



## Problemas clínicos en Micología Médica: problema n° 36

Ricardo Negroni<sup>1</sup>, Elena Maiolo<sup>1</sup>, Alicia Arechavala<sup>1</sup>, Roberto Duré<sup>2</sup>, Cristian Sacheri<sup>3</sup> y Tomas Orduna<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad Micología, <sup>2</sup>Servicio de Endoscopia, <sup>3</sup>Servicio de Otorrinolaringología, y <sup>4</sup>Unidad 9, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Paciente S.A., sexo masculino, 43 años de edad. Nació en la provincia de Jujuy (norte de Argentina, límite con Bolivia), vive actualmente en Avellaneda (sur del gran Buenos Aires). Acudió a consultas del Hospital Francisco Javier Muñiz por tos, expectoración mucopurulenta, disfonía y odinofagia en agosto de 2008.

Hace 20 años tuvo tuberculosis pulmonar con afectación de las vértebras dorsales (mal de Pott). Hizo tratamiento anti-tuberculoso completo y sólo quedaron como secuelas una cifoescoliosis dorsal y fibrosis pulmonar. Toma alcohol y es fumador.

**Enfermedad actual.** Refirió tos, catarro, disfonía y odinofagia de tres meses de evolución, acompañada de pérdida de 5 kg de peso.

**Examen físico.** Paciente adelgazado, con astenia y con manifiesta dificultad respiratoria, tiraje y estertores traqueales. Altura 1,60 m, peso 45 kg, piel trigueña. Tensión arterial 110-70 mm Hg, frecuencia cardíaca 82 por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto, temperatura axilar 37,5 °C.

El examen otorrinolaringológico acusó la presencia de granulomas faríngeos y en las cuerdas vocales. El especialista solicitó el examen fibroendoscópico traqueobronquial para visualizar mejor la región subglótica.

Este estudio demostró disminución de la luz traqueal en un 30%, por compresión extrínseca en el tercio superior y numerosos granulomas en la mucosa traqueal (Figura 1). Se tomaron muestras de biopsia para histopatología en formol al 20% y para micología y bacteriología en

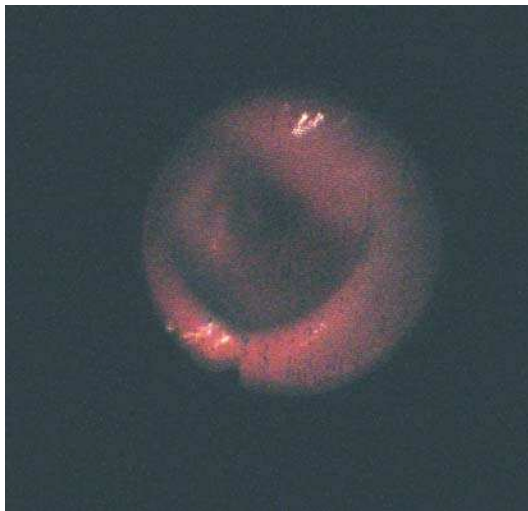


Figura 1. Examen endoscópico de la mucosa traqueal. En la parte inferior de la figura se aprecia un pequeño granuloma.

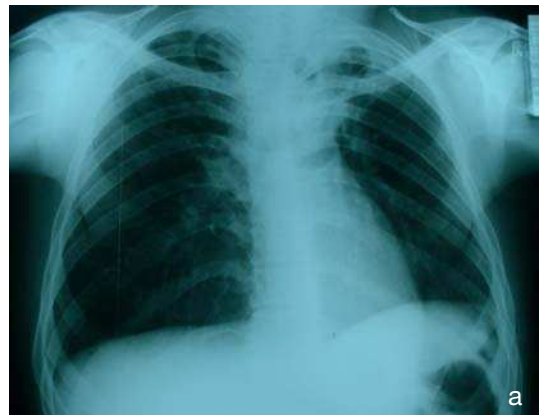


Figura 2. Radiografía de tórax de frente, mostrando ensanchamiento de mediastino superior y opacidad de vértice del pulmón izquierdo (a); radiografía de tórax en posición descentrada de vértices, donde se aprecia con mayor claridad las lesiones mediastinales y pulmonares (b).

### Dirección para correspondencia:

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

©2008 Revista Iberoamericana de Micología  
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)  
1130-1406/01/10.00 €

solución salina isotónica estéril. Después de las biopsias, el endoscopista colocó una prótesis anular para permitir el libre paso del aire por la región subglótica y la tráquea. El resto del examen físico mostró cifoescoliosis dorsal, adenomegalias pequeñas en el cuello y la ingle, hepatomegalia de dos traveses de dedo por debajo del reborde costal y disfonía muy acentuada.

**Exámenes complementarios de laboratorio.** Eritrosedimentación: 90 mm en la 1ª hora, eritrocitos:  $4,2 \times 10^6/\mu\text{l}$ , hematocrito: 36,3%, hemoglobina: 12,8 g/dl, leucocitos: 21.800/ $\mu\text{l}$ , neutrófilos: 14,9%, eosinófilos: 66,7%, basófilos: 0%, linfocitos: 14,7%, monocitos: 3,7%, uremia: 37 mg/dl, uricemia: 2,2 mg/dl, glucemia: 74 mg/dl, creatinemia: 0,60 mg/dl, bilirrubina total: 0,9 mg/dl, bilirru-

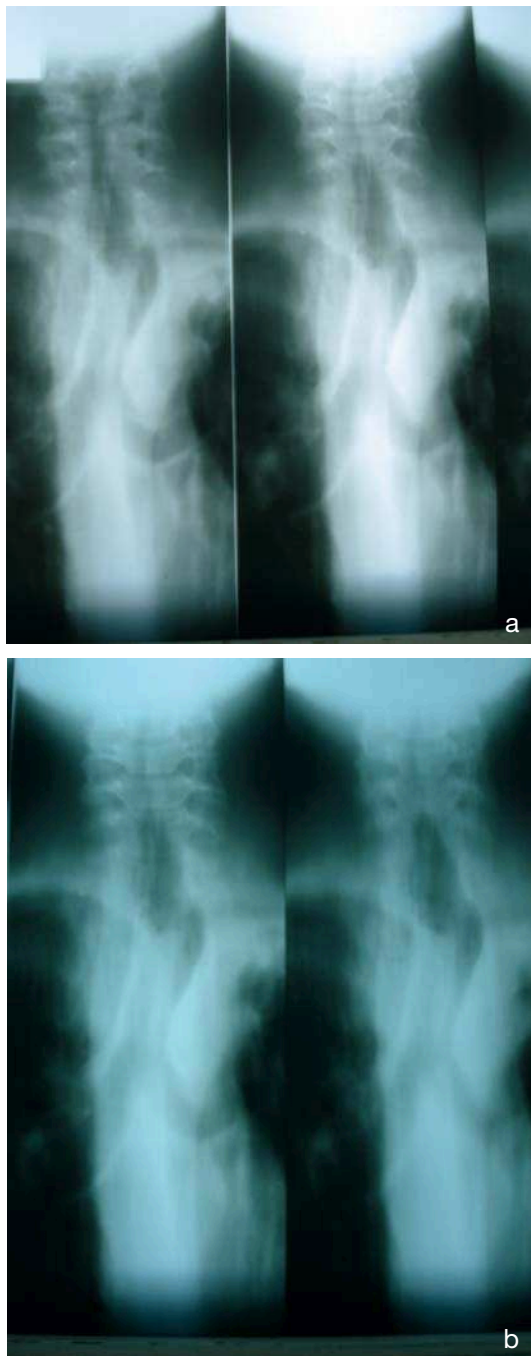


Figura 3. Tomografía lineal de tráquea (a) y tomografía lineal del mediastino superior, donde se observa la compresión extrínseca de la tráquea y su desvío hacia la izquierda (b).

bina directa: 0,4 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética: 6 U/ml, transaminasa glutámico pirúvica: 12 U/ml, fosfatasa alcalina: 301 U/ml,  $\gamma$ -glutamiltanspeptidasa: 126 U/ml, proteínas totales: 7,5 g/dl, albúmina 3,2 g/dl, sodio: 138 mEq/l, potasio: 4,1 mEq/l.

**Rx de tórax.** Infiltrados heterogéneos en ambos vértices pulmonares, más acentuados y densos en el izquierdo (Figura 2).

**Tomografía lineal del mediastino.** Aumento del diámetro transversal del mediastino superior por masas heterogéneas y desviación de la tráquea (Figura 3).

**Tomografía axial computarizada de tórax.** Infiltrado denso del vértice del pulmón izquierdo, con un área central reblandecida. Infiltrados acinales pequeños y engrosamiento de los tabiques interalveolares y disminución del tamaño del pulmón izquierdo con desplazamiento del mediastino (Figura 4).

**Tomografía computarizada del cuello.** El examen fue dificultado por la movilidad del paciente. Se visualizó la colocación de una prótesis traqueal y subglótica (Figura 5).

**Ecografía abdominal.** Hepatomegalia homogénea, vía biliar intrahepática no dilatada, vesícula biliar de tamaño y contenido normal, colédoco de calibre normal. Páncreas difícil de observar por meteorismo. Bazo de 120 mm homogéneo. Riñones eco estructura conservada. Adenomegalia del ligamento hepato-duodenal de 2 cm de diámetro isoeicoica.

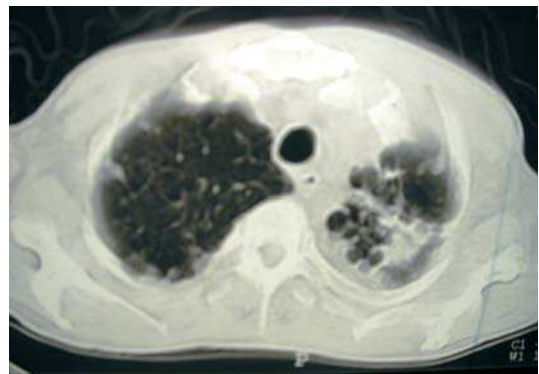


Figura 4. Tomografía computarizada de tórax mostrando un infiltrado heterogéneo en el vértice del pulmón izquierdo.



Figura 5. Tomografía computarizada de mediastino en la cual se destaca la prótesis traqueal que se le colocó al paciente para facilitar su respiración.

Tanto el examen micológico como el histopatológico permitieron llegar a un diagnóstico de certeza. Se realizaron, además, estudios serológicos y pruebas cutáneas. Fue instaurado un tratamiento con una sola droga que mejoró considerablemente al paciente, recibiendo el alta médica del hospital.

Durante la internación se produjo la reducción de la leucocitosis a 12.300/ $\mu$ l y de la eosinofilia al 13,4%, en tanto que la fosfatasa alcalina aumentó a 630 U/ml. Debió recibir corticosteroides durante una semana para tolerar la colocación de la prótesis y se le administraron, además, dos monodosis de ivermectina.

### Preguntas

1. ¿Qué enfermedades pueden producir las manifestaciones clínicas de este paciente?
2. ¿Cómo procesaría Ud. las muestras destinadas a los estudios microbiológicos?
3. ¿Qué exámenes histopatológicos solicitaría?
4. ¿Cuáles supone Ud. que fueron los estudios serológicos solicitados y qué resultados cree Ud. que dieron? ¿Cómo explica la eosinofilia y la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina?
5. ¿Qué pruebas cutáneas haría?
6. ¿Cuáles supone Ud. que fueron las medidas terapéuticas tomadas?

### Respuestas

1. La tuberculosis, la histoplasmosis, la paracoccidioidomycosis y la coccidioidomycosis pueden producir granulomas faríngeos, laríngeos y traqueales, lesiones pulmonares, mediastinales, hepatosplenomegalia y adenomegalias. Según la anamnesis, el paciente no vivió en zonas endémicas de paracoccidioidomycosis y coccidioidomycosis, aunque no se pudo descartar su paso en tránsito por esas áreas. Las hipótesis de diagnóstico más firmes fueron recidiva de su tuberculosis o una histoplasmosis.
2. El material debe ser volcado en una placa de Petri estéril y dividido en trozos pequeños con bisturí estéril. Seguidamente se efectúan estampados sobre portaobjetos esterilizados con la superficie de corte de la biopsia, realizando exámenes microscópicos al estado fresco y con coloraciones de Gram Ziehl-Neelsen y Giemsa. El resto de la biopsia es triturado y sembrado en medios de agar-glucosado de Sabouraud con antibióticos y agar infusión de cerebro y corazón con y sin el agregado de sangre estéril de oveja y antibióticos, para incubar a 28 °C y 37 °C. Una parte del triturado es homogeneizado por la técnica de Petroff y sembrado en medio de Lowenstein-Jensen para micobacterias; también estos medios de cultivo se incuban a 30 °C y 37 °C durante 60 días. En este caso, el examen al estado fresco y la coloración de Giemsa permitieron observar escasos elementos levaduriformes dentro del citoplasma de macrófagos, con las características morfológicas y tinción típicas de *Histoplasma capsulatum* (Figura 6). Este microorganismo fue aislado en agar-glucosado de Sabouraud e incubado a 28 °C. A las tres semanas de incubación presentó las características micromorfológicas típicas. Los cultivos para micobacterias no presentaron desarrollo.

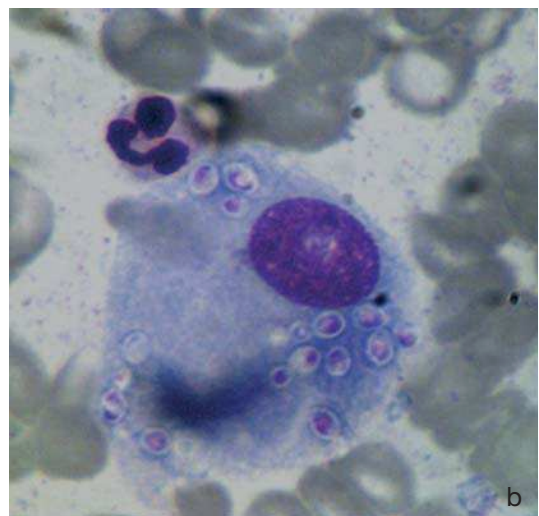
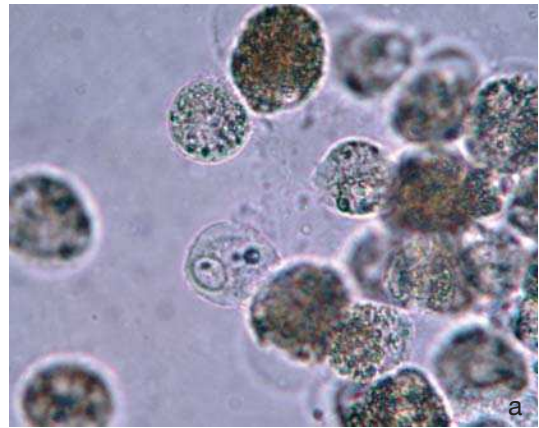


Figura 6. Preparación al estado fresco de la biopsia traqueal donde se observa una levadura intracitoplasmática, 400x (a); coloración de Giemsa de un extendido de la biopsia traqueal con levaduras de *Histoplasma* sp. dentro de un macrófago (b).

3. Los cortes histopatológicos deben ser teñidos por las técnicas de hematoxilina-eosina, tinción con ácido periódico de Schiff, coloración con metenamina de plata de Grocott y tinción de Kinyoun para microorganismos ácidosresistentes. En la coloración de hematoxilina-eosina se observó un granuloma epiteloide con células gigantes y áreas centrales de necrosis caseosa. La tinción de Grocott permitió la observación de escasas levaduras pequeñas, de color negro, con un solo brote e intracitoplasmáticas compatibles con *H. capsulatum*.
4. Se efectuaron pruebas de inmunodifusión en gel de agar y contrainmunolectroforesis con histoplasmina, coccidioidina y paracoccidioidina, VDRL, serología para VIH y para tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas). La inmunodifusión en gel de agar con histoplasmina fue positiva con formación de una banda, la contrainmunolectroforesis con este antígeno presentó una banda anódica, las restantes pruebas con antígenos fúngicos fueron negativas. La VDRL fue no reactiva, al igual que la serología para VIH, en tanto que la prueba de hemoaglutinación para enfermedad de Chagas fue reactiva.

Dado que el paciente procede de una región tropical del norte argentino, debe investigarse estrongiloidiasis, que es una causa frecuente de eosinofilia elevada. Como debía recibir corticosteroides con urgencia, se le indicó tratamiento profiláctico con ivermectina a fin de

evitar las consecuencias graves de una estrongiloidiasis diseminada. También puede corresponder a una activación marcada de citoquinas de tipo Th<sub>2</sub> frente a un agente de micosis sistémica endémica. La elevación de los niveles de fosfatasa alcalina suele producirse en las micosis sistémicas como consecuencia de la formación de granulomas. Debe controlarse al paciente periódicamente con ecografía abdominal porque en algunos casos los granulomas o la fibrosis cicatrizal producida por la involución de los mismos genera la compresión extrínseca de la vía biliar intrahepática con la formación de lagos biliares. Estos últimos son un importante factor de riesgo de colangitis, cuyo pronóstico es reservado.

5. Se le efectuaron intradermorreacciones con histoplasmina 1/100, coccidioidina 1/100, paracoccidioidina

1/100 y PPD 2 UT. Todas presentaron resultados negativos. Esta respuesta demuestra que el paciente estaba con una deficiencia de la inmunidad mediada por células a pesar de ser VIH-no reactivo. También la eosinofilia aboga a favor de una respuesta más marcada en base a citoquinas de tipo Th<sub>2</sub>.

6. Como el paciente no tenía vómitos ni diarrea, no necesitaba tomar rifampicina y su histoplasmosis era de evolución subaguda, sin compromiso meningoencefálico, se decidió indicarle itraconazol. La dosis inicial fue de 200 mg/día la primera semana y luego siguió con 100 mg/día. Esta dosis es la que se indica en pacientes VIH-no reactivos y con menos de 60 kg de peso. Actualmente el enfermo está mejorando, recuperó 4 kg de peso y está sin disnea.

## Bibliografía

1. Kaufman C. Endemic Mycoses: Blastomycosis, Histoplasmosis and Sporotrichosis. *Infect Dis Clin N Amer* 2006; 20: 645-662.
2. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Taborda A. Itraconazole in human histoplasmosis. *Mycoses* 1986; 32: 123-130.
3. Negroni R. Clinical spectrum of classic histoplasmosis. In: Kushwaha RKS, Guarro J (Eds). *Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi*. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 159-167.
4. Newman SL. Cell-mediated immunity to *Histoplasma capsulatum*. *Seminar Resp Infect* 2001; 16: 102-108.
5. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: a review. *Seminar Resp Infect* 2001; 16: 131-140.