



# Problemas Clínicos en Micología Médica: problema nº 9

Ricardo Negróni

Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Paciente P.G. de sexo femenino, 70 años de edad, residente en la localidad de Monte Grande, Provincia de Buenos Aires. La paciente nació en la Provincia de Salta (noroeste de la Argentina) y vivió hasta 1980 en la zona rural de la Provincia del Chaco (nordeste de Argentina, región subtropical húmeda). Durante su permanencia en el Chaco, alternó tareas rurales con ocupaciones hogareñas. Sin antecedentes patológicos previos de importancia hasta 1999, en ese año presentó un proceso pulmonar catalogado como tuberculosis por el cual recibió seis meses de tratamiento específico.

En enero de 2003 fue internada en el Hospital Francisco Javier Muñiz con un cuadro de insuficiencia respiratoria. El proceso que motivó su internación había comenzado dos meses antes con tos seca, astenia, adinamia, anorexia, pérdida de 7 kg de peso y febrícula vespertina. Antes de la internación y en los primeros días de la misma, la paciente se quejó de cólicos abdominales y dispepsia gástrica de tipo hiperesténico.

En el examen físico se comprobó un adelgazamiento extremo, la paciente estaba lúcida y con disnea de grado funcional 4, temperatura axilar 37 °C. Se observaban en el cuello nódulos en ambas regiones carotídeas y en la zona submentoniana, algunos ulcerados y cubiertos por gruesas costras serohemáticas y otros fluctuantes, con tendencia a producir gomas (Figura 1). En la mucosa oral se comprobó la presencia de tres lesiones nodulares en el dorso de la lengua con vértice ulcerado, el fondo de las úlceras era granulomatoso y con puntillado hemorrágico, en el paladar blando se observó una lesión ulcerada, poco profunda, de fondo granulomatoso y puntillado hemorrágico. En el examen físico del aparato respiratorio mostró una hipoventilación global, con estertores de burbuja gruesos. La palpación de abdomen permitió detectar el borde hepático a dos traveses de dedo del reborde costal. La frecuencia cardíaca era de 105 latidos por minuto y no se auscultaron soplos ni ruidos agregados. La tensión arterial fue de 90/60 y la frecuencia respiratoria de 30 por minuto. La radiografía de tórax mostró imágenes patológicas del intersticio pulmonar de tipo reticulonodulillar que se extendían a ambos pulmones, con predominio en los campos medios y superiores, había signos radiológicos de hiperinflación pulmonar, con zonas hiperclaras y diafragmas aplanados (Figura 2).



Figura 1. Lesiones cutáneas de cuello de la paciente.



Figura 2. Radiografía de tórax de frente de la paciente.

#### Dirección para correspondencia:

Dr. Ricardo Negróni  
Juncal 3475 - 4°C  
1425 Buenos Aires, Argentina  
Correo electrónico: hmmicologia@net.ar

©2004 Revista Iberoamericana de Micología  
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)  
1130-1406/01/10.00 Euros



Sección patrocinada por Pfizer España, S.A.

Los exámenes complementarios de laboratorio: eritrosedimentación 90 mm en la primera hora, hemograma: hematíes 4.450.000/ $\mu$ l, hematocrito 38 %, hemoglobina 12,5/dl, leucocitos 12.900/ $\mu$ l, neutrófilos 79 %, eosinófilos 6 %, basófilos 0 %, linfocitos 11 %, monocitos 4 %, plaquetas 462.000/ $\mu$ l, glucemia 60 mg/dl, uremia 19 mg/dl, creatininemia 1 mg/dl, colesterolemia 125 mg/dl, bilirrubina total 0,85 mg/dl, bilirrubina directa 0,15 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética 32 U/l., transaminasa glutámico pirúvica 25 U/l., fosfatasa alcalina 145 U/l., proteinograma: proteínas totales 7,3 g %, alfa 1 globulina 0,20 g %, alfa 2 globulina 0,85 g %, betaglobulina 0,75 g % y gammaglobulina 2,4 g % (hipergammaglobulinemia policlonal); ionograma: sodio plasmático 132 meq/l. y potasio plasmático 5,4 meq/l.

Estudio de gases en sangre: PO<sub>2</sub> 57 mm Hg, PCO<sub>2</sub> 42 mm, bicarbonato 25 mm Hg, saturación 89,3 %, pH 7,39.

Endoscopia respiratoria: se observó inflamación subglótica con disminución de luz a nivel del primer anillo traqueal, el resto del examen mostró mucosa conservada, sin alteraciones anatómicas.

Endoscopia digestiva alta: presentó signos de gastritis crónica, con focos de metaplasia epitelial.

Ecografía abdominal: como hallazgos anormales se comprobó disminución del tamaño de ambos riñones y aumento de la ecogenicidad parenquimatosa, imágenes de masas de 5 mm por 15 mm arriba de ambos riñones, calcificaciones en la aorta abdominal.

Electrocardiograma: taquicardia sinusal con trazado normal.

En el material obtenido del lavado bronquial se comprobó la presencia de elementos esféricos de 12 a 20  $\mu$ m de diámetro, de pared gruesa y refringente, con brotes igualmente esféricos, de estructura similar y menor tamaño, el citoplasma presentaba gotas refringentes de lípidos. Esta observación se hizo en preparaciones al estado fresco y en extendidos teñidos con el método de metenamina plata de Grocott (Figura 3).

### Preguntas:

1. ¿Cuántos síndromes clínicos presenta esta paciente?
2. ¿Qué enfermedades pueden producir estos síndromes clínicos?
3. De las enfermedades antes mencionadas ¿cuál considera Ud. que es la que aquejó a la enferma, de acuerdo al resultado del examen microscópico del lavado bronquial?
4. ¿Considera Ud. que puede haber más de una enfermedad simultáneamente en esta enferma?
5. ¿Qué pruebas directa e indirectas de diagnóstico microbiológico Ud. haría para certificar su presunción diagnóstica?
6. ¿Cuáles son las dificultades terapéuticas más importantes que presenta este caso?
7. ¿Cuál sería el tratamiento antifúngico de elección para esta paciente?

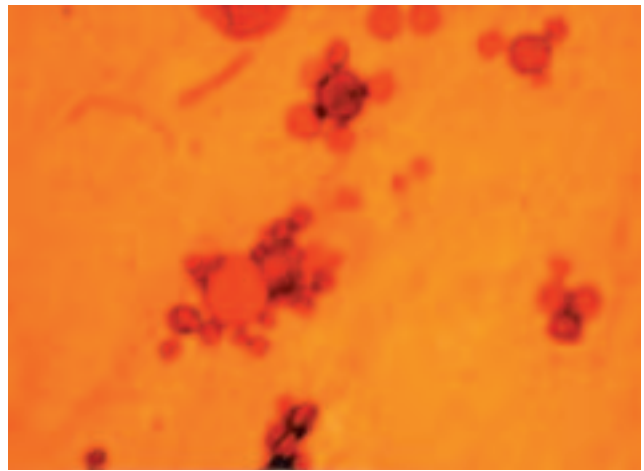


Figura 3. Extendido de secreción purulenta teñido con Grocott, 400 X.

### Respuestas:

1. Esta paciente presenta un cuadro infeccioso general caracterizado por febrícula vespertina, astenia, anorexia, adinamia, pérdida de peso, leucocitosis neutrófila e hipergammaglobulinemia policlonal; un síndrome respiratorio con tos seca, disnea y manifestaciones radiológicas de una intersticiopatía difusa; un síndrome cutáneo-mucoso con un claro cuadro de escrofuloderma en la región cervical y de estomatitis ulcerogranulomatosa y un síndrome humoral y clínico compatible con insuficiencia suprarrenal debido a la hipotensión arterial, astenia, eosinofilia sanguínea moderada, hiponatremia e hipercaliemia. Respecto a este último síndrome la ecografía abdominal mostró imágenes compatibles con agrandamiento de ambas suprarrenales.
- 2.-3. Todos estos síndromes pueden ser causados por tres enfermedades relativamente comunes en amplias zonas de América del Sur: la tuberculosis, la histoplasmosis y la paracoccidiodomicosis. La enferma que nos ocupa tenía antecedentes de tuberculosis y este episodio podría corresponder a una reactivación de su afección anterior. Sin embargo, actualmente, la tuberculosis extrapulmonar es poco frecuente en Argentina y por otra parte, esta infección no explica el hallazgo microscópico en el lavado bronquial. Este último se relaciona fuertemente con el diagnóstico de paracoccidiodomicosis, dado el tamaño, la refringencia y la fácil visualización de los elementos parasitarios observados en el examen microscópico al estado fresco y en coloración de Grocott de esta muestra clínica. La coccidiodomicosis también puede producir todos estos síndromes clínicos, pero las lesiones mucosas son excepcionales. La zona geográfica donde esta paciente vivió y desarrolló tareas rurales es endémica de paracoccidiodomicosis. Esta micosis es poco frecuente en las mujeres adultas, debido probablemente a la protección que ejercen los estrógenos, en este caso, dicha protección se ha perdido debido a la edad avanzada de la paciente.

4. En los pacientes procedentes de zonas tropicales o subtropicales es poco aplicable el criterio de la unidad etiológica, por esta razón debe examinarse muestras clínicas de las diversas localizaciones de la enfermedad que compromete al paciente, incluyendo estudios parasitológicos del tubo digestivo. En este caso particular, además del lavado bronquial se buscó la presencia de bacilos ácido-alcohol-resistente en muestras de esputo y punción aspiración de los ganglios cervicales y se realizó un examen parasitológico de materia fecal. En este último se encontraron *Strongyloides stercoralis* y *Blastocystis hominis*. Tanto en la muestra ganglionar como en las expectoraciones se comprobó la presencia de elementos fúngicos típicos de *Paracoccidioides brasiliensis* y no se observaron bacilos ácido-alcohol-resistentes.
5. Las pruebas directas de diagnóstico ya han sido expuestas en la respuesta anterior, corresponde, sin embargo, agregar aquí que es indispensable efectuar cultivos, tanto para el aislamiento de los hongos, como de las micobacterias en las muestras clínicas estudiadas. El aislamiento en cultivos de *P. brasiliensis* no es siempre exitoso, existe más posibilidad de tener éxito cuando el material clínico es obtenido de una lesión cerrada y sin contaminación. En este caso, se consiguió el aislamiento del agente causal de la punción-aspiración del ganglio cervical. Las pruebas serológicas son de gran valor, no sólo en el diagnóstico de la paracoccidioidomycosis, sino también en el seguimiento y el pronóstico de esta enfermedad. En general, los títulos altos de anticuerpo corresponden a afecciones graves y van descendiendo a medida que la afección mejora como consecuencia del tratamiento específico. Las pruebas cutáneas con paracoccidioidina suelen ser negativas en los casos graves y positivas en los más leves. En esta paciente, cuyo estado general estaba gravemente comprometido, las pruebas serológicas fueron positivas con los siguientes resultados: reacción de inmunodifusión en gel de agar: positiva hasta 1/16; prueba de fijación de complemento positiva hasta 1/256 y contraelectroforesis positiva con una banda anódica y una catódica. La prueba cutánea con paracoccidioidina fue negativa a la igual que la reacción de PPD con 2 UT. Además cabe señalar que el recuento de células T CD4 positivas fue de 135/ $\mu$ l y que la serología para VIH 1 y 2, fue no reactiva en varias oportunidades. Este hecho se explica por la traslocación de los linfocitos T CD4 positivo que de la sangre periférica van hacia los granulomas. Esta situación suele revertirse con la mejoría general obtenida con el tratamiento. Esta paciente corresponde al llamado polo anérgico de la paracoccidioidomycosis, caracterizado por títulos altos de anticuerpos específicos, pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada negativas, fallos de la inmunidad mediada por células, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal.
6. Las dificultades terapéuticas de esta paciente son múltiples, podemos enumerar las siguientes: 1) micosis diseminada con compromiso multiorgánico y grave alteración del estado general; 2) insuficiencia respiratoria con hipoxemia; 3) posible insuficiencia suprarrenal

y desequilibrio hidroelectrolítico. Por lo tanto, además del tratamiento antifúngico esta paciente deberá recibir hidratación parenteral adecuada, asistencia respiratoria e hidrocortisona inicialmente por vía intravenosa y luego por vía oral. En la paciente que nos ocupa estas medidas fueron tomadas y se produjo la mejoría de la enferma en un lapso de 10 días. Después de este plazo pudo ser trasladada a una sala de internación de autocuidados con el tratamiento antifúngico, 30 mg de hidrocortisona por día y alimentación e hidratación por vía oral. Con posterioridad a la mejoría clínica de la micosis, se planteó el problema de la fibrosis pulmonar residual. Es conocido que esta micosis sistémica produce una reparación de las lesiones a expensas de una extensa fibrosis, que genera situaciones clínicas, a veces tan graves, como la enfermedad que la originó. En este caso, un examen funcional de aparato respiratorio llevado a cabo 6 meses después de iniciado el tratamiento, mostró una capacidad vital de 32 %, una capacidad vital forzada de 32 %, un flujo espiratorio V1 de 39 % y un flujo espiratorio forzado 25-75 % del 46 % (reducción marcada de todos los valores). Este hallazgo mostró una insuficiencia respiratoria grave de origen mixto obstructivo y restrictivo.

7. El tratamiento antifúngico más frecuentemente empleado en la actualidad para la paracoccidioidomycosis es con itraconazol a razón de 100 ó 200 mg diarios durante seis meses. Sin embargo, no existen estudios de tratamientos aleatorizados doble ciego que demuestren claramente la superioridad de alguna de las drogas antifúngicas utilizadas. Por lo tanto, es correcto indicar, además del itraconazol la asociación sulfametoxazol-trimetoprima y el ketoconazol. Esta última droga no conviene indicarla en mujeres mayores de 50 años porque son más propensas a presentar problemas hepáticos tóxicos de cierta gravedad cuando la medicación se prolonga por más de cinco semanas. La asociación sulfametoxazol-trimetoprima, si bien es eficaz tiene la desventaja de necesitar un lapso de tratamiento más prolongado, de alrededor de dos años, lo que torna más difícil el cumplimiento por parte del paciente. La anfotericina B es poco utilizada actualmente en esta micosis sistémica, exceptuando los casos graves infantjuveniles con bloqueo de la absorción digestiva por los ganglios linfáticos mesentéricos. Por lo general la respuesta que produce es muy buena, pero debido a su toxicidad debe interrumpirse la medicación y las recidivas son frecuentes, a menos que se emplee algunas de las drogas antes mencionadas. La enferma que presentamos recibió itraconazol a razón de 100 mg diarios durante seis meses, presentó una buena respuesta clínica, con aparente remisión de todas las lesiones activas, quedó con una insuficiencia respiratoria crónica, sin sobrecarga ventricular derecha y con su insuficiencia suprarrenal compensada por terapia sustitutiva.