



## Problemas clínicos en Micología Médica: problema n° 21

Ricardo Negroni, Gabriela López Daneri, Ana María Robles, Alicia Arechavala, Mario H. Bianchi y Gabriela Santiso

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

Paciente G.M. de 48 años de edad, de sexo femenino, nació en la provincia de Santiago del Estero (norte de la República Argentina) y vive en Moreno, provincia de Buenos Aires. Se atiende en la Unidad Micología del Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz desde 1990 por una micosis granulomatosa y supurativa, diseminada, con localizaciones en la piel, los ganglios linfáticos, los huesos y las articulaciones. Inicialmente fue tratada con itraconazol (200 mg/día) y 5-fluorocitosina (5 g/día) durante ocho meses. Al finalizar el tratamiento las lesiones cutáneas habían desaparecido y las ganglionares se redujeron notablemente. Permaneció sin nuevas lesiones durante tres años y luego sufrió múltiples recidivas que fueron tratadas con diversos antifúngicos incluyendo itraconazol, 5-fluorocitosina, anfotericina B, terbinafina, fluconazol y griseofulvina. Los lapsos en los que estaba libre de lesiones eran cada vez más cortos y las lesiones cutáneas y ganglionares eran cada vez más graves.

En 1999, a los 41 años de edad, quedó embarazada y la gravedad de su micosis fue aumentando durante la gestación. A los ocho meses de gestación tenía un cuadro febril prolongado, las lesiones cutáneas se habían tornado vegetantes, supurativas y, una de ellas, ubicada en el dorso llegó a tener 60 cm de diámetro. Las adenopatías se generalizaron y se tornaron supurativas, presentó una osteoartritis en la rodilla izquierda, con osteolisis del cóndilo externo del fémur y un foco de imágenes (radiografías de rodillas y resonancia nuclear magnética). Incluso se le efectuó una biopsia ósea, cuyo examen micológico no acusó la presencia de hongos y se decidió interrumpir el tratamiento antifúngico.

El 24/09/2004 consultó por dolor en el oído izquierdo. Se comprobó que la paciente estaba en buen estado

general, pero se palparon adenomegalias ligeramente fluctuantes, de 2 cm a 3 cm de diámetro, no adheridas a planos profundos, que se desplazaban junto a la piel suprayacente, eran indoloras y de temperatura normal; se ubicaban en la cadena carotídea izquierda, hueco supraclavicular y axila del mismo lado. Se palpó además hipertrofia de la parótida derecha indolora, tanto espontáneamente como a la palpación. Se quejó, igualmente, de dolor a la marcha localizado en la rodilla izquierda. En el examen físico se comprobó un aumento del diámetro de la rodilla izquierda, dolor a la movilización pasiva, choque rotuliano positivo y dolor a la presión en los cóndilos femorales y los platillos tibiales.

Las radiografías de rodilla izquierda mostraron una imagen osteolítica situada en la unión de la metáfisis y la diáfisis de la tibia, de 3 cm x 2 cm de superficie (Figura 1).

Se efectuó una punción de uno de los ganglios cervicales, que permitió extraer 1 ml de secreción purulenta cuyo examen micológico permitió la observación del mismo hongo que en episodios anteriores. Los cultivos fueron igualmente positivos para este microorganismo. Se le indicó reiniciar tratamiento con itraconazol (400 mg/día) el 24/09/2004. Se le pidió una tomografía computarizada de ambas rodillas, que mostró imágenes osteolíticas en el platillo tibial derecho y en la proyección anterior del cóndilo femoral externo del lado izquierdo. También presentó una imagen radiolúcida en la unión de la metáfisis con la diáfisis de la tibia izquierda y derrame intraarticular. Tomó itraconazol bajo control médico hasta el 22/02/2005 y luego estuvo internada en el Hospital Pirovano para ser sometida a un desbridamiento y limpieza de las lesiones óseas.



Figura 1. Lesión osteolítica de la tibia.

### Dirección para correspondencia:

Dr. Ricardo Negroni  
Unidad Micología  
Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz  
Uspallata 2272  
1282 Buenos Aires, Argentina  
Fax: +54 11 4304 4655  
Email: hmmicologia@intramed.net

©2006 Revista Iberoamericana de Micología  
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)  
1130-1406/01/10.00 €



Figura 2. Lesión cutánea de la frente.



Figura 3. Lesión cutánea de la espalda.

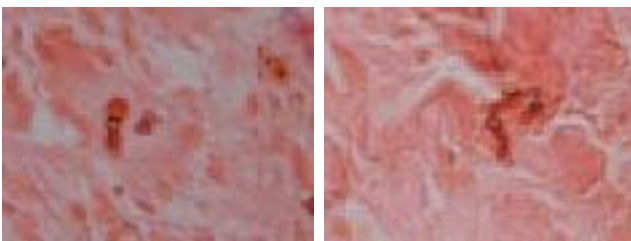


Figura 4. Preparación histopatológica de la piel, teñida con Manson-Fontana x400.

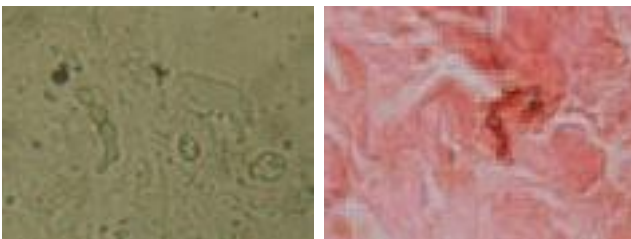


Figura 5. Preparación al estado fresco, con KOH al 10%, de la biopsia cutánea x400.



Figura 6. Microcultivo en agar patata glucosado del microorganismo aislado, montado en Gueguen, x1000.

Perdimos contacto con la enferma hasta el 5/12/2005, en que concurrió nuevamente por presentar lesiones cutáneas de 2 cm a 3 cm de diámetro, hiperpigmentadas y ligeramente vegetantes, situadas en el lado derecho de la frente, en el lado derecho de la espalda a la altura de la escápula y en la pierna izquierda (Figuras 2 y 3). Se palparon además adenomegalias en ambas cadenas carotídeas. La rodilla izquierda nuevamente estaba tumefacta, dolorosa y con impotencia funcional. La radiografía de la rodilla izquierda mostró una imagen osteolítica idéntica a la observada en la radiografía anterior (Figura 1).

Se llevaron a cabo dos biopsias cutáneas, una para estudio histopatológico y otra para examen micológico.

Los exámenes complementarios de laboratorio acusaron los siguientes resultados:

Eritrosedimentación 80 mm en la 1ª hora, hemáties  $4,1 \times 10^6/\mu\text{l}$ , hemoglobina 13,2 g/dl, hematocrito 39,2%, leucocitos 10.900/ $\mu\text{l}$ , neutrófilos 43,1%, eosinófilos 18,7%, basófilos 0,7%, linfocitos 31%, monocitos 6,5%, plaquetas 345.000/ $\mu\text{l}$ , uremia 0,30 mg/dl, creatinemia 1,05 mg/dl, uricemia 5,6 mg/dl, glucemia 85 mg/dl, calcemia 9,5 mg/dl, fosfatemia 3,2 mg/dl, bilirrubina total 0,74 mg/dl, bilirrubina directa 0,35 mg/dl, TGO 19 U/ml, TGP 13 U/ml, fosfatasa alcalina 237 U/ml y gamma-glutamiltansaminotransferasa 22 U/ml; antiestreptolisina O dentro de los límites normales.

El examen microscópico de la biopsia cutánea, estudio histopatológico con técnica de Manson-Fontana, se muestra en la figura 4 y el examen microscópico directo, al estado fresco, de la biopsia no fijada en formol, se muestra en la figura 5 y el microcultivo del hongo aislado en la figura 6.

### Preguntas:

1. ¿Cómo se llama la micosis que sufre la paciente?
2. ¿Cuál es, en su opinión, el agente causal?
3. ¿Cuál es la fuente de infección y las posibles vías de penetración en el ser humano?
4. ¿Qué estudios pedirían a la paciente que no están indicados en este resumen de historia clínica?
5. ¿Qué tratamiento antifúngico podría iniciarse ahora?
6. ¿Cuál es el pronóstico de este caso clínico?

**Respuestas:**

1. Como puede observarse en la histopatología y en el examen microscópico al estado fresco con hidróxido de potasio, el agente causal es un hongo micelial pigmentado, que se presenta en las lesiones como hifas septadas, pseudohifas y elementos globulosos. Las micosis granulomatosas y supurativas producidas por hongos miceliales pigmentados reciben el nombre de feohifomicosis.
2. Como puede verse en el microcultivo el hongo aislado es micelial, ramificado, septado y pigmentado, presenta un esporóforo erecto y largo en cuyo extremo distal se producen las esporas asexuadas o conidios en forma enteroblástica y dejan después de la emisión de cada esporo un estrechamiento en forma de anillo del esporóforo (anélidos). Este tipo de esporas asexuadas recibe el nombre de aneloconidios y son típicas del género *Exophiala*. El esporóforo erecto y largo, así como los conidios de 2-3  $\mu\text{m}$  de diámetro corresponden a *Exophiala spinifera*.
3. Es un hongo ambiental que, como los restantes integrantes del género, pueden vivir en la tierra sobre sustancia orgánica muerta o restos de vegetales. La penetración al organismo humano se hace tanto por vía inhalatoria como a través de traumatismos cutáneos. Esta especie ha sido hallada como productora de sinusitis, de cromoblastomycosis, de micetomas, de quistes feohifomicóticos y de feohifomicosis diseminada. Su aislamiento es más frecuente en regiones tropicales.
4. Dado que algunas feohifomicosis se presentan como micosis oportunistas, sería necesario descartar aquí la existencia de una causa oculta de inmunodeficiencia. Es necesario pedir, por lo tanto, serología de VIH y hacer un estudio mínimo de la inmunidad, consistente en recuentos de células T CD<sub>4</sub> y CD<sub>8</sub> positivas, de ciertas citoquinas como IL<sub>10</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>2</sub>, e interferón gamma, dosajes de IgG, IgM, IgA e IgE. En este caso particular, las reacciones serológicas para VIH fueron negativas, los recuentos de células T CD<sub>4</sub> y CD<sub>8</sub> positivas demostraron cifras dentro de lo normal, pero se comprobó un aumento de los niveles de IL<sub>10</sub> e IL<sub>4</sub>, e incremento de las concentraciones de IgG e IgE, lo que unido a la eosinofilia sanguínea indica una respuesta de la inmunidad celular con franco predominio de la rama Th<sub>2</sub>.
5. Debido a la gran diversidad de antifúngicos recibidos y a la falta de respuesta clínica completa frente a triazólicos como el itraconazol y el posaconazol, así como a la necesidad de suministrar a la paciente un tratamiento muy prolongado por la existencia de lesiones óseas, se requería una medicación poco tóxica, eficiente frente a hongos negros (dematiáceos), de buena penetración en hueso, de alta concentración en los restantes tejidos y que no haya sido utilizada en esta enferma. Tomamos la decisión de indicar voriconazol por vía oral a razón de 200 mg cada 12 h. Esta medicación se inició hace tres meses y la paciente experimentó una marcada mejoría de las lesiones cutáneas.
6. El pronóstico de este caso es ominoso a largo plazo, la paciente ha experimentado mejorías importantes con prácticamente la totalidad de los antifúngicos azólicos, pero ninguno fue capaz de proporcionarle una remisión clínica completa. Por lo tanto, la actual mejoría con voriconazol puede no ser definitiva. Ante la ausencia de otras causas de inmunodeficiencia más evidente, pensamos que la perpetuación de esta micosis se debe a la ineficacia de su inmunidad mediada por células con franco predominio de la rama Th<sub>2</sub> y estamos procurando algún procedimiento inmunógeno para modificar este tipo de respuesta. Los pocos casos publicados de feohifomicosis diseminada por *E. spinifera* no respondieron a los tratamientos antifúngicos.