



## Caso clínico

### Problemas clínicos en micología médica: problema número 52



### Clinical problems in medical mycology: Problem number 52

Fernando Messina<sup>a</sup>, Roxana Depardo<sup>a</sup>, Ricardo Negroni<sup>a</sup>, Mercedes Romero<sup>a</sup>, Laura Walker<sup>a</sup>, Alicia Arechavala<sup>a,\*</sup>, Emmanuel Marín<sup>a</sup>, Cristina Canteros<sup>b</sup> y Gabriela Santiso<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad Micología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Departamento de Micología, INEI-ANLIS Carlos Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### ABSTRACT

The case of a 60 year old woman with hemoptysis and a thin-walled cavitory lesion at the upper lobe of the right lung is presented. The woman presented at the Mycology Unit of the Muñiz Hospital in Buenos Aires City 3 months after the beginning of her clinical manifestations. A hyaline micelial fungus with chlamido-arthroconidias was isolated from the bronchoalveolar lavage. Immunodiffusion and counter-immunoelectrophoresis with coccidioidin and histoplasmin rendered positive results against both antigens, and skin tests with coccidioidin and histoplasmin were also positive with strong reactions. The isolated fungus was identified as *Coccidioides posadasii* at the National Microbiology Institute Carlos Malbrán, by means of a molecular technique. The patient was treated with itraconazole by oral route at a daily dose of 200 mg with good clinical response, but due to the persistence of the lung cavity, a surgical removal of the upper lobe of the right lung had to be scheduled.

© 2017 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Paciente SL, de sexo femenino y de 60 años de edad, empleada administrativa, que nació y vive en la ciudad de Buenos Aires. En el pasado ha realizado viajes al Valle de Punilla en la provincia de Córdoba y a la ciudad de Merlo en la Provincia de San Luis. Como antecedentes patológicos refiere hipertensión arterial controlada con enalapril 5 mg/día y que fue fumadora de 15 cigarrillos al día entre los 15 y los 40 años de edad.

Fue derivada a la Unidad de Micología del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz para confirmar cierto diagnóstico e instaurar el tratamiento adecuado. Tres meses antes de esta consulta la paciente había sufrido una hemoptisis de mediana gravedad. La tomografía computarizada de tórax mostró una imagen cavitaria en el lóbulo superior del pulmón derecho, de paredes finas, de aproximadamente 5 cm de diámetro, que parecía parcialmente ocupada por una sustancia hiperdensa y presentaba una adherencia pleural (fig. 1). Los estudios de laboratorio de rutina solo mostraron, como datos de importancia, una velocidad de eritrosedimentación de 23 mm en la primera hora y una eosinofilia del 9% con un recuento de leucocitos de 8.600/μl; los restantes estudios dieron resultados dentro de los límites normales. Se efectuó una fibroendoscopia respiratoria con lavado broncoalveolar. La endoscopia no mostró alteraciones traqueales ni bronquiales y se observó la presencia de

secreciones hemáticas en el bronquio fuente del lóbulo superior del pulmón derecho. La muestra clínica obtenida fue sometida a estudios bacteriológicos para bacterias comunes y micobacterias. Los análisis bacteriológicos no acusaron el desarrollo de micobacterias y solamente se aislaron bacterias de la microbiota habitual del tracto respiratorio alto. Además se realizó un estudio micológico que presentó el desarrollo de un hongo con micelio blanco-grisáceo, cuyos aspectos macro- y micromorfológicos se muestran en la figuras 2 y 3. Los cultivos del hongo aislado fueron remitidos para completar su estudio al Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos Malbrán.

Cuando fue examinada en la Unidad de Micología la paciente estaba en buen estado general: 155 cm de altura, 48 kg de peso, orientada en tiempo y espacio, colaboradora, presión arterial 120–80 mmHg, frecuencia cardíaca 80 por minuto, y frecuencia respiratoria 16 por minuto. En la auscultación pulmonar se apreció un soplo tubario en la parte superior del pulmón derecho; el resto del examen físico no presentó hallazgos patológicos. En nuestra Unidad se llevaron a cabo estudios serológicos y pruebas cutáneas para dos micosis endémicas, y los resultados obtenidos generaron confusión debido a que fueron positivos para dos antígenos.

El aislamiento derivado al Instituto Malbrán mostraba la presencia de clamido-arthroconidios y la identificación definitiva se llevó a cabo por métodos de biología molecular. Una segunda tomografía computarizada de tórax mostró la persistencia de la cavidad de paredes finas y la desaparición del material hiperdenso que tenía en su interior (fig. 4).

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [aliarecha@hotmail.com](mailto:aliarecha@hotmail.com), [aliciaarechavala@yahoo.com.es](mailto:aliciaarechavala@yahoo.com.es) (A. Arechavala).



Figura 1. TAC de tórax donde se observa una cavidad en el lóbulo superior derecho.

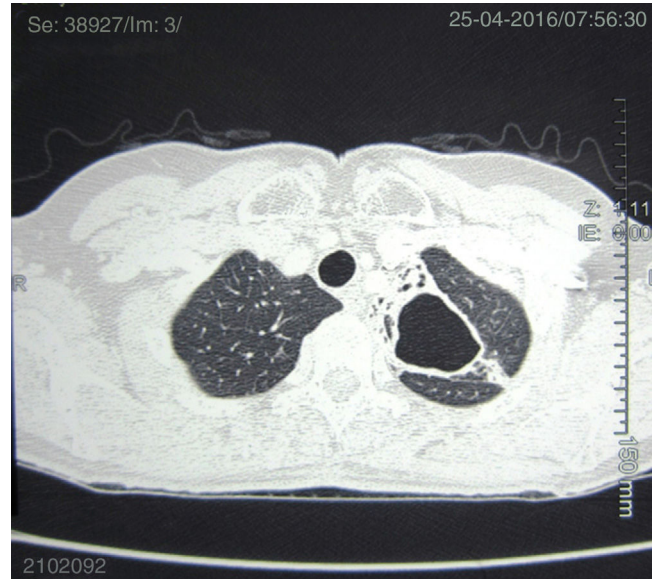


Figura 4. TAC de tórax donde se observa la persistencia de la cavidad sin material hiperdenso en el interior



Figura 2. Aspecto macroscópico de las colonias en agar Sabouraud.

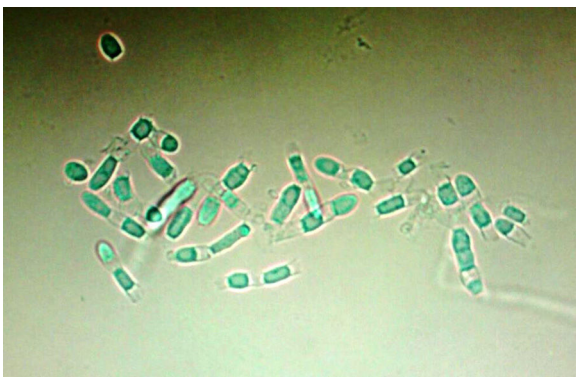


Figura 3. Aspecto micromorfológico del aislamiento donde se muestran clamidoroconidios.

## Preguntas

1. ¿Qué enfermedades pueden presentar hemoptisis y cavidades pulmonares de paredes finas, excluyendo la tuberculosis?

- ¿Cómo explica la desaparición de las imágenes radiopacas intracavitarias?
- ¿Cuáles son los hongos miceliales que presentan clamidoroconidios?
- ¿Qué estudios pueden hacerse para determinar el género y la especie del hongo aislado?
- ¿Qué antígenos deben haberse usado para las pruebas cutáneas y serológicas y qué resultados esperarías Ud. observar en un caso como este?
- ¿A qué forma clínica de micosis corresponde?
- ¿Cuál habrá sido el tratamiento indicado, teniendo en cuenta la dificultad generada por los resultados serológicos positivos para dos micosis?
- ¿Qué pronóstico tiene esta enferma?

## Respuestas

1. En nuestro medio deben tenerse en cuenta varias enfermedades infecciosas y parasitarias: micobacteriosis atípicas, histoplasmosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, los neumatoceles producidos por la neumocistosis y la hidatidosis con quiste pulmonar roto; dentro de las no infecciosas se encuentra el quiste congénito de pulmón. Dado que en esta paciente se aisló un hongo en el lavado broncoalveolar y no tenía antecedentes previos de padecimientos respiratorios, se pensó que podía tener una coccidioidomicosis o una histoplasmosis. A favor del primer diagnóstico debe tenerse en cuenta el sexo femenino, la eosinofilia sanguínea, la ausencia de deterioro del estado general y de enfermedad obstructiva broncopulmonar crónica; en contra, que no reside en el área endémica de la coccidioidomicosis, aunque ha viajado varias veces a San Luis como turista. A favor de la histoplasmosis solo puede considerarse su residencia permanente en la zona endémica de esta micosis, ya que la histoplasmosis pulmonar crónica excavada es frecuente en hombres mayores de 50 años de edad, con enfermedad obstructiva broncopulmonar crónica y el deterioro del estado general es semejante al que produce la tuberculosis pulmonar<sup>7</sup>. Lo más probable es que las imágenes intracavitarias correspondieran a coágulos, que se eliminan fácilmente cuando cesa la hemorragia y pueden simular bolas fúngicas o restos de membranas de un quiste hidatídico.

2. Pueden observarse clamido-antroconidios en *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, y en hongos saprobios del género *Malbranchia*; con menos frecuencia pueden encontrarse en especies de *Myxotrichum* o *Chrysosporium*<sup>2,3</sup>.
3. El diagnóstico de coccidioidomicosis puede realizarse poniendo en evidencia el dimorfismo de la especie mediante inoculación en animales de laboratorio como ratones, ratas o cobayos, mediante la producción *in vitro* de esferas con la técnica de Converse (cultivos agitados a más de 37°C en medios ricos en proteínas y con 10% de CO<sub>2</sub>), o por medio de la obtención de exoantígenos del cultivo aislado, que se estudian mediante pruebas de inmunodifusión en gel de agar con suero patrón de conejo inmunizado (método de Standard y Kaufman). Existen otras técnicas más modernas como la identificación de *Coccidioides* mediante hibridación con sondas de quimioluminiscencia conocidas comercialmente como AccuProbe (Gen-Probe, San Diego, California). Las técnicas de reconocimiento del ADN fúngico permiten además la identificación de las dos especies patógenas: *C. immitis* y *C. posadasii*. Por último, los equipos de espectrometría de masas MALDI-TOF MS son también aptos para este propósito. La cepa aislada fue identificada como *C. posadasii*<sup>1-4</sup>.
4. Por lo expuesto en la respuesta a la pregunta 1 se realizaron pruebas de inmunodifusión en gel de agar y contrainmunolectroforesis con coccidioidina e histoplasmina e intradermorreacciones con ambos antígenos. Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada fueron positivas para histoplasmina con 40 mm de infiltrado y para coccidioidina con 15 mm. Las reacciones de inmunodifusión presentaron resultados positivos para los dos antígenos con suero sin diluir. La contrainmunolectroforesis con inmunodifusión secundaria presentó una banda de precipitación anódica y otra catódica con histoplasmina, en tanto que se observaron dos bandas catódicas con coccidioidina. Se conoce la existencia de reacciones cruzadas entre estos antígenos, pero también es posible que esta paciente esté infectada con ambos hongos. La histoplasmosis es endémica en la ciudad de Buenos Aires y es muy posible que la enferma que estudiamos fuese portadora de una infección latente asintomática por *Histoplasma capsulatum*, situación en la que se encuentra más del 35% de los habitantes de esta ciudad, y sufriese al mismo tiempo una infección pulmonar evolutiva por *C. posadasii*. También es posible que la activación del sistema inmune producida por la coccidioidomicosis pulmonar activase la inmunidad adaptativa, tanto humoral como mediada por células para ambos antígenos fúngicos. A favor de esta interpretación está el hecho que después de 6 meses de tratamiento antifúngico las pruebas serológicas de inmunodifusión y contrainmunolectroforesis se tornaron negativas para los dos antígenos<sup>4,5,7</sup>.
5. Esta cavidad pulmonar única y de aspecto quístico es considerada una secuela de la infección primaria pulmonar en la coccidioidomicosis, puede ser asintomática durante períodos largos hasta que se complica con hemoptisis, una sobreinfección bacteriana o la rotura hacia la cavidad pleural con resultado de neumotórax o pnoneumotórax. En este caso fue un episodio hemoptico<sup>1,6,7</sup>.
6. Tanto el itraconazol como la anfotericina B son antifúngicos activos en ambas micosis. En este caso se prescribió itraconazol a razón de 200 mg/día en forma de cápsulas, durante un año. Esta dosis parece en principio baja para una coccidioidomicosis pulmonar, pero debe tenerse en cuenta el bajo peso de esta paciente<sup>1,3,8</sup>.
7. La evolución fue buena, la hemoptisis no se repitió, la paciente está asintomática y las pruebas serológicas específicas se negatizaron, sin embargo la lesión cavitaria, como era de esperar por tener más de 4 cm de diámetro, permanece sin cambios. Por lo tanto, el pronóstico, en cuanto a la supervivencia de la enferma es bueno, pero la persistencia de la cavidad pulmonar hace posible la aparición de complicaciones como las infecciones secundarias y el neumotórax. Por esta razón será estudiada para realizarle una lobectomía superior derecha.

#### Bibliografía

1. Ampel NM. Coccidioidomycosis. En: Kauffman CA, Pappas GP, Sobel JD, Dismukes WE, editores. *Essential in Clinical Mycology*. 2nd Edition. Springer Science & Busyness Media LLC; 2011. p. 249-366.
2. Canteros CE, Toranzo A, Ibarra-Camou B, David V, Carrizo SG, Santillán-Iturres A, et al. Coccidioidomicosis en Argentina (1892-2009). *Rev Argent Microbiol*. 2010;42:261-8.
3. Galgiani JN. *Coccidioides immitis*. En: Mandell, Douglas, Bennett, Enfermedades, Infecciosas, editores. *Principios y Práctica*. Barcelona España: Elsevier; 2012. p. 3329-40.
4. Kaufman L, Reiss E. Serodiagnosis of fungal diseases. En: Rose NR, Conway E, Fahey JL, Friedman H, Penn GM, editores. *Manual of clinical laboratory immunology*. 4th Ed. ASM; 1992. p. 506-43.
5. López Daneri G, Jewtuchowicz V. Coccidioidomicosis. En: Landaburu MF, Mujica MT, editores. *Micología Médica: una visión actual*. Buenos Aires: Ed. Eudeba; 2016. p. 165-78.
6. Negroni R. Coccidioidomicosis. En: Restrepo MA, Robledo RJ, Leiderman WE, Botero RD, Bedoya VEI, editores. *Enfermedades Infecciosas*. 6 Edición. Medellín. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003. p. 309-15.
7. Negroni R. Micosis del aparato respiratorio. En: Negroni R, editor. *Lecciones de clínica micológica*. Buenos Aires, Argentina: Ed. La Agenda; 1997. p. 43-60.
8. Santiso G, Arechavala A, Maiolo E, Balarezo Juncos S, Fernández ML, Messina F, et al. Problemas Clínicos en Micología Médica. Problema N° 45. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:72-4.