

Problemas clínicos en Micología Médica: problema nº 12

Ricardo Negróni, Alicia Arechavala y Pablo Bonvehí

Centro de Estudios Micológicos, Buenos Aires, Argentina

Paciente B. R. O., 75 años, sexo masculino. Reside en Villa Mercedes, Provincia de San Luis. En casa de buena construcción con sanitarios completos. Trabajó muchos años como rematador de ganado y ahora está retirado. Tiene un buen nivel socio-económico y cultural.

Antecedentes patológicos previos: En 1962 tuvo una úlcera gástrica sangrante por la cual fue sometido a una intervención quirúrgica, gastrectomía subtotal (Bilroth II), esto condicionó un déficit crónico de la absorción del hierro y una gastritis biliar crónica, con úlcera de la neoboca. Se le planteó una nueva intervención quirúrgica que fue rechazada por el paciente. Debe recibir constantemente aporte exógeno de hierro para suplir el déficit.

En 1972, presentó un cuadro respiratorio, con infiltrados radiológicos pulmonares, que se acompañaron de artralgiás en las grandes articulaciones, fiebre y eosinofilia sanguínea. Fue diagnosticado como síndrome de Loeffler. Recibió corticosteroides y el cuadro clínico remitió.

En 1973, consultó por granulomas cutáneos, de aspecto vegetante, en la zona dorsal del dedo medio de la mano derecha. Se le efectuó una biopsia cutánea cuyo estudio histopatológico acusó un granuloma epitelióide con células gigantes en el cual se comprobó la presencia de un hongo dimorfo. Este diagnóstico fue confirmado más tarde por las pruebas serológicas específicas. Durante 1973 y 1974, recibió dos series de anfotericina B de aproximadamente 1000 mg en total y más tarde fue tratado con ketoconazol 400 mg/día, durante seis meses. La lesión cutánea desapareció y su estado general de salud era excelente.

En 1994 tuvo convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que respondieron al tratamiento con fenobarbital y fenitoína. La tomografía axial computadorizada (TAC) y resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro mostraron pequeñas anomalías, tanto en la sustancia gris como en la blanca, a las cuales los neurólogos le dieron escasa importancia.

En 2003 presentó un episodio bronconeumónico con fiebre, dolor torácico, sudoración profusa y tos con escasa expectoración. Durante el mismo tuvo elevación de la concentración de la fosfatasa alcalina (345 U/l) y de la eritrosedimentación (58 mm en la primera hora). Fue tratado con ceftriaxona y se produjo la remisión del cuadro clínico.

Enfermedad actual. Consultó por una osteoartritis de la rodilla izquierda de tres años de evolución, dolía espontáneamente, tenía impotencia funcional y el dolor aumentaba con el movimiento, el apoyo y la palpación. La rodilla estaba tumefacta, fluctuante, con choque rotuliano positivo, pero sin aumento de la temperatura local y sin eritema cutáneo. Rx de rodilla: no visualizó lesiones óseas. RNM mostró una lesión destructiva del cóndilo interno del fémur. Signos de artrosis, con osteofitos en los cóndilos femorales y platillos tibiales. Imágenes hipodensas en los cartílagos de los meniscos interno y anterior y menisco interno de pequeño tamaño (Figura 1). Se observó abundante líquido intra-articular, con zonas tabicadas, compatible con artritis purulenta.

La ecografía abdominal mostró una esplenomegalia homogénea de 13 cm. La radiografía de tórax no presentó alteraciones óseas, ni modificaciones de la silueta cardíaca, ni lesiones pleuropulmonares activas, se comprobó un enfisema pulmonar difuso. La punción articular obtuvo un líquido purulento cuyo examen microscópico no permitió observar ningún microorganismo.

Los exámenes complementarios de laboratorio acusaron los siguientes resultados:

- **Hemograma:** hematíes 3.300.000 mm³, hematocrito 30%, hemoglobina 9,40 g%, glóbulos blancos 6.100 mm³, neutrófilos en cayado 1%, neutrófilos segmentados 63%, eosinófilos 13%, basófilos 0%, linfocitos 22%, monocitos 1%, células plasmáticas 0%, eritrosedimentación 4 mm en la primera hora, glucosa 92 mg%, urea 23 mg%, colesterol 159 mg%, colesterol HDL 32 m%, colesterol LDL 103 mg%, ácido úrico 3,8 mg%, triglicéridos 82 mg%.



Figura 1. Resonancia nuclear magnética de la rodilla izquierda mostrando una imagen osteolítica en el cóndilo interno del fémur.

Dirección para correspondencia:

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

- *Hepatograma*: bilirrubina total 0.64 mg%, bilirrubina directa 0.20 mg%, bilirrubina indirecta 0.44 mg %, GPT 20 U/l, GOT 22 U/l, fosfatasa alcalina 218 U/l, proteínas totales 6,50 g%.
- *Orina*: color amarillo claro, aspecto ligeramente turbio, sedimento regular cantidad, densidad 1020, examen químico: pH 5,20, reacción ácida, proteínas totales no contiene, glucosa no contiene, cuerpos cetónicos no contiene, urobilinógeno no contiene, pigmentos biliares no contiene, hemoglobina no contiene, sedimento: células planas escasa cantidad, células redondas no se observan, leucocitos 15 a 20 por campo, piocitos regular cantidad, pus: escasa cantidad. El urocultivo no presentó desarrollo de colonias bacterianas.

La ecografía prostática demostró aumento heterogéneo de la glándula.

El examen neurológico fue normal, pero el electroencefalograma mostró una disritmia cerebral.

Electrocardiograma: ritmo sinusal con bradicardia, tensión arterial 130/80.

El líquido articular fue sembrado en medios de agar-glucosado de Sabouraud y agar infusión de cerebro y corazón con antibióticos, la incubación se efectuó a 28 °C y 37 °C, durante tres semanas y el examen microscópico presentó el aspecto que se expone en la figura 2.

Además se llevaron a cabo pruebas serológicas específicas, examen micológico de orina y una RNM del encéfalo (Figura 3).

Preguntas:

1. ¿Cuál es la infección que aqueja al paciente?
2. ¿Qué relación tiene este episodio con el que tuvo hace 30 años?
3. ¿Cuáles son los agentes causales de esta micosis y cuál es su distribución geográfica?
4. ¿Qué pruebas serológicas pediría Ud. y de qué forma hubiese recogido la muestra de orina?
5. ¿Qué resultado supone Ud. que dio la RNM del encéfalo?
6. ¿Qué droga antifúngica seleccionaría Ud. para tratar este caso?

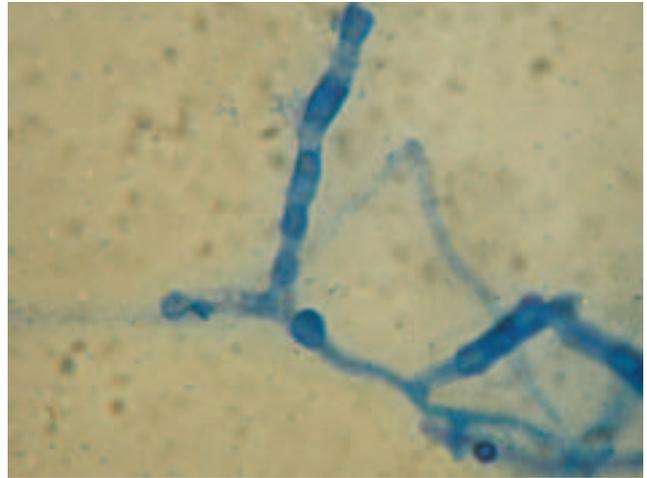


Figura 2. Examen microscópico del cultivo en preparaciones montadas con azul lactofenol, x400.

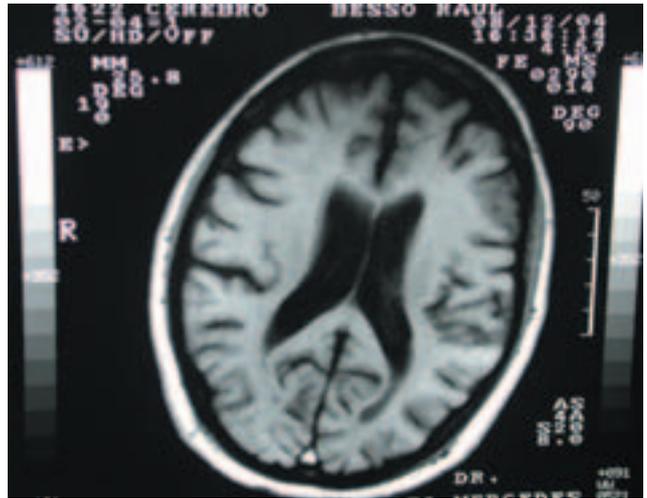


Figura 3. Resonancia nuclear magnética del encéfalo.

Respuestas:

1. La presencia de un hongo micelial hialino, ramificado y septado, con cadenas de clamidoartroconidios, corresponde probablemente a un hongo del género *Coccidioides*. Es, por lo tanto, una coccidioidomicosis diseminada. La confirmación definitiva del diagnóstico requerirá la inoculación de una suspensión de estos esporos en ratones por vía intraperitoneal o en la almohadilla plantar.
2. El episodio de hace 32 años fue probablemente una primoinfección de coccidioidomicosis, seguido en 1973 de lesiones extrapulmonares granulomatosas que mejoraron con el tratamiento antifúngico.
3. Actualmente se considera que la coccidioidomicosis es producida por dos agentes causales, *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. La primera especie está circunscripta al estado de California (EE.UU.) y la coccidioidomicosis de las restantes áreas endémicas es producida por *C. posadasii*. La Provincia de San Luis, incluyendo la zona en la que trabajaba el paciente, está en la región conocida como Pampa occidental seca, que es endémica de coccidioidomicosis.
4. Se efectuaron pruebas de inmunodifusión y contrainmunolectroforesis con coccidioidina, tanto en suero como en el sobrenadante del líquido articular. La inmunodifusión fue positiva tanto en el suero como en el líquido articular. La contrainmunolectroforesis con inmunodifusión secundaria, presentó una banda anódica y una banda catódica en ambos fluidos. Se recogió el chorro medio de la orina después de un masaje prostático en un recipiente estéril y los cultivos en medios con antibióticos antibacterianos acusaron la presencia de colonias de *C. posadasii*.
5. La RNM presentó dilatación de los ventrículos cerebrales, hallazgo compatible con una meningitis crónica. El diagnóstico no pudo ser confirmado porque el paciente no consintió que se le efectuase una punción lumbar para estudiar su LCR.
6. La selección de un antifúngico adecuado para este paciente tiene que tener en cuenta varios problemas: 1) deberá ser suministrado por un lapso prolongado para controlar la infección ósea, alrededor de un año; 2) por lo tanto su administración debe ser fácil y su tolerancia aceptable; 3) debe tener buena penetración en hueso, vías urinarias y sistema nervioso central y 4) deberán tenerse en cuenta las posibles interacciones con los medicamentos que está recibiendo. Las dos primeras consideraciones eliminan prácticamente a la anfotericina B desoxicolato como posibilidad y las asociaciones de este antifúngico con lípidos, si bien son menos tóxicas, tienen un precio muy elevado para ser suministradas por un lapso prolongado. Quedan como posibles drogas a utilizar el ketoconazol, el itraconazol, el fluconazol y el voriconazol. El ketoconazol y el itraconazol tienen muy baja concentración en la orina y en el LCR, además se absorben escasamente en personas que toman neutralizantes de la acidez gástrica y en gastrectomizados, por lo cual su empleo no es aconsejable en este caso.

Los restantes compuestos triazólicos son bien tolerados, su absorción es buena, aún en enfermos que toman antiácidos o que han sufrido gastrectomía parcial y su penetración en el sistema nervioso central y en el tracto urinario es muy buena. Sin embargo, sólo el voriconazol alcanza en los huesos una concentración mayor que en el plasma. Resta aún el problema de su interacción negativa con la fenitoína. En este caso se optó por reemplazar la fenitoína por lamitrigina, 25 mg/día y una semana más tarde se inició el tratamiento con 200 mg de voriconazol cada 12 h.