido pulmonar y médula ósea a los 60 días fueron negativos.

Se inició tratamiento con anfotericina B e itraconazol por 4-6 meses, y rifampicina, pirazinamida, isoniácida etambutol en tratamiento acortado por seis meses, con desaparición de la fiebre y de la tos a partir del quinto día de tratamiento, la

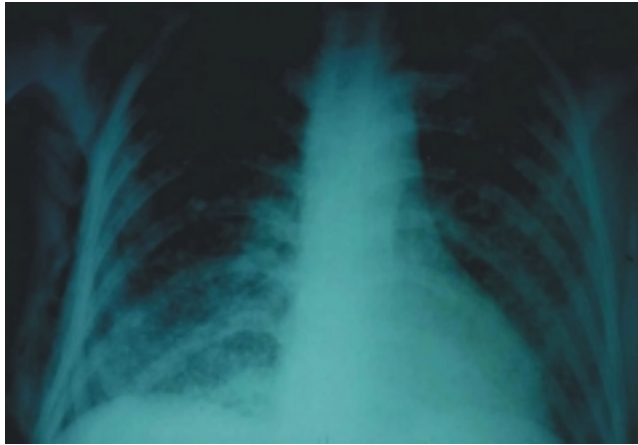


Figura 1. Telerradiografía de tórax donde se observa el infiltrado miliar bilateral difuso de la paciente con coccidioidomicosis diseminada.

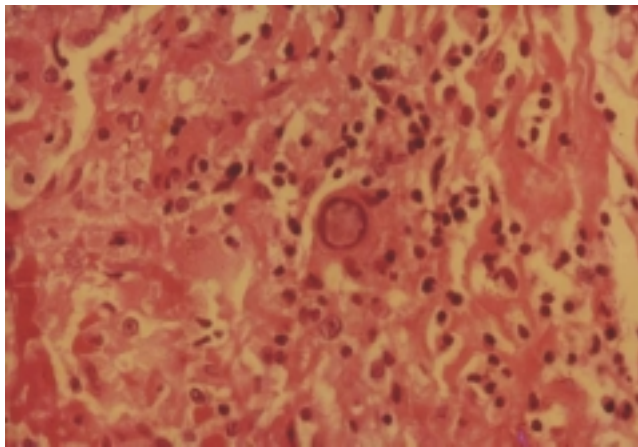


Figura 2. Microfotografía de biopsia de tejido pulmonar obtenido por toracotomía en donde se demostraron esporas de *C. Immitis*.

paciente mejoró del cuadro clínico y radiográfico. No hubo complicaciones de riñón y la evolución fue satisfactoria.

Discusión

Una minoría de pacientes -1%, aproximadamente- formada en su mayor parte por mujeres embarazadas, individuos de raza negra, mexicanos o filipinos, diabéticos e inmunocomprometidos como los pacientes nefróticos, con SIDA, linfoma de Hodgkin, receptores de órganos, o aquellos sometidos a uso crónico y masivo de corticoides, presentan la enfermedad pulmonar progresiva, diseminación a otros órganos o ambas²⁵⁻³⁵ de carácter fulminante o con mayor frecuencia crónica, con exacerbaciones y remisiones a lo largo de muchos años.

En el caso de nuestra paciente tuvo los siguientes factores de riesgo para tener el patrón miliar o la diseminación:

- 1) Paciente joven

- 2) Mujer mexicana
- 3) Antecedente de glomerulonefritis,
- 4) Uso prolongado de esteroides -cuando menos nueve meses continuos- y
- 5) Exposición reciente en zona endémica (semiárida) como es Sonora, a esporas de *C. immitis* por vía respiratoria, y
- 6) Estado de inmunosupresión que la hicieron
- 7) Susceptible a la infección primaria, aguda progresiva y diseminada por sangre a ambos campos pulmonares, como se evidenció en las radiografías de tórax a su ingreso.

En un brote de coccidioidomicosis pulmonar sólo uno, 3.7%, tuvo diseminación en Northridge, California,²⁶ entre una y 12 semanas del inicio de los síntomas respiratorios, hubo localizaciones extrapulmonares a todo el cuerpo, más comunes fueron la piel, los huesos, sistema nervioso central y las articulaciones; cuando el cerebro y las meninges son afectados la mortalidad es casi de 90% en menos de un año, en tanto que si no lo están el pronóstico es mejor.²¹⁻²⁵

En la biometría hemática la leucocitosis moderada, en ocasiones con eosinofilia es frecuente, la linfopenia se correlaciona con riesgo de diseminación²¹ y hacen difícil su adecuada interpretación; otro dato común es la anemia moderada.²⁶⁻²⁷

Para el diagnóstico es importante el antecedente de un viaje reciente o la residencia en áreas endémicas. Entre los estudios que ayudan a integrar la etiología se encuentran disponibles: la *prueba intradérmica con coccidioidina* la que se positiviza al cabo de 2-3 semanas después del comienzo de los datos clínicos. Las *reacciones de precipitación* (IgM) se positivizan en seguida y desaparecen en pocos meses. Los *anticuerpos fijadores* del complemento (IgG) ascienden más lentamente y persisten elevados durante más tiempo; y a últimas fechas pruebas de ensayo inmunoenzimático (ELISA) cuyos títulos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.²⁵⁻³⁰

La presencia del hongo se investiga en el esputo, el pus, tejidos u otro material clínico, por *examen directo o cultivo en agar de Sabouraud*.³¹⁻³⁵ En nuestro caso, la integración de las posibilidades etiológicas del patrón miliar fueron encaminadas a documentar la etiología, considerando el inmunocompromiso de la paciente y la insuficiencia respiratoria, el mejor método de obtención de tejido pulmonar es la minitoracotomía anterior, dejando al criterio del cirujano la aplicación o no de sonda pleural, lo que repercute en menor morbilidad, disminución del dolor e incapacidades posteriores.⁴⁷⁻⁴⁹ El uso crónico de esteroides, la edad de la paciente, el sexo y la estancia reciente en Sonora, además de los datos histopatológicos con la presencia de esporas del *C. immitis*, pero la observación de granulomas con células gigantes tipo Langhans que son más frecuentes en casos de micobacterias que de hongos, por lo que justificamos iniciar tratamiento para ambos microorganismos, se obtuvo buena respuesta terapéutica.

En los individuos gravemente enfermos o que presentan factores de riesgo de diseminación o que tienen la forma miliar, como nuestra paciente, está indicada la administración de anfotericina B.³⁶⁻³⁸ La enfermedad diseminada o con progresión local tiene una mortalidad alta pese al tratamiento correcto. El fármaco de elección es la anfotericina B, que es recomendable continuar con fluconazol por tiempo prolongado y bajo vigilancia estricta. El itraconazol y el fluconazol han resultado efectivos en series cortas en todas las formas de coccidioidomycosis, pero es más barato el itraconazol y no olvidar que en algunos casos la cirugía está indicada.³⁸⁻⁴⁸

Referencias

- Goldman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias. The endemic mycoses. Clin Chest Med 1999; 20: 507-519.
- Verdugo E, Portales A, Manjardin S, García R. Características clínicas y epidemiológicas de las coccidioidomycosis en la Comarca Lagunera. Salud Pública de México 1965; 7: 397-401.
- Fernández LD, De la Garza S, Cortez LL. Coccidioidomycosis en Nuevo León. Gac Med Mex 1975; 109: 327-31.
- Carrada BT. La coccidioidomycosis en los niños. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46: 507-14.
- González Ochoa A. La importancia clínica de la coccidioidomycosis en la frontera entre México y Estados Unidos. Salud Pública de México 1968; 10: 319-23.
- Verdusco E. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. Salud Pública de México 1971; 13: 23-7.
- González-Rascón LA, Sotelo-Cruz N, López-Cervantes G, Salazar-Rascón C. Pericarditis por coccidioidomycosis. Informe de un caso. Bol Med Hosp Infant Mex 1994; 51: 407-11.
- Ogiso A, Ito M, Koyama M, Yamaoka H, Hotchi M, McGinnis MR. Pulmonary coccidioidomycosis in Japan. Case report. Clin Infect Dis 1997; 25: 1260-1.
- Sievers ML. Racial susceptibility to coccidioidomycosis. N Engl J Med 1980; 302: 58-9.
- Cicero RE. El granuloma coccidioidal. Presentación de un caso clínico y consideraciones sobre esta enfermedad. Gac Med Mex 1931; 63: 246-50.
- Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Parte II. Am Rev Resp Dis 1978; 117: 727-71.
- Ampel NM, Wieden MA, Galgiani JN. Coccidioidomycosis: Clinical update. Rev Infect Dis 1989; 11: 897-911.
- Stevens DA. Coccidioidomycosis. N Engl J Med 1995; 332: 1077-82.
- Wong JS, Herman SJ, De Hoyos A, Weisbrod GL. Pulmonary manifestations of coccidioidomycosis. Can Assoc Radiol J 1994; 45: 87-92.
- Wiebe BM, Stenderup J, Grode GW, Jacobsen GK. Pulmonary coccidioidomycosis. Ugeskr Laeger 1993; 155: 1722-3.
- Larwood TR. Coccidioidin skin testing in Kern county, California, decrease in infections rate over 58 years. Clin Infect Dis 2000; 30: 612-3.
- Bayer AS, Yoshikawa TT, Guze LB. Chronic progressive coccidioidal pneumonitis. Report of six cases with clinical, roentgenographic, serologic, and therapeutic feature. Arch Intern Med 1979; 139: 536-40.
- Ludwig PW, Drage CW. Cavitating coccidioidomycosis complicated by a second cavitating pneumonia. Minn Med 1981; 64: 755-7.
- CDC. Coccidioidomycosis. Arizona 1990-1995. MMWR 1996; 45: 1069-73.
- Woo JH, Lee JS, Lee DW, Jin SY, Kim DW, Lee WG. A case of disseminated coccidioidomycosis- autopsy report. J Korean Med Sci 1996; 11: 258-64.
- Harley WB. Disseminated coccidioidomycosis associated with extreme eosinophilia. Clin Infect Dis 1994; 18: 627-9.
- Raab SS, Silverman JF. Fine-needle aspiration biopsy of pulmonary coccidioidomycosis. Spectrum of cytologic finding in 73 patients. Am J Clin Pathol 1993; 99: 582-7.
- Moreau L, Besson J, Valcke J, Philbert M. Acute non-tuberculous miliary lung. Sem Hosp 1975; 51: 131-5.
- Jenkins DW Jr. Persistent adenopathy in coccidioidomycosis: An indication for therapy. South Med J 1977; 70: 531-2.
- Sumiyoshi A. Current pathological trends in miliary tuberculosis. Kekkaku 1973; 48: 31-2.
- Schneider E, Hajjeh RA, Spiegel RA y cols. A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, Calif earthquake. JAMA 1997; 277: 904-8.
- Deteniski SC, Stevens DA. Coccidioidomycosis in compromised host. Medicine 1975; 54: 377-87.
- Kafka JA, Catanzaro A. Disseminated coccidioidomycosis in children. J Pediatrics 1981; 98: 355-61.
- Goldstein E. Miliary and disseminated coccidioidomycosis. Ann Intern Med 1978; 89: 365-6.
- Craig JR, Hiliberg RH, Balchum OJ. Disseminated coccidioidomycosis. Diagnosis by needle biopsy of liver. West J Med 1975; 122: 171-4.
- Goldstein E. Miliary and disseminated coccidioidomycosis. Ann Intern Med 1978; 89: 365-6.
- Sievers ML. Disseminated coccidioidomycosis among southwestern American Indians. Am Rev Respir Dis 1974; 109: 602-612.
- Allen WG, Olsen GN, Yergin BM. Disseminated coccidioidomycosis with respiratory failure presenting in Florida. J Fla Med Assoc 1981; 68: 365-8.
- Westty CR. Disseminated coccidioidomycosis in children. J Pediatr 1982; 101: 154-8.
- Knoper SR, Coligiari JN. Systemic fungal infections: Diagnosis and treatment I. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am 1988; 2: 861-80.
- Mota HE, Castelbonco R, Saracho P. Nefrotoxicidad por Anfotericina B. Bol Med Hosp. Infant Mex 1981; 38: 941-6.
- Collins MS, Pappagianis D. Uniform susceptibility of various strains of *Coccidioides immitis* to amphotericin B. Antimicrob Agents. Chemother 1977; 111: 1049-55.
- MacDonald N, Steenhoff C, Powell KR. Review of coccidioidomycosis in immunocompromised children. Am J Dis Child 1981; 135: 553-6.
- Helen B, Shehab Z, Lightner E, New M, Chow D. Adrenal response in children receiving high doses of ketoconazole for systemic coccidioidomycosis. J Pediatr 1988; 112: 488-92.
- Díaz M, Puente R, De Hoyos IA, Cruz S. Itraconazole in the treatment of coccidioidomycosis. Chest 1991; 100: 682-4.
- Galgiani JN. Coccidioidomycosis: Changes in clinical expression serological diagnosis therapeutic options. Clin Infect Dis 1992; 14(Suppl 1): S100-S105.
- Goldman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias. The endemic mycoses. Clin Chest Med 1999; 20: 507-19.
- Catanzaro A. Ketoconazole for treatment of disseminated coccidioidomycosis. Ann Intern Med 1982; 96: 436-42.
- Baker EJ, Hawkins JA, Waskow EA. Surgery for coccidioidomycosis in 52 diabetic patients with special reference to related immunologic factors. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 75: 680-7.
- Spebar MJ, Jarstfer BS, Zeigler MG. Operative management of chronic coccidioidomycosis. Am J Surg 1977; 134: 777-9.
- Zurlo J, Crook T, Green W y col. Coccidioidomycosis in travelers returning from Mexico. Pennsylvania, 2000. MMWR 2000 49 1004-5.
- Chechani V, Landreneau RJ, Shaikh SS. Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. Ann Thorac Surg 1992; 54: 296-300.
- Freson PF, Landreneau RJ, Dowling RD. Comparison of open versus thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 199.
- Thomas JH, Farek PE, Hermrecks AS. Diagnostic value of open lung biopsy in immunocompromised patients. Am J Surg 1987; 154: 692-5.