

## Caso clínico

### Problemas clínicos en micología médica: problema número 47

### Clinical problems in medical mycology: Problem number 47

Marcelo Corti<sup>a</sup>, Estela Muzzio<sup>a</sup>, María Florencia Villafañe<sup>a</sup>, María Marta Priarone<sup>a</sup>,  
Fernando Messina<sup>b</sup>, Alicia Arechavala<sup>b,\*</sup>, Elena Maiolo<sup>b</sup>, Ricardo Negroni<sup>b</sup> y Oscar Franze<sup>c</sup>

<sup>a</sup> División B HIV-Sida, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 14 de enero de 2013

Aceptado el 21 de enero de 2013

#### A B S T R A C T

A 66 year-old man, who had lived in Paraguay and was a rural worker, was admitted to Infectious Diseases Hospital F. J. Muñiz in Buenos Aires. He presented fever, loss of body weight, cough, mucopurulent expectoration, wide perianal ulceration, paresthesia and paresis of both legs as well as vesical and anal sphincter dysfunction. He was a heavy smoker and drinker. Thorax X-ray examination showed bilateral micronodular interstitial lesions. With a NMR of the dorsolumbar spine region a nodular lesion outside the spinal cord (which produced compression of this organ) was shown. The diagnosis of disseminated paracoccidioidomycosis was based on the finding of *Paracoccidioides brasiliensis* in the skin ulcer in histopathology and mycology studies, and on the positive results of serologic tests with paracoccidioidin antigen. The patient was treated with trimethoprim-sulfamethoxazole with good clinical outcome.

© 2013 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Paciente varón de 63 años, nacido en Paraguay y con residencia actual en la localidad de Benavidez, provincia de Buenos Aires, Argentina, desde 1998. En su país natal realizó tareas rurales, trasladándose después a trabajar a la Provincia de Buenos Aires. Refiere haber tomado 12 g de alcohol diarios durante los últimos 40 años y es también fumador de 20 a 30 cigarrillos al día en los últimos 35 años. Vive en el conurbano bonaerense y habita en una casa de material construido con agua de pozo.

**Enfermedad actual.** El paciente es ingresado por fiebre, pérdida de peso, tos productiva, úlcera perianal y paraparesia de miembros inferiores con compromiso de los esfínteres vesical y anal. La signo-sintomatología referida tenía 3 meses de evolución, durante los cuales había sido tratado con fármacos antituberculosos con motivo del resultado de una biopsia de la úlcera perianal, en cuyo informe se describía la presencia de granulomas tuberculoides sin necrosis caseosa.

**Examen físico.** Se observó un paciente lúcido, con marcado compromiso del estado general, pérdida de 8 kg de peso y dificultad para la marcha y la bipedestación. En el examen físico resaltaba la presencia de una gran lesión ulcerada, que comprometía la región perianal e intraanal, de 8 × 5 cm, dolorosa, de bordes netos, fondo rojizo, con algunas lesiones sobre elevadas y ligeramente sangrante (fig. 1). El examen digitoanal resultó doloroso y mostró

hipotonía del complejo muscular esfinteriano. Presentaba dolor a la palpación y movilización pasiva de las apófisis espinosas dorsolumbares y paraparesia con arreflexia osteotendinosa patelar y aquiliana e incontinencia vesical y urinaria.

A la auscultación pulmonar presentaba rales crepitantes bilaterales en bases y campo medio izquierdo.

**Exámenes complementarios de laboratorio.** Eritrocitos:  $3,6 \times 10^6/\mu\text{l}$ ; hematocrito: 31,9%; hemoglobina: 10,4 g/dl; leucocitos:  $12.800/\mu\text{l}$ ; neutrófilos: 76%; eosinófilos: 3,8%; basófilos: 0,3%; linfocitos: 7,5%; monocitos: 12,4%; eritrosedimentación: 55 mm primera hora; glucemia: 160 mg/dl; uremia: 17 mg/dl; creatinemia: 0,70 mg/dl; transaminasa glutámico oxalacética: 34 U/l; transaminasa glutámico pirúvica: 20 U/l; fosfatasa alcalina: 78 U/l; concentración de protrombina: 73%; albuminemia: 2,8 g/dl; LDH: 313 U/l; recuento de linfocitos T CD4+: 29 cél/ $\mu\text{l}$ .

Las serologías para VIH y VHC fueron no reactivas; además, presentó HBsAg no reactivo, anti-HBc reactivo, IgG y anti-HBs reactivo, fondo oscuro negativo, VDRL no reactiva, y pp65-CMV negativa.

El examen parasitológico seriado y en fresco de la materia fecal fue negativo; un urocultivo mostró desarrollo de *Klebsiella pneumoniae* sensible a amikacina y carbapenems, *Escherichia coli* sensible a ciprofloxacina, gentamicina y carbapenems, y *Candida tropicalis* sensible a fluconazol.

**Rx de tórax.** La radiografía de tórax mostró infiltrados difusos bilaterales, hiliofugales, con predominio de campos medios y bases (fig. 2).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aliarecha@hotmail.com](mailto:aliarecha@hotmail.com) (A. Arechavala).



**Figura 1.** Lesión perianal ulcerada de bordes sobreelevados, fondo limpio y ligeramente sangrante.

**Ecografía abdominal.** Hígado de forma, tamaño y ecoestructura conservada, vía biliar no dilatada, vesícula de paredes finas con contenido normal, páncreas sin alteraciones, bazo pequeño y de estructura homogénea, riñones con litiasis bilateral, mínimo hidrocele en testículo derecho.

Se realizaron hemocultivos para bacterias comunes y hongos, se efectuó una punción lumbar para estudio de líquido cefalorraquídeo, se realizó resonancia magnética nuclear de columna dorsolumbar y médula espinal, se tomaron muestras de la lesión perianal para estudio histopatológico y microbiológico, y se pidieron exámenes serológicos que permitieron orientar el diagnóstico.

### Preguntas

1. ¿Qué enfermedades pueden dar un cuadro clínico como el descrito?
2. ¿Cómo definiría Ud. la lesión perianal?
3. ¿Cuál es el diagnóstico más probable de esta afección?
4. ¿Qué otros estudios de diagnóstico solicitaría?
5. ¿Cuáles supone que fueron los exámenes serológicos solicitados?
6. ¿Qué resultado puede haber brindado el estudio de la biopsia de la lesión ulcerada perianal?
7. ¿Qué reflexión le merece la linfocitopenia T CD4+ que presentó el paciente?
8. ¿A qué atribuye la signo-sintomatología neurológica que presentaba el paciente?
9. ¿Cuál supone que fue el tratamiento indicado?



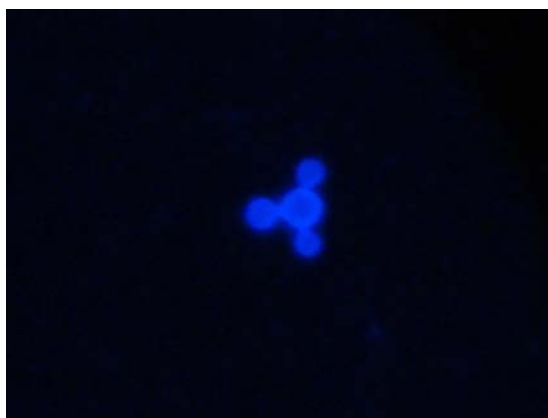
**Figura 2.** Radiografía de tórax: infiltrados bilaterales intersticioalveolares y cavitados.

### Respuestas

1. La extensa lesión ulcerada que comprometía la piel de la región perianal y la mucosa del canal anal puede ser causada por diversas enfermedades infecciosas como las micobacteriosis (tuberculosis y micobacterias no tuberculosas), varias micosis sistémicas endémicas en la Argentina y países vecinos como la paracoccidioidomycosis, la histoplasmosis y la coccidioidomycosis, y algunas enfermedades de transmisión sexual como la sífilis y el herpes simple mucocutáneo crónico, especialmente en pacientes inmunosuprimidos. Las lesiones ulcerosas perianales producidas por *Entamoeba histolytica* son muy raras en esta región de Sudamérica. Entre las patologías no infecciosas deberían incluirse en el diagnóstico diferencial los linfomas de tipo no Hodgkin cutáneos y los carcinomas escamosos de la piel perianal y el canal anal. El compromiso concomitante del aparato respiratorio y del sistema nervioso puede ocurrir en las micobacteriosis y las micosis sistémicas<sup>1</sup>.
2. Se trata de una úlcera de bordes netos, de 8 × 5 cm, de fondo granulomatoso, limpio, que comprometía el pliegue interglúteo y se introducía en el canal anal.
3. Por los antecedentes epidemiológicos, laborales y la evolución del paciente con falta de respuesta al tratamiento antituberculoso, el diagnóstico más probable es el de paracoccidioidomycosis diseminada crónica<sup>3,6</sup>.
4. El compromiso neurológico que presentaba este paciente obligaba a descartar la posibilidad de mielorradiculitis o abscesos paraespinales de la misma etiología<sup>4,5</sup>. Se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo que mostró una disociación albuminocitológica (proteíorraquia 2,59 g/l; 1 cél/μl). Los exámenes microbiológicos directos y cultivos para bacterias comunes, BAAR y hongos fueron negativos, la VDRL fue no reactiva y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para neurovirus resultó negativa. Se realizó una resonancia magnética nuclear de columna cervical, dorsal, lumbar y sacra que mostró cambios degenerativos en varios discos intervertebrales, múltiples protrusiones discales y osteofitosis de los cuerpos vertebrales. Inmediatamente por encima del cono medular y localizada dentro del canal medular (intradural), pero sin infiltrar la médula espinal, se observaba una formación nodular isointensa en T1 y T2, con realce heterogéneo tras la inyección del contraste intravenoso, que determinaba el desplazamiento de las raíces de la cola de caballo (fig. 3). Esta lesión fue abordada por neurocirugía con monitorización neurofisiológica. Se tomaron muestras de la lesión descrita para estudios microbiológicos y anatomía patológica.
5. Se efectuó serología para paracoccidioidomycosis; la inmunodifusión cualitativa fue positiva; la cuantitativa fue positiva con una dilución de un cuarto. La contraelectroforesis con inmunodifusión secundaria mostró una banda anódica y una banda catódica. Los hemocultivos por técnica de lisis-centrifugación fueron negativos.
6. La biopsia de esta lesión permitió observar en el examen histopatológico microscópico secciones de mucosa anal, con epitelio escamoso preservado, y en el corion subyacente varios granulomas mal definidos constituidos por células epitelioideas y células gigantes multinucleadas. Con la tinción de Grocott, tanto en el citoplasma de estas como libres en el tejido se apreciaron regular número de levaduras con los caracteres morfológicos y estructurales de *Paracoccidioides*. El examen micológico directo del material de la lesión con calcoflúor permitió observar levaduras con múltiples brotes compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis* (fig. 4). La tinción de Ziehl-Neelsen resultó negativa.
7. En el momento actual un recuento de linfocitos T CD4+ de menos de 50 cél/μl debe hacer pensar en primer lugar en infección por VIH. En este paciente la serología para este retrovirus resultó



**Figura 3.** Resonancia magnética nuclear de columna dorsolumbar donde se observa una formación nodular intracanalicular, intradural y extramedular, con realce homogéneo del contraste en anillo que desplazaba las raíces de la cola de caballo.



**Figura 4.** Levadura multibrotante. Tinción de calcoflúor ( $\times 200$ ).

negativa. Por lo tanto, el valor obtenido puede explicarse por la alteración de la inmunidad mediada por células que colabora con la ingestión y lisis de las células fúngicas. Este es un mecanismo de suma importancia en la respuesta inmune que se origina frente a las infecciones fúngicas y se expresa, en parte, por la traslocación de los linfocitos T CD4+ hacia los granulomas epitelioides que son altamente defensivos y que permiten circunscribir las lesiones y favorecer la cura clínica. En segundo



**Figura 5.** Cicatriz hipocrómica residual tras 3 meses de tratamiento.

lugar podría plantearse la posibilidad de una linfocitopenia T CD4+ idiopática. Tras los primeros 3 meses de tratamiento, el recuento de linfocitos T CD4+ ascendió a 358 células/ $\mu\text{l}$  (30%).

8. El paciente que se describe presentaba un cuadro clínico neurológico caracterizado por paraparesia, una marcada dificultad para la marcha e incontinencia vesical y anal. Esta signo-sintomatología puede explicarse por los hallazgos de las neuroimágenes descritas en la respuesta 4. La ubicación de la lesión por encima del cono medular con localización intradural, pero extramedular, coincide con el nivel de los signos neurológicos. La disociación albumino-citológica observada en el examen del líquido cefalorraquídeo responde al bloqueo del espacio subaracnoideo por la lesión.
9. Con el diagnóstico de paracoccidioidomicosis diseminada crónica (pulmonar, neurológica y mucocutánea) confirmado por cultivos microbiológicos y la histopatología se indicó trimetoprima/sulfametoxazol a las dosis de 160/800 mg respectivamente cada 12 h por vía intravenosa al inicio, continuando luego por vía oral<sup>2</sup>. La respuesta al tratamiento tras 3 meses fue favorable, con cicatrización completa de la úlcera perianal, cicatriz hipocrómica residual (fig. 5), marcada mejoría de los síntomas neurológicos con recuperación de la marcha, la bipedestación y el control esfinteriano.

### Bibliografía

1. Alencar Marques S. Paracoccidioidomycosis. *Clin Dermatol.* 2012;30:610–5.
2. Almeida SM. Central nervous system paracoccidioidomycosis: An overview. *Braz J Infect Dis.* 2005;9:126–33.
3. Almeida SM, Queiroz-Telles F, Teive HAG, Ribeiro CEL, Werneck LC. Central nervous system paracoccidioidomycosis: Clinical features and laboratorial findings. *J Infect.* 2004;48:193–8.
4. Corti M, Trione N, Risso D, Soto I, Villafañe MF, Yampolsky C, et al. Disseminated paracoccidioidomycosis with a single brainstem lesion. A case report and literature review. *Neuroradiol J.* 2010;23:454–8.
5. Corti M, Villafañe MF, Trione N, Palmieri O, Negroni R, Yampolsky C, et al. Infección diseminada crónica con abscesos cerebrales múltiples por *Paracoccidioides brasiliensis*. *Rev Argent Radiol.* 2010;3:255–9.
6. Queiroz-Telles F, Escussato DL. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:764–74.