



# Problemas Clínicos en Micología Médica: problema nº 7

Ricardo Negroni, Eduardo Abbatte, Alicia Arechavala y Pablo Bonvehí

Centro de Estudios Micológicos, Buenos Aires, Argentina

Paciente L.M.E. de sexo femenino, 66 años de edad, de clase social alta, vivía en la Ciudad de Buenos Aires, en un departamento con sanitarios completos, había viajado por diversas partes del mundo, en especial a los Estados Unidos de América, donde residía una hija y sus nietos, era abogada de profesión. No tenía antecedentes patológicos previos de interés.

Su enfermedad comenzó en abril de 1999 con fiebre vespertina, diplopía, problemas en la marcha e incontinencia urinaria. Fue vista por un neurólogo quien diagnosticó hidrocefalia y solicitó una punción lumbar. El examen de LCR acusó proteínas 61 mg/dl de (normal hasta 40 mg/dl), glucosa 20 mg/dl, cloruros 117 meq/l, 24 leucocitos/ $\mu$ l (100% linfocitos) y 425 hematíes/ $\mu$ l. Al observar hiperproteinorraquia, hipoglucoorraquia, hipoclorororraquia y pleocitosis linfocitaria, se llegó al diagnóstico de meningitis crónica. La radiografía de tórax mostró infiltrados intersticiales difusos, de tipo micronodulillar muy fino (Figura 1), que comprometía ambos pulmones, predominantemente en las bases y en los campos medios. Este hallazgo se confirmó en la tomografía computerizada de alta resolución (Figura 2). La reacción de PPD 2 UT fue positiva con 15 mm de infiltrado. Se efectuó una fibroendoscopia respiratoria que mostró traquea, carina y bronquios sin patología, se aspiraron secreciones bronquiales, con las que se realizaron estudios citológicos y microbiológicos, cuyos resultados no fueron concluyentes.

Fue estudiada por un infectólogo, quien, en base al cuadro clínico y radiológico, a las características del LCR y a la positividad de la reacción con PPD, hizo el diagnóstico presuntivo de meningitis tuberculosa e indicó un tratamiento en base a isoniazida, pirazinamida, etambutol, rifampicina y prednisona 40 mg por día. A los 6 meses de tratamiento la enferma había empeorado; a los síntomas iniciales se agregó desorientación témporo-espacial, amnesia y cefalea intermitente. Un nuevo análisis de LCR presentó proteínas de 85 mg/dl, glucosa 17 mg/dl, cloruros 115 meq/l y 30 leucocitos/ $\mu$ l (100% linfocitos). La radiografía de tórax no había sufrido modificaciones y el hepatograma mostró aumento de la concentración de las transaminasas (TGO 78 U/ml y TGP 151 U/ml).

El 23 de diciembre de 1999 se le colocó una válvula ventrículo-atrial para controlar la hipertensión endocraneana (Figura 3).

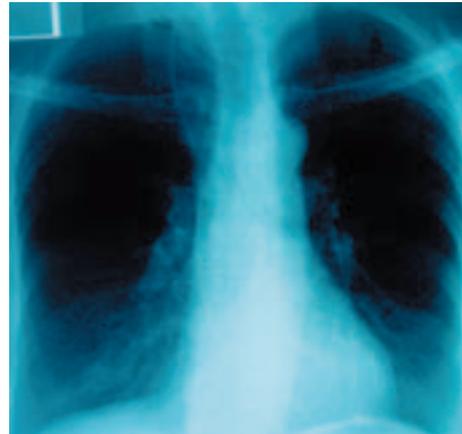


Figura 1

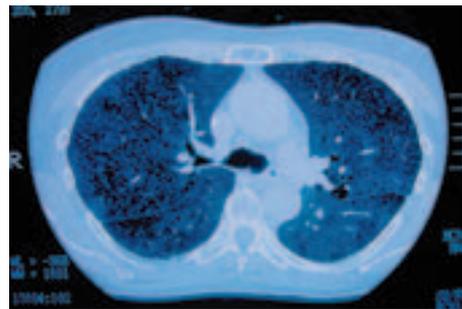


Figura 2

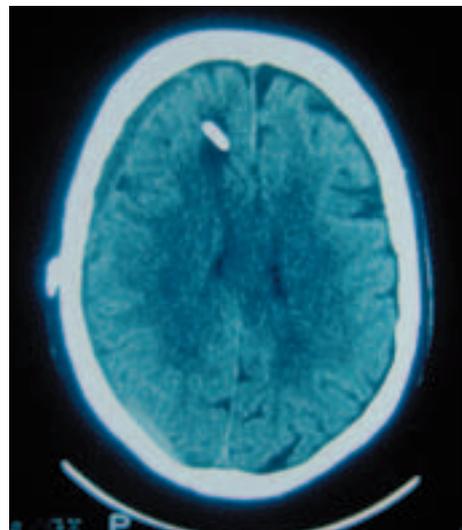


Figura 3

#### Dirección para correspondencia:

Dr. Ricardo Negroni  
Centro de Estudios Micológicos  
J.E. Uriburu 1252-1° C  
1414 Buenos Aires, Argentina  
Correo electrónico: ricardox@janssen.com.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.

Pese a que tanto la baciloscopia del lavado bronquial como los cultivos para micobacterias fueron negativos, se le indicó continuar con el mismo tratamiento. En marzo de 2000 comienza con fiebre continua, las imágenes pulmonares, tanto en la radiografía de tórax como en la tomografía computarizada, indicaron la persistencia de la intersticiopatía micronodulillar y la tomografía de abdomen permitió observar hepatosplenomegalia, con varios quistes hepáticos (probablemente congénitos) (Figura 4). En julio de 2000 una nueva tomografía computarizada de tórax muestra una ligera mejoría de las lesiones pulmonares, pero en octubre del mismo año, ante la persistencia de los síntomas generales y neurológicos se suspende el tratamiento inicial y se le indica una medicación para tuberculosis multirresistente con estreptomina, proteonamida, terisidona y Pas. La enferma presentó una hepatitis tóxica y un grave compromiso del 8º par craneano con sordera y vértigos. Se le solicitó una biopsia hepática que presentó granulomas epitelioides con células gigantes y zonas centrales de caseosis. En el fondo de ojos se observaron edema de papila y exudados maculares en el ojo derecho y en el izquierdo atrofia alrededor de la papila, edema macular y pequeños exudados en el sector nasal.

Una resonancia nuclear magnética de encéfalo mostró lesiones nodulares pequeñas que reforzaban con gadolinio en la base del cerebro, pedúnculos cerebrales y protuberancia (Figura 5).

La familia solicita la opinión de un segundo infectólogo, quien nos la deriva para el diagnóstico de una probable micosis sistémica con compromiso meningoencefálico.

En base a los antecedentes de la paciente le efectuamos estudios serológicos para buscar antígenos para una micosis y anticuerpos para otras dos micosis e iguales determinaciones fueron realizadas en el LCR. Se realizó también examen micológico del LCR, con examen microscópico directo y cultivos, que acusó resultado negativo.

En el suero se encontraron anticuerpos para una micosis, con prueba de fijación de complemento positiva hasta 1/1024, inmunodifusión en gel de agar positiva hasta 1/32, contrainmunolectroforesis con inmunodifusión secundaria positiva con dos bandas anódicas y una catódica y esta última prueba fue también positiva en el LCR con una banda anódica y una catódica. La búsqueda de antígenos dio resultado negativo.

En base a estos estudios se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato, que la enferma no toleró, ya que a la semana de tratamiento la creatinemia subió a 2,2 mg/dl.

Se le indicó un segundo tratamiento que siguió en su domicilio desde el 12 de diciembre de 2000 al 24 de enero de 2001 y luego continuó con una medicación por vía oral. Con este tratamiento desaparecieron la fiebre y la cefalea, retomó el control de esfínteres y se observó una mejoría radiográfica y tomográfica de las lesiones pulmonares. El 9 de abril de 2001 el control de fondo de ojos, no presentó edema de papila ni lesiones inflamatorias activas. El 24 de mayo de 2001 se le extrajo la válvula y los cultivos del reservorio presentaron el desarrollo de un hongo micelial. Las pruebas serológicas presentaron títulos descendentes, el 6 de mayo de 2001, la prueba de fijación de complemento fue positiva 1/64 y la inmunodifusión en gel de agar fue positiva. En septiembre de 2001 fue sometida a un implante de cóclea en Miami. En noviembre de 2001 se interrumpió la medicación oral. En mayo de 2002 estaba clínicamente asintomática, había recuperado parcialmente su audición, la marcha era normal, tenía buen control de esfínteres, estaba sin diplopía y sin fiebre. Los exámenes complementarios de laboratorio no acusaron anomalías.

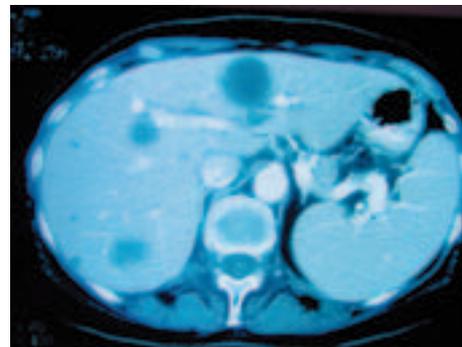


Figura 4



Figura 5

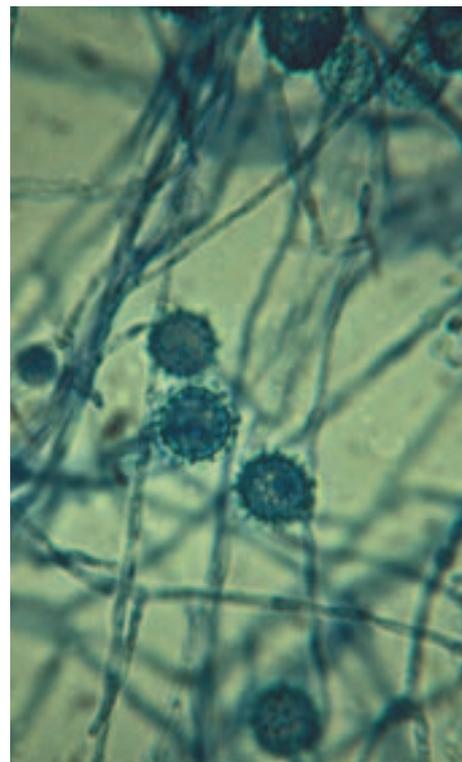


Figura 6

En mayo del presente año continuaba en buen estado de salud y las pruebas serológicas para la micosis se habían negativizado.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de meningitis crónica se enumeran los siguientes:

Causas no infecciosas: carcinomatosis, sarcoidosis, angeitis granulomatosa, angeitis de origen inmunológica, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harade.

Causas infecciosas: tuberculosis, criptococosis, histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, brucelosis, sífilis, cisticercosis, candidiasis.

#### Preguntas:

1. ¿Cuáles son las principales causas del cuadro clínico que presentó esta paciente?
2. ¿Cuál es la infección que tuvo y a qué forma clínica de este proceso corresponde?
3. Cuando se hicieron las pruebas inmunológicas para micosis, ¿qué afecciones se procuraba estudiar?
4. ¿Cuál fue el tratamiento alternativo dado a la paciente después de la intolerancia a la anfotericina B desoxicolato?
5. ¿Cuál fue el tratamiento instaurado por vía oral?

#### Respuestas:

1. La causa más común de este cuadro clínico es la tuberculosis diseminada, que explica tanto las lesiones pulmonares como la meningoencefalitis crónica y la hepatosplenomegalia. Sin embargo, en las áreas endémicas hay que tener en cuenta dos micosis sistémicas que pueden producir idénticas alteraciones, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis. La paciente vivía en zona endémica de histoplasmosis y había frecuentado zonas endémicas de coccidioidomicosis. Otra afección que debe considerarse es la criptococosis en pacientes inmunocompetentes, especialmente las infecciones debidas a *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* que suelen producir meningitis crónica sin masas ocupantes. Otras causas de meningitis crónica son menos comunes y no explicarían todas las manifestaciones clínicas de este caso.

2. Como puede observarse en la Figura 6, el microorganismo aislado del reservorio de la paciente fue *Histoplasma capsulatum*. Por lo tanto, la paciente presentó una histoplasmosis diseminada progresiva y crónica. Esta forma clínica puede ser observada en huéspedes inmunocompetentes, después de los 50 años de edad. Es más común en el sexo masculino, pero 1 de cada 20 casos es una mujer.
3. Como fue señalado en la respuesta "1", se procuró estudiar histoplasmosis, coccidioidomicosis y criptococosis.
4. Se le suministró anfotericina B liposomal a razón de 2 mg/kg/día hasta completar una dosis total de 2000 mg.
5. El tratamiento instaurado por vía oral fue itraconazol a razón de 400 mg/día. Se prefirió este triazólico a pesar de su escasa penetración en el espacio subaracnoideo, debido a su alta eficacia en la histoplasmosis diseminada. Una alternativa hubiese sido el fluconazol, con buena difusión a través de la barrera hematoencefálica, pero de escasa eficacia en la histoplasmosis.