



# Problemas clínicos en Micología Médica: problema n°1

Ricardo Negroni, Silvia Helou, Ana María Robles, Alicia I. Arechavala y Mario H. Bianchi

Unidad de Micología, Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Paciente F.P. de C. de 62 años de edad, sexo femenino, argentina, nacida en la localidad de Belén, Provincia de Catamarca, en un área rural, subtropical y semiárida del noroeste argentino. Desde hace 17 años reside en la Ciudad de Lanús Provincia de Buenos Aires y trabaja como empleada de una fábrica. Consultó al Hospital Muñiz el 21-07-1999, refirió que un año antes de la consulta sufrió un traumatismo cerrado del tobillo izquierdo; después de este accidente se produjo una tumefacción dolorosa que abarcó todo el tobillo y el antepié izquierdos. Esta lesión adquirió un curso crónico, presentó varios nódulos que se reblandecieron y se abrieron por dos trayectos fistulosos, a través de los cuales salió pus amarillento.

El examen clínico de la paciente permitió observar que estaba en buen estado general, en decúbito activo indiferente, caminaba con dificultad debido al problema ya relatado del pie izquierdo y, en el examen de esta zona, se detectaron cuatro nódulos, dos de ellos situados en el antepié izquierdo y dos en el tobillo del mismo lado. Uno de estos nódulos, situado en el antepié, estaba fistulizado y a través del orificio fistuloso, salía secreción purulenta con granos blanco-amarillentos, de 1 mm de diámetro aproximadamente (Figura 1).

Los exámenes complementarios de laboratorio, mostraron resultados dentro de los límites normales, incluyendo hemograma, hepatograma, uremia, glucemia, uricemia y análisis de orina; sólo se observó una eritrosedimentación de 51 mm en la primera hora y una colesterolemia total de 247 mg %.

La radiografía de pie izquierdo no evidenció lesiones óseas, sin embargo, la centellografía con galio y tecnecio, demostraron hipercaptación a nivel del antepié izquierdo y la resonancia nuclear magnética puso en evidencia zonas de osteítis con periostitis en el primer metatarsiano y primera falange del hallux izquierdo.

Se indicó una biopsia quirúrgica que abarcase hasta plano óseo; este material fue dividido para el estudio microbiológico y el estudio histopatológico. Este último presentó, en las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina, granos de 900 µm o más de diámetro, con un centro hematoxilínófilo y radiaciones acidófilas en la parte periférica (Figura 2). Observado a gran aumento (1.000x)

se comprobó que la parte hematoxilínófila estaba constituida por filamentos muy finos y ramificados. En el estudio microbiológico, el examen microscópico acusó la presencia de filamentos largos, de 1 µm de diámetro, Gram-positivos y no ácidosresistentes.



Figura 1

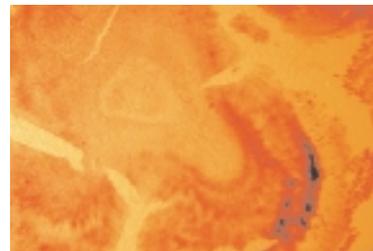


Figura 2

## Preguntas:

- 1) ¿Qué síndrome clínico presenta la paciente?
- 2) ¿Con qué afecciones debe hacerse el diagnóstico diferencial?
- 3) ¿De acuerdo a los datos aportados, cuál es el agente causal de esta infección?
- 4) ¿Qué estudios llevaría a cabo para completar la identificación del agente etiológico?
- 5) ¿Qué opciones terapéuticas le propondría a esta paciente, teniendo en cuenta la magnitud y extensión de las lesiones y el microorganismo causal?
- 6) ¿Cómo se imagina Ud. que fue su evolución?

(Respuestas en la página 220)

## Dirección para correspondencia:

Dr. Ricardo Negroni  
Juncal 3475 - 4ºC  
1425 Buenos Aires  
Argentina  
Tel./Fax: +54 11 4822 8150  
E-mail: ricardox@janssen.com.ar



## Problemas clínicos en Micología Médica: problema n°2

Ricardo Negroni, Silvia Helou, Ana María Robles, Alicia I. Arechavala y Mario H. Bianchi

Unidad de Micología, Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Paciente A.C., sexo masculino, de 43 años de edad, reside en Merlo, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Refiere los siguientes antecedentes patológicos previos: fue adicto a drogas por vía intravenosa, 13 años antes de la consulta estuvo internado en el Hospital Fernández de la Ciudad de Buenos Aires por hepatitis B, durante dicha internación se le detectaron cálculos en la vesícula biliar.

Refirió que en el último mes había tenido episodios de fiebre vespertina y sudores nocturnos. Notó además pérdida de peso, astenia e hiporexia. Hace 20 días notó la aparición de úlceras en la mucosa bucal y hace una semana presentó una lesión ulcerada en la nariz.

El examen físico demostró un paciente en regular estado general, asténico y marcadamente adelgazado. En el paladar duro, se comprobaron lesiones ulceradas de 2 cm de diámetro, de bordes nítidos y fondo necrótico cubierto por una secreción blanquecina (Figura 1). Se observó la pérdida de varias piezas dentarias y un estado avanzado de parodontosis. En la piel de la cara se comprobó una dermatitis seborreica centro-facial, pápulas moluscoides en el mentón y en la mejilla derecha y en la nariz exhibía una lesión nódulo-ulcerada cubierta por costras (Figura 2). Se palparon adenopatías cervicales en las cadenas carotídeas y dos adenomegalias submentonianas de consistencia firme, no adheridas a planos superficiales ni profundos. La semiología del aparato circulatorio y respiratorio no acusó hallazgos significativos. En la exploración del abdomen se comprobó una hepatomegalia de tres traveses de dedo por debajo del reborde costal, borde romo y consistencia firme y se palpó el polo inferior del bazo.

Los exámenes complementarios de laboratorio presentaron resultados dentro de los límites normales, excepto la eritrosedimentación de 53 mm en la primera hora, el hematocrito de 34% y una linfopenia absoluta (18% de linfocitos para un recuento de leucocitos totales de 3600/ $\mu$ l). La reacción de VDRL y la hemaglutinación para enfermedad de Chagas resultaron no reactivas. La radiografía de tórax no mostró imágenes patológicas y la ecografía abdominal acusó los siguientes datos de interés: hepatomegalia mínimamente heterogénea con pequeñas



Figura 1



Figura 2

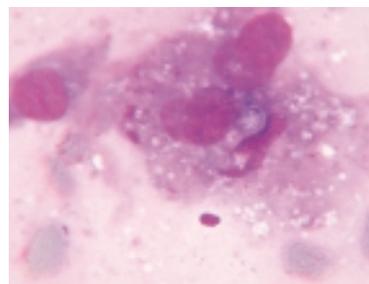


Figura 3

### Dirección para correspondencia:

Dr. Ricardo Negroni  
Juncal 3475 - 4°C  
1425 Buenos Aires  
Argentina  
Tel./Fax: +54 11 4822 8150  
E-mail: ricardox@janssen.com.ar



Figura 4

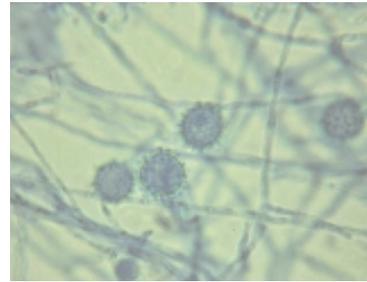


Figura 5

imágenes hiperecoicas, esféricas de 6 mm de diámetro, vesícula biliar de tamaño conservado con paredes de 3 mm de espesor, en el contenido se visualizó una litiasis de 35 mm con barro biliar y esplenomegalia homogénea de 134 mm de longitud. La prueba cutánea con PPD 2 UT no demostró infiltrado. Los marcadores para hepatitis virales mostraron que el suero del paciente era reactivo, no sólo para hepatitis B, sino también para hepatitis C.

El citodiagnóstico de Tzanck de las lesiones de la mucosa oral acusó la presencia de una respuesta inflamatoria inusual con macrófagos y elementos levaduriformes intra y extracitoplasmáticos (Figura 3).

Se le pidió serología para VIH-1 que dio resultado reactivo, tanto por ELISA como por Westernblot. El recuento de células CD4+, fue de 24/ $\mu$ l y la determinación de carga viral presentó 140.000 copias/ml.

Se efectuaron también hemocultivos por lisis centrifugación, que presentaron el desarrollo de las colonias cuyas macro y micromorfología se muestran en las figuras 4 y 5.

### Preguntas:

- 1) ¿Cuál es la micosis asociada a la enfermedad por VIH que presentó este paciente?
- 2) ¿Considera que las pruebas serológicas en búsqueda de anticuerpos hubiesen sido útiles en el diagnóstico temprano de la enfermedad de este paciente?
- 3) ¿Cuál es el tratamiento que Ud. hubiese indicado en este caso?
- 4) ¿Cómo supone Ud. que fue la evolución de este caso clínico?
- 5) ¿Durante qué lapso indicaría Ud. tratamiento de profilaxis secundaria en este paciente?
- 6) ¿En qué medida esta evolución pudo haber sido influida por la medicación antirretroviral?

*(Respuestas en la página 220)*

### Respuestas al problema clínico nº1

- 1) La presencia de nódulos, de fístulas y de granos, define al síndrome micetoma, máxime si se tiene en cuenta la invasión a todos los tejidos, incluyendo partes blandas y huesos. Este síndrome incluye clásicamente a las infecciones producidas por hongos verdaderos (Eumycota) y por Actinomicetales aerobios. La actinomycosis, debida a Actinomicetales anaerobios, presenta una signo-sintomatología parecida, pero en general, es excluida de este capítulo en los textos de microbiología. La actinomycosis no suele ubicarse en las extremidades.
- 2) El diagnóstico diferencial debe establecerse con la botriomicosis, afección causada por bacterias del orden Eubacteriales, que producen granos semejantes a los descriptos. También dan un cuadro clínico parecido las osteomielitis bacterianas de evolución crónica, especialmente la tuberculosa y la estafilocócica. Sin embargo, estas dos últimas no producen granos
- 3) El agente causal es casi con seguridad un actinomiceto aerobio, que produce granos blanco-amarillentos, grandes, blandos e integrados por filamentos bacterianos no ácidosresistentes. Muy probablemente se trata de *Actinomadura madurae*. Los agentes del género *Nocardia* son ácidosresistentes, *Actinomadura pelletieri* produce granos de color rojo rubí y *Streptomyces somaliensis* genera granos de consistencia semejante a la de una tiza, los granos son de color ocre, los filamentos son menos numerosos y difíciles de observar en las preparaciones histológicas con hematoxilina-eosina.
- 4) Es esencial conseguir el aislamiento del agente causal en cultivos puros. Para ello, los granos deben ser sembrados en diversos medios de cultivo, sin antibióticos. Previo a la siembra, conviene lavarlos varias veces en agua destilada estéril para reducir las posibles contaminaciones. En nuestro laboratorio solemos sembrar medio de Sabouraud, agar-infusión de cerebro y corazón, medio de Lowenstein y medio Thayer Martin. Una vez obtenido el cultivo puro, se llevan a cabo las siguientes pruebas: examen micromorfológico en preparaciones teñidas por el método de Gram y de Kinyoun, hidrólisis de la caseína en agar-leche, desarrollo en agua gelatinada al 0,4 %, hidrólisis del almidón, licuación de los cristales de tirosina, xantina e hipoxantina.
- 5) Los micetomas por actinomicetales aerobios, son habitualmente tratados con sulfamidas asociadas a algún antibiótico que incluya en su espectro de acción a estos microorganismos. En este caso, puede utilizarse sulfadiazina o sulfametoxazol-trimetoprim asociado a ciprofloxacino o minociclina. Estos dos últimos antibióticos tienen una buena penetración en el tejido óseo y por eso, podrían haber sido indicados en este caso. La duración del tratamiento no debe ser inferior a los siete meses, como en cualquier caso de osteomielitis crónica. En esta paciente se utilizaron 6 g/día de sulfadiazina divididos en cuatro tomas por vía oral y 200 mg/día de minociclina, también administrada por vía oral.
- 6) La evolución de esta paciente fue muy favorable, al finalizar los siete meses de tratamiento, no presentaba lesiones clínicamente activas y la resonancia nuclear magnética permitió comprobar la desaparición de las lesiones óseas, con persistencia de nódulos fibrosos en las partes blandas. El seguimiento a largo plazo (dos años), no demostró recidivas.

### Respuestas al problema clínico nº2

- 1) Este enfermo presentó una histoplasmosis diseminada subaguda asociada a la enfermedad por VIH. Esto se confirmó por los hallazgos microscópicos del citodiagnóstico y la obtención de cultivos de *Histoplasma capsulatum* en dos muestras de sangre periférica. La presencia de elementos levaduriformes de *H. capsulatum* fuera de las células, es un hecho común en los pacientes con compromiso inmunológico grave, como en este caso.
- 2) Las pruebas serológicas clásicas como la inmunodifusión o la fijación de complemento con antígenos de *H. capsulatum* dan resultados erráticos en los pacientes VIH positivos. Su índice de positividad es de sólo el 35 % y por lo tanto no son pruebas de utilidad importante para el diagnóstico. En este caso en particular, ambas reacciones fueron negativas, al igual que la prueba cutánea con histoplasmina 1/100.
- 3) En la actualidad existen dos drogas habitualmente empleadas en la histoplasmosis diseminada, la anfotericina B y el itraconazol. Las razones para utilizar anfotericina B como primera elección, son las siguientes:
  - necesidad de emplear rifampicina, fenitoína o alguna otra droga que afecte la biodisponibilidad del itraconazol;
  - la presencia de vómitos, diarrea o alteraciones digestivas que dificulten la absorción del itraconazol;
  - el compromiso del sistema nervioso central y
  - la gravedad del paciente que haga presumir un peligro inminente de muerte. En este caso no se daban ninguna de las razones señaladas para el empleo de anfotericina B como primera elección, se indicó por lo tanto itraconazol a razón de 400 mg/día. Se inició este tratamiento el día 21-6-2001 y comenzó la medicación antirretroviral dos meses y medio después.
- 4) El paciente respondió favorablemente al tratamiento, desde los tres meses posteriores al comienzo de la medicación con itraconazol permanece asintomático. A los nueve meses de recibir tratamiento antirretroviral, consistente en 3TC (lamivudina), D4T (estavudina) y efavirenz, se comprobó que la carga viral era inferior a 50 copias/ml y que el recuento de células CD4+ era de 152/µl.
- 5) Si bien no hay en la actualidad un consenso universal acerca de la duración de la profilaxis secundaria, en nuestra Institución la estamos suspendiendo en los pacientes asintomáticos, que han realizado más de seis meses de tratamiento antirretroviral, que tienen cargas virales indetectables o muy bajas y estables y cuyos recuentos de células CD4+ sean superiores a 150/µl.
- 6) Antes de la terapéutica antirretroviral de alta eficacia, los pacientes con histoplasmosis diseminada presentaban una buena respuesta inicial al tratamiento, pero su supervivencia posterior a la presentación de esta enfermedad no superaba los 18 meses. En la actualidad la mayor parte de los pacientes que se adhieren al tratamiento antirretroviral, exhiben una excelente evolución con una prolongada supervivencia.