

Coccidioidomicosis

Coccidioidomicosis

R. Negroni, A. Arechavala, E. Maiolo

Unidad de Micología del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Ricardo Negroni

Juncal 3475

(1425) Buenos Aires, Argentina

e-mail: ricnegrone@hotmail.com

Resumen

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica endémica de América, producida por los hongos dimorfos de género *Coccidioides*, *C. immitis* y *C. posadasii*. Estos microorganismos viven en la tierra de zonas áridas e infectan al hombre y a otras especies de animales por vía inhalatoria mediante sus artroconidios. La mayor parte de las infecciones son benignas y autolimitadas debido a la eficiente respuesta de la inmunidad mediada por células. Cuando ésta falla se pueden originar diversas formas clínicas de coccidioidomicosis progresiva con un espectro que incluye, desde neumopatías crónicas hasta formas diseminadas agudas, que colocan en serio riesgo la vida de los pacientes. En las últimas décadas aumentó la incidencia de casos progresivos graves en pacientes con diversas afecciones que deterioran la inmunidad mediada por células, como el SIDA, los linfomas, la diabetes mal controlada, el empleo de corticosteroides y otras drogas inmunosupresoras y los trasplantes de órganos. El diagnóstico de esta micosis se realiza mediante la visualización o el aislamiento de los agentes causales a partir de diversas muestras clínicas, mediante estudios micológicos o histopatológicos. Las pruebas serológicas para demostrar anticuerpos específicos son también una ayuda valiosa para el reconocimiento de esta enfermedad, las más utilizadas son la inmunodifusión en gel de agar y la fijación de complemento. La anfotericina B desoxicolato, así como las formulaciones lipídicas de este antifúngico y los compuestos azólicos como el fluconazol, el itraconazol, el voriconazol y el posaconazol han demostrado ser activos frente a los hongos del género *Coccidioides*. En general la anfotericina B es indicada en los casos más graves de esta micosis, en tanto que los compuestos azólicos son utilizados en las formas de evolución crónica, incluyendo la meningitis y como tratamiento de consolidación, una vez superado el peligro inicial. No existen hasta ahora vacunas eficaces.

(R. Negroni, A. Arechavala, E. Maiolo. Coccidioidomicosis. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(5):179-188)

Palabras clave: Coccidioidomicosis, *coccidioides immitis*, *coccidioides posadasii*, micosis sistémicas endémicas, huéspedes inmunocomprometidos.

Summary

Coccidioidomycosis is a systemic mycosis endemic in America, produced by the dimorphic fungi Coccidioides immitis and Coccidioides posadasii. The first species is responsible for the infections in California and the second one produces coccidioidomycosis of the other endemic areas. These microorganisms live in soil of arid regions and they are able to infect human beings and other animals by inhalation of arthroconidia. The majority of the infections are mild and self-limited due to the high efficacy of cell mediated immunity. When the immunity response is not effective, progressive coccidioidomycosis shows a wide spectrum of clinical manifestations from chronic pneumonia to acute life threatening disseminated forms. In last decades the incidence of severe disseminated coccidioidomycosis in patients with different risk factors has increased, the main associated predisposing factors are AIDS, lymphomas, diabetes, treatments with high doses of corticosteroids or other immunosuppressive drugs and organs transplantations. The diagnosis is made by finding spherules of Coccidioides in direct microscopic examination and/or the isolation of these fungi in cultures of different clinical samples, by mean of mycological or histopathological studies. Serologic tests searching for antibodies are very efficient diagnostic tools, immunodiffusion in agar gel and complement fixation test are the reactions most often used. Amphotericin B desoxycholate and its lipid formulations as well as the azolic compounds, such as fluconazole, itraconazole and second generation triazoles voriconazole and posaconazole have shown to be active against Coccidioides. Amphotericin B is usually indicated in severe cases and azoles in chronic case, fluconazole in high doses has shown to be very effective in chronic meningitis. There is not any active vaccine for the prevention of this mycosis.

Key words: Coccidioidomycosis, *coccidioides immitis*, *coccidioides posadasii*, systemic endemic mycosis, immunocompromised hosts.

La coccidioidomycosis es una micosis sistémica endémica producida por hongos dimorfos del género *Coccidioides*. Actualmente se acepta la existencia de dos especies, *C. immitis*, responsable de la coccidioidomycosis del estado de California (EE.UU) y de algunas regiones del norte de México y *C. posadasii*, que produce esta micosis en las restantes áreas endémicas[1,2].

Etiopatogenia

Ambas especies del género *Coccidioides* son morfológicamente idénticas. En los tejidos parasitados se presentan como estructuras esféricas de 40 a 80 μm de diámetro, con una pared celular gruesa, refringente y de doble contorno, en las formas maduras el interior está ocupado por endosporas de 3 a 4 μm de diámetro y en las inmaduras, se observa un citoplasma heterogéneo, granular y con inclusiones de lípidos[3]. En los preparados histopatológicos puede ser fácilmente visto con H/E por su tamaño y el grosor de su pared celular, se tiñe de rojo con la coloración de PAS y de marrón oscuro con la metenamina-plata de Grocott. Es frecuente observar en las preparaciones con H/E, radiaciones acidófilas por fuera de la pared de las esferas, las que representan un fenómeno de Splendore-Hoeppli (complejos antígeno anticuerpo complemento)[13]. Esta forma parasitaria de *Coccidioides* es difícil de reproducir "in vitro", sólo puede hacerse en condiciones especiales de cultivo (método de Converse).

En los medios de cultivo habituales, agar-glucosado de Sabouraud, lactrimel, agar infusión de cerebro y corazón, incubados tanto a 28° C como a 37° C, *Coccidioides* produce colonias de micelio aéreo algodonoso, blanquecinas o con zonas de color pardo claro. Microscópicamente muestra un micelio hialino, ramificado y tabicado, con dilataciones en raqueta en la proximidad de algunos septos y esporas asexuadas externas (clamidoartroconidios) dispuestas en cadena. Estas esporas miden 2 a 3 x 3 a 5 μm , tienen forma de barril, su pared es refringente y toman intensamente el color azul cuando son montados en azul lactofenol; suelen estar separados entre sí por células vacías, que conservan restos de la pared de la hifa y facilitan su dispersión[5]. Los clamidoartroconidios son muy infectantes y se considera que el manejo de la fase micelial de *Coccidioides* implica un serio riesgo para el laboratorista, su manipulación sólo es permitida en cámaras con flujo laminar.

Los clamidoartroconidios, debido a su pequeño tamaño, penetran por el sistema respiratorio hasta el alvéolo pulmonar, allí son fagocitados por los macrófagos alveolares, en cuyo interior se transforman en esferas. Inicialmente la inmunidad innata da origen a una respuesta inflamatoria

aguda inusual, que no es capaz de controlar totalmente la infección. Se produce una neumonitis que progresa por contigüidad y luego invade los ganglios linfáticos hiliares e intertraqueobronquiales. Finalmente se vuelca al torrente sanguíneo produciendo una fungemia, casi siempre asintomática.

Hacia la tercera semana del contacto infectante la inmunidad adaptativa mediada por células pone en juego una respuesta basada en citoquinas, con un predominio de las de tipo Th₁ (IL₂, IL₁₂, INF- γ). De esta forma se activan los macrófagos y se originan granulomas epitelioides compactos, los que circunscriben la infección, matan muchos microorganismos y frenan la progresión de la micosis. En la mayor parte de los infectados la coccidioidomycosis se autolimita y cura, dejando sólo focos pulmonares o ganglionares con granulomas epitelioides, fibrosis y calcificaciones en los que pueden encontrarse escasas esferas de *Coccidioides* viables[4].

En los casos graves, la inmunidad adaptativa mediada por células falla, ya sea en forma inicial, porque responde con citoquinas de tipo Th₂ (IL₄, IL₁₀), que estimulan a los linfocitos B (con de aumento de la IgE y eosinofilia) y origina granulomas laxos e ineficientes o porque se produce la reactivación de una infección latente, después de muchos años, como consecuencia de un deterioro de la inmunidad celular específica.

Se han detectado los siguientes factores de riesgo: pacientes VIH-positivos, con recuentos de células T CD4-positivas inferiores a 150/ μL ; administración de corticosteroides en altas dosis o durante lapsos prolongados; receptores de trasplantes de órganos, enfermos con afecciones malignas, en especial de los órganos linfáticos, en estadios III o IV o sometidos a tratamientos antitumorales o inmunosupresores; diabetes mellitus; insuficiencia renal crónica en hemodiálisis; embarazo(en especial en los primeros trimestres); el sexo, las formas progresivas son más comunes en los varones después de los 40 años, la raza, los blancos caucásicos son más resistentes a la infección que los afroamericanos, los indígenas y los descendientes de asiáticos. Se ha comprobado que 5% de los VIH-positivos residentes en áreas endémicas pueden presentar coccidioidomycosis progresiva y lo mismo sucede con el 7 a 9% de los receptores de trasplantes, en particular durante el primer año post-trasplante. El 75% de estos enfermos presentan lesiones extrapulmonares de esta micosis. Además se ha confirmado la existencia de contagio interhumano al recibir un órgano de un dador infectado. La importancia del embarazo como factor predisponente es discutida en la actualidad, si bien no se niega que las manifestaciones clínicas son más graves en la mujer grávi-

da, la frecuencia de esta micosis en este grupo de personas es baja[1, 4, 6, 8, 14].

Epidemiología

La coccidioidomycosis es una infección fúngica exclusiva del continente americano. El área endémica más importante abarca el sudoeste de los EE.UU. y el norte de México[3]. También hay zonas endémicas en los valles centrales de América Central, en Venezuela, en Colombia, en el nordeste de Brasil, en el noroeste de Paraguay y en la República Argentina. En nuestro país las zonas áridas de las provincias del centro y oeste desde Tucumán y Santiago del Estero por el norte hasta Neuquén y Río Negro por el Sud[4].

Los hongos del género *Coccidioides* viven en la tierra, en suelos de pH alcalino, ricos en sales y pobres en nutrientes. Las áreas endémicas tienen un invierno corto y lluvioso, el verano es prolongado, muy cálido y seco, la vegetación es espinosa y los vientos son frecuentes e intensos. Hay abundantes roedores silvestres, que se infectan frecuentemente con estos microorganismos[5].

La infección de los seres humanos y de los otras especies de animales se produce por vía inhalatoria. Por lo general es asintomática o cursa como una infección respiratoria benigna y autolimitada[6]. En las áreas endémicas la mayor parte de la población adulta ha sufrido la infección y se reconoce este hecho por la reacción cutánea positiva a la coccidioidina. Los casos que requieren atención médica especial son las primo-infecciones sintomáticas, los procesos pulmonares de evolución crónica y las formas progresivas diseminadas[6]. Los procesos pulmonares de evolución crónica se observan en menos del 5 % de las infecciones primarias sintomáticas y las formas diseminadas progresivas representan menos del 2 por mil de los infectados[7]. La coccidioidomycosis tiene un curso más benigno en las personas de raza blanca, en especial en las mujeres y suele ser más grave en los negros, sobretodo en los varones, en los descendientes de indígenas americanos y de filipinos[7].

En las últimas décadas, el aumento de la población con compromiso de la inmunidad mediada por células, por el tratamiento de linfomas y leucemias, los trasplantes de órganos, la infección por VIH/SIDA y la supervivencia de afecciones graves, ha motivado un aumento de las formas sintomáticas de coccidioidomycosis[8].

La coccidioidomycosis es más frecuente en trabajadores rurales, en cazadores de armadillos en Brasil, en obreros de la construcción, arqueólogos y en jugadores de béisbol en los EE.UU. El manejo de cultivos de *Coccidioides* representa un serio riesgo profesional para los que trabajan en laboratorios de micología[6-10].

Se han detectado micro epidemias entre arqueólogos, durante las excavaciones y en turistas que visitaron zonas endémicas con alto riesgo de infección[4].

Se calcula que en los EE.UU se producen 100.000 nuevas infecciones cada año, sin embargo el número de infectados se ha reducido desde 1939 hasta ahora en la mayor parte de las áreas endémicas, debido a las obras de irrigación, el asfalto de las rutas y disminución de la población rural[11]. Hay actualmente focos puntuales en los cuales la endemia crece, Arizona en los EE.UU, la provincia de Catamarca en la Argentina y los estados de Piauí y Maranhao en Brasil[4, 9, 12].

Manifestaciones clínicas

Se acepta la siguiente clasificación de las manifestaciones clínicas de la coccidioidomycosis:

- Primoinfección pulmonar asintomática o subclínica.
- Primoinfección sintomática. Secuelas de la primoinfección pulmonar.
- Neumopatía persistente.
- Coccidioidomycosis pulmonar crónica excavada.
- Coccidioidomycosis diseminada subaguda o crónica[1, 7].

La *primoinfección asintomática* es la más frecuente, comprobada en más del 60% de los infectados.

Las formas de *primoinfección sintomática* son cuadros respiratorios de gravedad variable, con manifestaciones semejantes a las de una gripe o una neumonía de la comunidad. Dos rasgos distintivos son el dolor torácico intenso y la eosinofilia sanguínea. Con baja frecuencia se produce en los primeros días de la infección un erupción maculosa y diseminada en la piel, conocida como rash tóxico, que involuciona espontáneamente. En 6% a 10% de los infectados, particularmente en las personas de raza blanca, se producen alteraciones clínicas, vinculadas con la hipersensibilidad a los antígenos del hongo, como derrame pleural serofibrinoso, eritema nudoso en los miembros inferiores, eritema polimorfo en la mitad superior del cuerpo y poliartropatía inflamatoria no supurativa. Los procesos pulmonares primarios involucionan en forma espontánea en 3 a 6 semanas[4].

Se denomina *neumopatía difusa persistente* a la que perdura más de 6 semanas. Son infiltrados focales o reticulonodulillares en personas con antecedentes de alcoholismo, tabaquismo o infección por VIH. La persistencia de la fiebre, la eosinofilia y la aceleración de la eritrosedimentación indican progresión lesional y tendencia a la diseminación. En los pacientes con infiltrados pulmonares reticulonodulillares las lesiones pueden deberse a la progresión de la infección respiratoria primaria masiva o a la diseminación

hematogena a partir de otro foco. En los pacientes inmunocomprometidos esta forma clínica conduce a un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda del adulto[8].

Como consecuencia de los focos de neumonía primaria quedan *secuelas broncopulmonares* diversas, como bronquiectasias, cavidades quísticas, nódulos solitarios (coccidioidomas) y focos de calcificación pulmonar. Las cavidades quísticas se presentan en el 5% de los casos sintomáticos, son únicas, de paredes finas, sin infiltrados pericavitarios, producen hemoptisis y a veces tienen cierto nivel líquido. Los coccidioidomas son asintomáticos, presentan imágenes numulares de 1 o varios centímetros de diámetro y crecimiento muy lento, el mayor problema que generan es su posible confusión con los tumores de pulmón[7].

La *coccidioidomicosis pulmonar crónica excavada* se presenta en adultos del sexo masculino de más de 40 años y con patologías pulmonares previas, en especial enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su cuadro es idéntico al de la tuberculosis avanzada del adulto; evoluciona durante años y puede ocasionar la muerte por insuficiencia respiratoria o caquexia[4, 8].

La *coccidioidomicosis diseminada subaguda* se observa en pacientes con alteraciones graves de la inmunidad. Se consideran los siguientes factores de riesgo para la presentación de esta forma clínica: infección por el VIH en pacientes con recuento de células T CD₄ + inferiores a los 200/ μ L; tratamientos crónicos con corticosteroides en dosis diarias elevadas; trasplantes de órganos sólidos (aproximadamente 7 a 9% de los receptores de trasplantes que viven en área endémica de los Estados Unidos contraen esta enfermedad); enfermedades malignas, en especial de los órganos linfoides cuando reciben quimioterapia antiblastica, diabetes, etc.

Son preponderantes los síntomas generales correspondientes a un cuadro infeccioso grave: fiebre prolongada, pérdida de peso, anemia, hepatoesplenomegalia, adenomegalias en diversos territorios, imágenes pulmonares reticulonodulillares, cefalea, hipersomnia y manifestaciones de cuadro meningoencefalítico solapado. Los exámenes de laboratorio muestran aceleración de la eritrosedimentación, leucocitosis con eosinofilia, anemia y elevación de las enzimas hepáticas. El LCR es claro, con hiperproteinorraquia, pleocitosis linfocitaria leve, menor de 300 células/mL, también se ven eosinófilos, hipoclorurorraquia y reacciones positivas para las globulinas. En los casos más avanzados el cuadro meníngeo se hace más evidente, con la aparición de alteraciones de la conciencia, convulsiones, rigidez de nuca y parálisis de alguno de los pares craneanos. Esta localización es de muy mal pronóstico por su escasa respuesta a los tratamientos y la tendencia marcada a producir hidrocefalia interna. Las mucosas suelen estar indemnes, en tanto que la piel puede mostrar distintos



Figura 1. Lesión úlcero-vegetante del labio superior en un paciente con coccidioidomicosis diseminada crónica.



Figura 2. Lesiones verrugosas en la cara de un enfermo con coccidioidomicosis diseminada.

tipos de lesiones. Son particularmente frecuentes, en esta forma clínica, las pápulas de pequeño tamaño, a veces con una pústula en el vértice o con una ulceración cubierta con una costra, que se sitúan más frecuentemente en la cabeza cerca de los orificios naturales (Figuras 1 y 2). También pue-



Figura 3. Escrofuloderma de cuello y regiones supraclaviculares por *Coccidioides posadasii*.

des observarse tubérculos y nódulos en distintas partes del cuerpo que evolucionan hacia gomas y abscesos fríos cubiertos por piel de color rojo-violáceo[1, 3, 6, 8] (Figura 3).

Las *formas diseminadas crónicas* se asocian con mayor frecuencia con compromiso cutáneo, ganglionar, óseo y del sistema nervioso central. Las lesiones cutáneas son nódulos ulcerados con fondo vegetante, que tienden a crecer en forma excéntrica, úlceras cutáneas de fondo granulomatoso rojizo y bordes socavados o lesiones vegetantes, con un centro parcialmente cicatrizado y borde elevado e invasor (Figura 4). Los ganglios sufren habitualmente un proceso de reblandecimiento supurativo o caseoso, que conduce a la fistulización y ulceración hacia la piel vecina, lo que origina un cuadro semejante al escrofuloderma tuberculoso. Las lesiones óseas son focos de osteomielitis crónica de localizaciones diversas, predominan en las rodillas, los codos y las vérte-



Figura 4. Úlcera del dorso de la mano en un paciente con coccidioidomycosis.

bras dorso-lumbares; son dolorosas y determinan la tumefacción de las partes blandas vecinas así como la impotencia funcional de la región afectada. En los casos más avanzados hay hallazgos radiológicos de osteolisis, periostitis hipertrófica, colecciones purulentas en los tejidos blandos y, por último, fistulización hacia la piel, las bocas de estas fístulas suelen presentar granulomas rojizos y salientes[15].

El compromiso del sistema nervioso se manifiesta con una meningoencefalitis crónica, en la que el LCR es claro, con alteraciones físico-químicas y citológicas semejantes a las descritas anteriormente. Con menos frecuencia produce un cuadro de hipertensión endocraneana con síntomas de foco ocasionados por la formación de granulomas abscedados en el encéfalo. La coccidioidomycosis del sistema nervioso central presenta una predisposición marcada a la hidrocefalia y la demencia[1, 6, 8].

Diagnóstico micológico

Las muestras respiratorias tales como esputo, lavado broncoalveolar y líquido pleural son los materiales más adecuados para iniciar el estudio micológico para diagnóstico de la coccidioidomycosis ya que el compromiso pulmonar está presente habitualmente en las distintas formas clínicas.

En las formas diseminadas deberá seleccionarse el material de acuerdo con la localización, así las biopsias cutáneas, punciones de ganglio, LCR, líquido sinovial, biopsias óseas, etc. son de gran utilidad[16, 17].

En las lesiones *Coccidioides* spp se visualiza fácilmente en las preparaciones al estado fresco, cuando las muestras son muy purulentas, el agregado de hidróxido de potasio a las preparaciones al estado fresco ayudan en la visualización, también las preparaciones con blanco de calcoflúor aumentan la sensibilidad de esta técnica. De todas formas las esferas se observan en aproximadamente 15% de las muestras donde *Coccidioides* desarrolla en cultivos (Figura 5). La coloración de Grocott de las muestras respiratorias es otra opción que aumenta la sensibilidad del examen directo[17, 18].

En los casos de meningitis, el examen microscópico directo suele ser negativo y los cultivos muestran una sensibilidad baja. El rendimiento diagnóstico de esta muestra aumenta cuando se procesan varios mililitros de LCR y además, luego del centrifugado, el sobrenadante es útil para la detección de anticuerpos específicos.

Los hemocultivos por lisis-centrifugación también han demostrado su utilidad en el diagnóstico de las formas diseminadas, aunque no se realizan sistemáticamente[16].

En los medios de cultivo habituales tanto a 28°C cuanto a 37°C *Coccidioides* desarrolla relativamente rápido (3-5 días) como un micelio filamentosos blanquecino grisáceo,



Figura 5. Aspecto macroscópico de las colonias de *Coccidioides posadasii* en medio de Sabouraudm cultivos de líquido cefalorraquídeo.

que microscópicamente presenta hifas divididas en clamidoartroconidios característicos (Figura 6). Para obtener la fase parasitaria se requieren condiciones especiales de cultivo o bien se hace necesaria la inoculación a animales de experimentación. La identificación en los cultivos puede realizarse también utilizando la técnica de exoantígenos descrita por Kaufman o mediante una sonda que hibridiza con secuencias específicas del ADN fúngico y que se evidencia por quimioluminiscencia, este método es altamente sensible y específico[19].

En los pacientes con SIDA y con otras formas de inmunocompromiso que impidan la formación de anticuerpos, las pruebas serológicas suelen ser negativas, pero en los casos de resultados positivos tienen el mismo valor e interpretación que en los pacientes inmunocompetentes[16, 17].

Los enfermos con coccidioidomicosis habitualmente forman anticuerpos específicos que pueden ser detectados por las técnicas serológicas convencionales tanto en suero como en LCR. Los métodos estandarizados son la inmunodifusión en gel de agar, la fijación de complemento, también puede

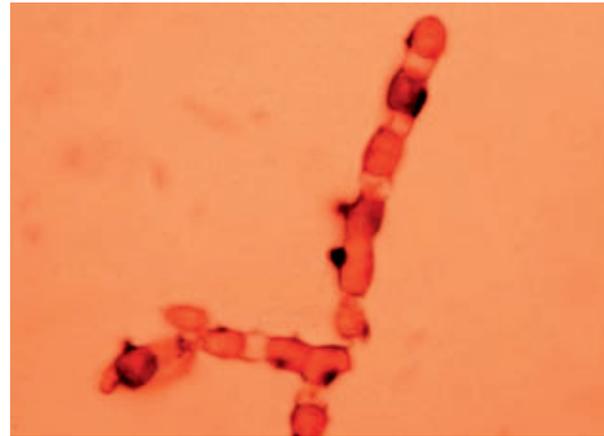


Figura 6. Examen microscópico de la forma micelial de *Coccidioides posadasii* mostrando una cadena de clamidoartroconidios (azul lactofenol, x 1000).

utilizarse la precipitación en tubo en las formas agudas o de primoinfección, esta reacción puede ser reemplazada por la inmunodifusión con antígeno calentado (fracción termoestable) que detecta IgM, en tanto que la fijación de complemento puede suplirse con la inmunodifusión CF (con antígeno no calentado) que permite detectar los anticuerpos IgG que persisten luego de la etapa aguda[19]. Los títulos de la fijación de complemento son proporcionales a la gravedad de la afección pero cuando éstos son $\leq 1/8$ puede tratarse de reacciones cruzadas con antígenos de *H. capsulatum* o *B. dermatitidis*. En las formas diseminadas los títulos serológicos suelen ser superiores a 1/32; en general cuando el título es $\geq 1/16$ se sospecha compromiso extrapulmonar[20, 21]. También se han desarrollado pruebas de enzoinmunoensayo que son de alta sensibilidad pero menos específicas que las anteriores[22]; recientemente se detectó antigenuria utilizando ELISA para *H. capsulatum* en 58,3% de pacientes con coccidioidomicosis, en base a este equipo se desarrolló uno similar que detecta galactomanano de *Coccidioides* con un 70,8% de sensibilidad y que solamente presentaba 10,7% de reacciones cruzadas en pacientes con otras micosis sistémicas y la reacción fue negativa en 99,4% de individuos sanos o pacientes con patologías no micóticas[23].

Histopatología

Como ya fue señalado, alrededor de la tercer semana de producida la infección, la reacción inflamatoria inicialmente incharacterística, comienza a producir granulomas epitelioides. Estos son similares a los folículos de Koester de la tuberculosis, con una parte central de necrosis caseosa, rodeada por macrófagos en empalizada (células epitelioides) y célu-

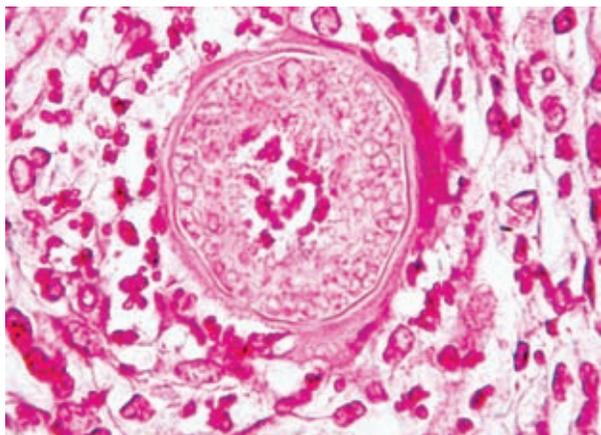


Figura 7. Esfera de *Coccidioides* dentro de una célula gigante, corte histopatológico teñido con hematoxilina-eosina ($\times 400$).

las gigantes, la parte externa del granuloma está ocupada por células mononucleares, de aspecto linfoplasmocitario. Estas pueden ser linfocitos CD_4 y CD_8 , células NK, plasmocitos y células dendríticas presentadoras de antígenos. En las infecciones de evolución crónica el granuloma es rodeado de fibras colágenas, que las separan del tejido sano y con el tiempo pueden calcificarse. Las esferas de *Coccidioides* suelen encontrarse libres en las zonas de necrosis caseosas o en el interior de las células gigantes (Figura 7). Cuando la reacción inflamatoria no es eficaz los granulomas son laxos, no tienen una barrera de fibras colágenas y presentan amplias zonas de supuración y necrosis. Las esferas de *Coccidioides* presentan un mayor diámetro (80 a 100 μm), la pared es más fina, la parte periférica del citoplasma es ocupada por una banda de protosporas y la zona central contiene un citoplasma homogéneo sin endosporas. En los granulomas compactos las esferas son más pequeñas, con pared más gruesa, algunas no llegan a formar endosporas y otros, tienen su interior totalmente ocupado con endosporas. Aunque no son indispensables para su reconocimiento, las tinciones de PAS y Grocott permiten una mejor visualización de estos microorganismos[13].

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones cutáneas de las primoinfecciones sintomáticas pueden simular el eritema polimorfo tóxico o infeccioso, las toxidermias y los eritemas nudosos producidos por la ingestión de medicamentos o la primoinfección tuberculosa. Las lesiones cutáneas de las formas progresivas se parecen a las ocasionadas por la tuberculosis, la histoplasmosis diseminada, la paracoccidioidomycosis, la blastomicosis, la esporotricosis, la cromoblastomicosis, la sífilis

terciaria y la leishmaniasis cutánea crónica. La meningoencefalitis es parecida a la producida por la tuberculosis y la criptococosis y las lesiones óseas pueden simular las observadas en los micetomas y en la tuberculosis ósea. Las manifestaciones clínicas y radiológicas de la coccidioidomycosis pulmonar son idénticas a las de la tuberculosis.

Pronóstico

La gravedad de las manifestaciones clínicas de la coccidioidomycosis está en relación directa con el grado de inmunodepresión del huésped. En los pacientes con infección por el VIH, en los portadores de linfomas bajo quimioterapia anti-blástica y en los que presentan otras causas de inmunocompromiso grave, predominan las formas de evolución subaguda, con compromiso serio de varios órganos. Sin tratamiento estos casos tienen una evolución fatal en un lapso de seis meses. En estos grupos de pacientes la tasa de mortalidad es alta, llegó al 70% en los primeros meses de evolución. Actualmente la utilización de la TARGA en los pacientes con SIDA y de técnicas nuevas de depresión de la inmunidad en los receptores de transplantes y con enfermedades onco-hematológicas, ha hecho descender la tasa de mortalidad al 20%. Aquellos que tienen fallas de la inmunidad de menor gravedad suelen presentar procesos diseminados crónicos que evolucionan a lo largo de varios meses o años y, por lo habitual, responden bien a la medicación antifúngica, salvo en el caso de compromiso del sistema nervioso central y óseo.

Tratamiento

Las drogas activas en el tratamiento de la coccidioidomycosis son el fluconazol, el itraconazol, el voriconazol, posaconazol y la anfotericina B. El ketoconazol, que también fue empleado con éxito, ha dejado de ser usado por ser el azólico más tóxico. El fluconazol y el itraconazol son indicados por vía oral, en las formas leves o moderadas de coccidioidomycosis, en la dosis diaria de 400 mg y durante un lapso no menor de un año. El fluconazol en dosis superiores a los 800 mg/día y por periodos de dos años es indicado en el tratamiento de las meningitis crónicas.

La anfotericina B, tanto en su forma clásica, como en las formas asociadas a lípidos (anfotericina B liposomal o en dispersión coloidal), es utilizada para los casos graves, con peligro de evolución fatal. La anfotericina B desoxicolato se administra por vía intravenosa a la dosis media de 0,7 mg/kg/día y formas lipídicas se aplican por la misma vía, en dosis de 3 a 5 mg/kg/día. Debido al elevado precio de estas últimas, sólo son indicadas ante el fracaso o la intolerancia

frente a la anfotericina B clásica. La dosis total mínima requerida de este antifúngico es de 2 g para la anfotericina B desoxicolato.

Esta es la micosis sistémica endémica con mayor índice de fracasos terapéuticos, todas las drogas mencionadas pueden dar resultados buenos o malos.

El voriconazol es un triazol de reciente aparición, la experiencia en coccidioidomycosis es aún escasa, pero por sus propiedades farmacocinéticas y su alta eficacia "in vitro" frente a *Coccidioides*, hace necesario tener en cuenta a este fármaco en casos con compromiso óseo o del SNC. La dosis es de 400 mg/día, en dos tomas diarias, por vía oral, en los casos muy graves puede ser dado por vía venosa.

El posaconazol es el triazólico de más reciente aparición, se administra en solución, únicamente por vía oral y la dosis diaria es de 800 mg/día, repartidos en dos a cuatro tomas. La experiencia con este fármaco es reducida, pero demostró

ser útil en la recuperación clínica del paciente que no habían respondido o tolerado los tratamientos clásicos, como anfotericina B y los otros triazoles.

La cirugía está indicada para la resección de nódulos o cavernas pulmonares, para el debridamiento de lesiones óseas y para colocar válvulas de derivación ventriculares en los casos de hidrocefalia.

Profilaxis

Las obras de irrigación artificial o el asfalto reducen el peligro de infección en las áreas endémicas. Los pacientes inmunocomprometidos deben evitar el viaje a las zonas endémicas, en especial para participar o asistir a juegos de béisbol o realizar excavaciones arqueológicas. Tampoco pueden manejar cultivos de *Coccidioides* en el laboratorio.

Se está estudiando una vacuna preventiva.

Bibliografía

- Ampel NM. Coccidioidomycosis. En: Dismukes W.E., Pappas P.G., Sebel J.D. editores. *Clinical Mycology*. New York. Oxford. University Press. 2003; pp. 311-27.
- Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* nov. sp., previously recognized as the non-Californian population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002; 94: 73-84.
- Negroni R. Coccidioidomycosis. En: Restrepo MA, Robledo RJ, Leiderman WE, Botero RD, Bedoya VEI. *Enfermedades Infecciosas*, 6ª Edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín. Colombia. 2003; pp. 309-315.
- Negroni R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas. *Rev Argent Microbiología* 2008; 40: 246-56.
- Papagagianis D. *Coccidioides immitis*. In: Ajello L, Hay RJ (Editors). *Medical Mycology. Microbiology and Microbial Infections*. 9th Edition. Arnold London, Sydney, Auckland. Topley and Wilson's. 1998; pp. 357-71.
- Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Amer* 2003; 17: 41-57.
- Rippon JW. Coccidioidomycosis. En: Rippon JW, editor. *Micología Médica. Interamericana*. McGraw-Hill, 1990; pp. 467-510.
- Galgiani JN. *Coccidioides immitis*. En: Mandell, Douglas y Bennett. *Editorial Médica Panamericana*. Buenos Aires. 2002; pp. 3321-33.
- Wanke B, Lazera M, Monteiro PC, Lima FC, Leal MJ, Ferreira Filho PL et al. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with review of the occurrence and distribution of *Coccidioides immitis* in other Brazilian states. *Mycopathologia* 1999; 148: 157-67.
- Johnson JRH, Caldwell JW, Welch T, Einstein H. The treat coccidioidomycosis epidemic: clinical features. In: Einstein H, Catanzaro A, Papagagianis D. Editors. *Proceedings of the 5th International Conference on Coccidioidomycosis*. National Foundation for Infectious Diseases. 1996. Washington D.C. pp. 77-87.
- Larwood TR. Coccidioidin skin testing in Kern County. California: decrease infection rate over 58 years. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 612-3.
- Ampel NM, Mosley DG, England B, Vertz PD, Komatsuk, Hejeh RA. Coccidioidomycosis in Arizona: increase in incidence from 1990 to 1995. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1528-30.
- Salfelder K. *Atlas of Fungal Pathology. Current Histopathology*. Austin Gresham editor. Volume seventeen. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London. 1990; pp. 101-6.
- Rosentein NE, Emery KY, Wermer SB, Kao A, Johnson R, Rogers D et al. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California. 1995. *Clin Infect Dis* 2001; 31: 708-11.
- Stevens DA. *Coccidioidomycosis*. Plenum Press. New York. 1980.
- Negroni R. Micosis asociadas al sida. En Benetucci J y cols. *SIDA y enfermedades asociadas*. 3ª Edición. FUNDAI, Buenos Aires, 2008; 325-51.
- Ampel NM. Coccidioidomycosis. En: Sarosi GA, Davies SF. *Fungal diseases of the lung*. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000; pp. 59-77.
- Warlick MA, Quan SF, Sobonya RE. Rapid diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. Cytologic and potassium hydroxide preparations. *Ann Intern Med* 1983; 143: 723-5.
- Stockman L, Clark KA, Hunt JM, Roberts GD. Evaluation of commercially available acridium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 845-50.
- Kaufman L, Reiss E. Serodiagnosis of fungal diseases. En: Rose NR, Conway E, Fahey JL, Friedman H, Penn GM. *Manual of clinical laboratory immunology*; 4th Ed. ASM 1992; pp. 506-43.
- Kaufman L, Sekhon AS, Moledina N, Jalbert M, Pappagianis D. Comparative evaluation of commercial Premier EIA and microimmunodiffusion and complement fixation tests for *Coccidioides immitis* antibodies. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 618-9.
- Kuberski T, Myers R, Wheat LJ, Durkin M, Connolly P, Kubak BM, Bruckner D, Peques D. Diagnosis of coccidioidomycosis by antigen detection using cross-reaction with a *Histoplasma* antigen. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 50-4.
- Durkin M, Connolly P, Kuberski T, Myers R, Kubak BM, Bruckner D, Peques D, Wheat LJ. Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the *Coccidioides* antigen enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 69-73.

Cuestionario de autoevaluación

1. Señale cuál es la zona endémica de coccidioidomycosis:
 - a) Sudeste asiático.
 - b) Zonas subtropicales húmedas de Sudamérica.
 - c) Regiones áridas del Continente Americano.
 - d) Sur de Canadá y este de los EE.UU.
2. Las siguientes son características de *Coccidioides immitis*, excepto:
 - a) Es un hongo dimorfo.
 - b) En su forma micelial produce clamidoartroconidios.
 - c) En los tejidos se presenta como esferas con endosporos.
 - d) En los cultivos a 37° C produce elementos blastosporados.
3. Señale cuál es la vía de infección más común en la coccidioidomycosis:
 - a) Inhalatoria.
 - b) Digestiva.
 - c) Transcutánea.
 - d) Por contagio interhumano, por contacto directo.
4. Marque cuál es la puerta de entrada más frecuente en la coccidioidomycosis:
 - a) El estómago.
 - b) Los pulmones.
 - c) La piel.
 - d) La mucosa oral.
5. ¿En cuál de las siguientes formas clínicas de coccidioidomycosis se produce el eritema nudoso?:
 - a) Diseminada aguda.
 - b) Pulmonar crónica.
 - c) Diseminada crónica.
 - d) Primoinfección sintomática.
6. Las siguientes son manifestaciones clínicas de la infección primaria en coccidioidomycosis, excepto:
 - a) Escrofuloderma.
 - b) Fiebre y dolores articulares.
 - c) Pericarditis y pleuresía serofibrinosa.
 - d) Exantema polimorfo.
7. Señale cuál de las siguientes alteraciones radiológicas del pulmón, se presenta como secuela de la infección primaria:
 - a) Cavidad única de aspecto quístico.
 - b) Nódulos diseminados de aspecto miliar.
 - c) Cavidades pulmonares en ambos vértices con engrosamiento pleural.
 - d) Infiltrados difusos bilaterales.
8. Las siguientes son manifestaciones clínico-radiológicas de la coccidioidomycosis asociada al SIDA, excepto:
 - a) Fiebre prolongada y pérdida de peso.
 - b) Lesiones cutáneas pápulo-necróticas múltiples.
 - c) Radiografía de tórax con lesiones pulmonares excavadas.
 - d) Adenomegalias múltiples.
9. La intradermorreacción con coccidioidina positiva indica:
 - a) Enfermedad activa.
 - b) Coccidioidomycosis diseminada.
 - c) Inmunidad absoluta frente a nuevas infecciones.
 - d) Infección actual o pasada.
- 10.Cuál de los siguientes antifúngicos es el más frecuentemente indicado en una primoinfección sintomática de coccidioidomycosis, con compromiso pulmonar leve:
 - a) Ketoconazol.
 - b) Fluconazol.
 - c) Anfotericina B.
 - d) Posaconazol.
11. Las siguientes alteraciones cutáneas o mucosas son observadas con frecuencia en la coccidioidomycosis diseminada crónica, excepto:
 - a) Úlcera plana de la mucosa bucal de fondo granulomatoso y puntillado hemorrágico.
 - b) Escrofuloderma en cuello y huecos supraclaviculares.
 - c) Lesiones úlcero vegetantes en la piel.
 - d) Nódulos subcutáneos que evolucionan a gomas.
12. La coccidioidomycosis pulmonar crónica se caracteriza por presentar las siguientes imágenes radiológicas:
 - a) Infiltrados diseminados de tipo miliar.
 - b) Nódulo pulmonar solitario de 0,5 a 3 cm de diámetro.
 - c) Cavidades pulmonares, apicales, uni o bilaterales, con paquipleuritis.
 - d) Infiltrado neumónico.
13. Señale cuál de los siguientes patrones histopatológicos es el más frecuentemente observado en las formas diseminadas progresivas de coccidioidomycosis:
 - a) Reacción inflamatoria aguda con predominio de neutrófilos.
 - b) Granuloma epitelioides, con células gigantes, infiltrados linfocitarios periféricos y necrosis central con supuración o caseosis.
 - c) Vasculitis aguda, con trombosis e infiltrados leucocitarios perivasculares.
 - d) Infiltrados de células mononucleares perianexiales y perivasculares.
- 14.Cuál de los siguientes aspectos microscópicos permite identificar *Coccidioides* en los tejidos?:
 - a) Esfera con pared de doble contorno, de 40 a 60 μm de diámetro y endosporos.
 - b) Esfera de 200 a 300 μm de diámetro con endosporos y ostiolo.
 - c) Célula esférica de 20 a 40 μm de diámetro, pared de doble contorno y brotes periféricos.
 - d) Hifas hialinas, ramificadas en forma dicotómica y con tabiques.
15. Las siguientes son características laboratoriales que indican mal pronóstico en la coccidioidomycosis; excepto:
 - a) Eosinofilia.
 - b) Hiper-grammaglobulinemia policlonal.
 - c) Pruebas serológicas específicas positivas con títulos altos.
 - d) Prueba cutánea positiva.
- 16.Cuál de las siguientes células desempeña el papel más importante como elemento defensivo frente a la infección por *Coccidioides*?:
 - a) Los neutrófilos.
 - b) Los linfocitos T, CD4-positivos.
 - c) Los linfocitos "Natural killer".
 - d) Los linfocitos B.



17. Cuál de las siguientes sustancias químicas desempeña el papel más importante en la defensa frente a la infección por *Coccidioides*:
- a) La inmunoglobulina G.
 - b) La interleuquina 10.
 - c) La interleuquina 5.
 - d) El gamma-interferón.
18. Los siguientes antifúngicos son activos frente a especies de *Coccidioides*; excepto:
- a) Anfotericina B.
 - b) Griseofulvina.
 - c) Ketoconazol.
 - d) Itraconazol.
19. Cuál de los siguientes tratamientos indicaría en un paciente con coccidioidomicosis diseminada asociada al SIDA y con imágenes pulmonares de tipo miliar?:
- a) Anfotericina B intravenosa.
 - b) Caspofungina intravenosa.
 - c) Itraconazol oral, 400 mg/día.
 - d) Ketoconazol oral, 400 mg/día.
20. Cuál de los siguientes tratamientos indicaría en un paciente con coccidioidomicosis diseminada crónica, que presenta lesiones óseas y cutáneas de larga evolución?:
- a) Fluconazol intravenoso, 600 mg/día.
 - b) Anfotericina B intravenosa.
 - c) Itraconazol oral, 400 mg/día, durante 1 año.
 - d) Terbinafina oral, 500 mg/día, durante 3 meses.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 1 de 2011.

Respuestas del cuestionario del número 3 de 2010: 1a, 2b, 3b, 4a, 5c, 6d, 7d, 8a, 9a, 10c, 11d, 12b, 13c, 14d, 15b, 16a, 17d, 18c, 19a, 20d
