

Una causa poco frecuente de empiema en un varón inmunocompetente

Autores: Josefina Villa, Nicolás Itcovici, Marcela Heres, Roberto Duré, Marco Solís

Fundación Sanatorio Güemes - Buenos Aires - Argentina

Correspondencia:

Josefina Villa
E-mail: josevrl@hotmail.com

Recibido: 21.01.2014

Aceptado: 06.02.2014

Resumen

La coccidiomicosis es una micosis sistémica endémica de América, producida por los hongos del género *Coccidioides*, *C. immitis* y *C. posadasii*. La mayor parte de las infecciones son benignas y autolimitadas, muy pocas desarrollan una enfermedad pulmonar grave y, un porcentaje mínimo, una enfermedad diseminada. Las infecciones complicadas del espacio pleural se han comunicado en muy pocos casos en la literatura. Se presenta el caso de un paciente inmunocompetente con una forma cavitada extensa asociada a empiema.

Palabras clave: Coccidiomicosis, micosis sistémicas endémicas, infecciones del espacio pleural, empiema

Abstract

A Rare Cause of Empyema in an Immunocompetent Male

Coccidioidomycosis is a systemic mycosis endemic in America, caused by *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*. Most of the infections are mild and self-limited; only a few of them develop a serious lung disease and a much smaller proportion cause a systemic disease. A few cases of infections complicating the pleural space infections have been reported in the literature.

We present a case of an immunocompetent patient, with a pulmonary Coccidioidomycosis with extensive cavitory disease associated to empyema.

Key words: Coccidioidomycosis, systemic endemic mycosis, pleural space infections, empyema

Introducción

La coccidiomicosis es una infección micótica endémica del sudoeste de Estados Unidos y norte de México y de algunas áreas de Argentina, Brasil, Colombia, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Paraguay y Venezuela¹⁻⁴. En un estudio prospectivo se ha documentado que en zonas endémicas, *Coccidioides immitis* puede ser el agente causal del 16 al 44% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad⁵. Sin embargo, en el 60% de los pacientes la infección primaria es asintomática y en el 40% restante en que los pacientes son sintomáticos, las manifestaciones clínicas son generalmente leves, con síntomas similares a la gripe: tos, fiebre, sudoración nocturna, dolor torácico tipo pleurítico⁶.

Aunque el dolor pleurítico es un síntoma común en los pacientes con coccidiomicosis pulmonar, el derrame pleural es poco frecuente (7-20% de

todos los pacientes sintomáticos, sólo el 2% son de gran volumen)^{7, 8}, las infecciones complicadas del espacio pleural se han comunicado en muy pocos casos en la literatura^{9, 10}.

Se presenta el caso de un empiema por coccidiomicosis en un varón previamente sano, una presentación muy inusual de esta enfermedad. Se describe además una revisión de la literatura acerca de las características clínicas y de laboratorio de las coccidiomicosis pulmonares complicadas.

Caso clínico

Se trata de un varón de 20 años de edad, sin antecedentes de relevancia, que fue evaluado en un hospital de su localidad por tos progresiva con expectoración escasa de 6 meses de evolución. El paciente no era tabaquista, ni consumía drogas ilícitas o alcohol.

Nacido en Catamarca (oeste de Argentina), vivía con su familia y no había viajado fuera de su ciudad. El resultado de la prueba VIH había sido negativo dos meses antes de la presentación. Había trabajado como barrendero en los últimos dos años. El paciente nunca había trabajado en agricultura, tampoco recordaba contacto con animales o productos de origen animal. Se interpretó inicialmente el cuadro como una infección respiratoria leve y recibió amoxicilina/clavulánico (500 mg/125 mg). Debido a la persistencia de los síntomas del paciente, fue trasladado a un centro médico de Buenos Aires para su posterior evaluación. En las semanas siguientes, desarrolló disnea de esfuerzo, falta de apetito y registros febriles subjetivos. La tomografía computada de tórax (TAC) mostró una gran cavidad (10 cm de diámetro) asociada a opacidades en vidrio esmerilado centrolobulillares parcheadas y con patrón de árbol en brote bilateral. No presentó afectación de ganglios linfáticos (Fig. 1). La baciloscopia seriada de esputo fue negativa. El paciente había tenido pequeñas cantidades de esputo con estrías de sangre durante una semana. Fue admitido en otro hospital, donde tuvo un episodio de hemoptisis de gran volumen, superior a 300 cc de sangre fresca. La broncoscopia reveló una gran cantidad de sangre sobre el tercio inferior de la tráquea y el estudio no pudo completarse debido a que presentó severa desaturación de oxígeno. El paciente sufrió otro episodio de hemoptisis masiva y se realizó una lobectomía superior derecha de emergencia.

No presentó complicaciones postoperatorias y fue externado. Una semana posterior al alta, comenzó con registros febriles diarios, sudoración nocturna, escalofríos y malestar general; debido



Figura 1

a la progresión de los síntomas, el paciente fue trasladado a nuestro hospital para su evaluación y tratamiento

Al examen físico lucía enfermo pero no con dificultad respiratoria. Su temperatura axilar fue de 37,5° C, la presión arterial de 120/80 mm Hg, la frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto y la saturación de oxígeno (SpO₂) 98%. La auscultación pulmonar reveló estertores húmedos en todo el pulmón derecho. El resto de la exploración fue normal. En las pruebas de laboratorio, el paciente mostró un recuento de glóbulos blancos ligeramente elevado de 11.400 células/l, con recuento diferencial normal. El nivel de hemoglobina fue de 11 g/dl, con un hematocrito de 34%. La eritrosedimentación fue de 110 mm después de la primera hora. Los cultivos bacterianos del líquido pleural, esputo y sangre permanecieron negativos. La inmunodifusión para *Coccidioides* fue positiva. Se recibieron los resultados del ingreso previo: los cultivos de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes fueron negativos y el informe histopatológico de la lobectomía superior derecha mostró granulomas histiocíticos con inclusiones esferoidales de paredes gruesas.

La radiografía de tórax y la TC realizadas al ingreso mostraron extensa formación cavitada de paredes gruesas e irregulares con nivel hidroaéreo, en íntimo contacto con el espacio pleural asociado derrame pleural tabicado (Fig. 2).

Se colocaron dos drenajes torácicos en la cavidad pleural derecha. El líquido extraído fue purulento con estrías de sangre. La tinción de Gram fue negativa pero hubo desarrollo de *Coccidioides* en el cultivo del líquido pleural. No presentó complicaciones postoperatorias. Se inició terapia antifúngica con anfotericina B liposomal 50 mg/kg/d y al cuarto día la fiebre desapareció. Luego de 15 días de

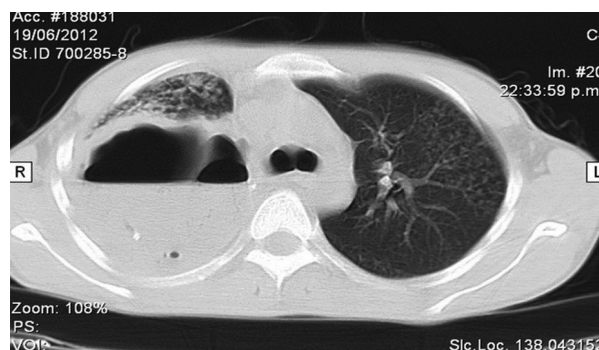


Figura 2

tratamiento con anfotericina se rotó el esquema a fluconazol 400 mg/día vía oral. Permaneció internado durante 30 días en los cuales recibió nutrición parenteral. Seis meses más tarde, los síntomas del paciente se habían resuelto y la tomografía computarizada mostró una mejora considerable.

Discusión

En 1892 Alejandro Posadas describe en Argentina el primer caso en el mundo de coccidioidomicosis en un paciente llamado Domingo Escurra¹¹. Cuatro años más tarde, en 1896, Rixford y Gilchrist describieron el primer caso en los EE.UU. Desde aquellas primeras descripciones, la Coccidioidomicosis es conocida tanto en Norteamérica como en Sudamérica¹²⁻¹⁴ principalmente como una infección respiratoria autolimitada¹⁵. La enfermedad es causada por hongos del género *coccidioides* spp, que habitan suelos áridos. Existen dos subgrupos genéticamente diferenciables: *C. immitis* se limita geográficamente a la región del valle de San Joaquín de California, mientras que *C. posadasii* se encuentra en el desierto del suroeste de los Estados Unidos, México y América del Sur¹⁶. Pese a ser una micosis bien reconocida, la coccidioidomicosis enfermedad no es una patología frecuente en Argentina. Una revisión extensa de la red nacional de laboratorios micológicos del país¹⁷ describió sólo 118 casos documentados en un período de 117 años desde la descripción original de la enfermedad (1892 a 2009). La mayor parte de los casos clínicos se encuentran en las zonas áridas precordilleranas del país, con epicentro en el valle de Catamarca, donde nuestro paciente nació y residió toda su vida.

La manifestación más común de la infección por *C. immitis* es una forma pulmonar autolimitada, subaguda.

Un bajo porcentaje (0,2 a 0,5%) de las personas infectadas, especialmente los pacientes inmunodeprimidos, son más susceptibles al desarrollo de una enfermedad grave. La enfermedad comienza de 1 a 3 semanas después de la inhalación de artroconidias y se presenta con fiebre, tos e infiltrados pulmonares¹⁸. Las infecciones pulmonares no complicadas se resuelven en semanas o meses, a menudo sin tratamiento específico^{19, 20}.

En la radiografía de tórax y la tomografía computarizada, pueden aparecer infiltrados unilaterales o bilaterales parcheados, o áreas de

consolidación. A veces, como en nuestro caso, los pacientes no logran resolver la neumonía primaria y esta progresa a una infección pulmonar fibrocavitaria crónica caracterizada por sudoración nocturna, fatiga, fiebre, expectoración y pérdida de peso. El desarrollo de esta infección persistente se produce en menos del 1% de los pacientes. Hallazgos como cavidades y nódulos demuestran la progresión a una etapa complicada o residual de la coccidioidomicosis pulmonar²¹. La neumonía persistente se define por una duración mayor a 2 meses, asociada a extensos infiltrados²². En el curso de una neumonía persistente, puede desarrollarse una cavidad, por lo general es una lesión de pared delgada sin nivel hidroaéreo y única en el 90% de los casos. Aunque la mayoría de las cavidades son generalmente de 2 a 4 cm de diámetro, en ocasiones pueden ser más grandes (> 6 cm).

Las formas de evolución de la coccidioidomicosis primaria incluyen la curación sin complicaciones, el coccidioidoma, la neumonía persistente o progresiva, la coccidioidomicosis pulmonar crónica, la coccidioidomicosis diseminada, la enfermedad osteoarticular y la participación del sistema nervioso central²³. Los pacientes inmunodeprimidos y los pacientes con diabetes mellitus son particularmente susceptibles a padecer una infección severa y a presentar complicaciones secundarias, incluyendo la neumonía crónica o la enfermedad recidivante^{15, 24}. Además, una gran exposición al inóculo puede acortar el tiempo de incubación y predisponer a enfermedades más severas. Sin embargo, nuestro paciente era un joven sano que, a pesar de vivir en una zona endémica, no tenía ninguna condición asociada, ni estaba expuesto a ninguna de las situaciones asociadas a brotes epidémicos, como son las excavaciones arqueológicas, los ejercicios de entrenamiento militar o las actividades recreativas que se producen en lugares desérticos²⁵.

El desarrollo de una forma progresiva persistente de coccidioidomicosis en un paciente que, como el que describimos, no tiene ninguna enfermedad subyacente es extremadamente inusual²⁶.

En su primera consulta, el cuadro se interpretó como una infección respiratoria bacteriana. Eso es muy común debido a que los síntomas de coccidioidomicosis se parecen mucho a otras infecciones respiratorias comunes. Una erupción cutánea en un paciente que vive en una zona endémica podría haber sido sugerente, las erupciones transitorias

ocurren en aproximadamente el 10-50% de los pacientes, otras afectaciones cutáneas (por lo general debido a los fenómenos inmunológicos como eritema tóxico, eritema nodoso y eritema simple) puede orientar el diagnóstico. Sin embargo, nuestro paciente no mostró ninguna manifestación dermatológica sugerente de una infección por *C. immitis*.

Otro hallazgo potencialmente sugestivo de coccidioidomicosis podría haber sido el aumento del tamaño de los ganglios del mediastino. Las adenopatías se han informado en aproximadamente el 20% de los casos y con mayor frecuencia se presentan de forma ipsilateral a los infiltrados parenquimatosos. El compromiso de los ganglios mediastinales se asocia con mayor riesgo de enfermedad diseminada⁷. En nuestro paciente, ni las radiografías iniciales ni la TC mostraron la presencia de adenomegalias.

No sólo es extremadamente rara la presencia de una neumonía persistente en un paciente joven inmunocompetente, sino que sólo un pequeño porcentaje del total de los pacientes requieren cirugía como tratamiento definitivo o adyuvante como ocurrió con nuestro paciente. Jaroszewski y col⁽²⁴⁾ comunicaron la experiencia en procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes con coccidioidomicosis durante 10 años en la Mayo Clinic de Arizona (una zona altamente endémica). En dicha serie, de 1496 pacientes con coccidioidomicosis, sólo 6% requirieron cirugía y sólo 40% de ellos requirieron resección por persistencia de síntomas o progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento antifúngico adecuado. Solamente 18 cavidades (1,2% de la población total estudiada) requirieron tratamiento quirúrgico como tratamiento.

La mayoría de los pacientes con enfermedad cavitaria no presentan síntomas, solo hallazgos radiológicos. Los pacientes sintomáticos pueden presentar (como nuestro paciente) hemoptisis, tos, fiebre y dolor torácico localizado, así como sudoración nocturna y pérdida de peso²⁷. Excepcionalmente, las cavidades crónicas pueden desarrollar complicaciones graves, como las bolas fúngicas de *C. immitis* u otros hongos (por ejemplo, *aspergillus*) o la sobreinfección bacteriana. Cuando la lesión cavitaria es (como en el presente caso) una manifestación de una infección persistente, la ruptura en el espacio pleural con el desarrollo de empiema se produce en menos de 3% de todos los casos y es la complicación más grave. Las indicaciones para

la cirugía incluyen una cavidad mayor de 4 cm, rápida expansión al espacio pleural, hemoptisis grave o persistente, bola fúngica sintomática, o una fístula broncopleural²⁸. El objetivo para cualquier paciente debería ser la resección suficientemente temprana para evitar las complicaciones graves, como el derrame pleural, neumotórax, empiema y la fístula broncopleural. En los pacientes que presentaron ruptura de la cavidad debido a la presencia de complicaciones de la misma, la morbilidad postquirúrgica fue muy alta (57%)¹⁰.

Este paciente fue sometido a cirugía debido a la hemoptisis masiva que presentó en el momento de la admisión al primer hospital de referencia. La enfermedad (como se puede apreciar en la primera TC) ya estaba en una etapa muy avanzada y la cirugía también hubiera sido el tratamiento de elección para prevenir las complicaciones, aún en ausencia de hemoptisis. Desafortunadamente, la consulta tardía y el diagnóstico erróneo inicial, impidieron el inicio temprano de la terapia antifúngica que, probablemente, podría haber evitado el desarrollo de una complicación grave.

Los primeros estudios, antes de la era de la terapia antifúngica, recomendaban la resección quirúrgica de estas cavidades grandes o secundariamente infectadas, empiema y fistulas bronquiales²⁹. Estos mostraron una tasa de complicaciones postoperatorias del 13%, con una tasa de mortalidad de 1,7%. Las complicaciones incluyeron cavidades persistentes, cavidades recurrentes y empiema, con o sin fístula broncopleurocutánea. Estudios más recientes, posteriores a la introducción de la anfotericina B³⁰, mostraron que la tasa de complicaciones postoperatorias se redujo de 20% sin anfotericina B a 4% con la administración de anfotericina B postoperatoria. La serie más reciente de Jaroszewski y col.²⁴ mostró una tasa de morbilidad del 21% y una mortalidad hospitalaria del 2% después de la resección de lesiones cavitarias con complicaciones secundarias.

La experiencia de la literatura muestra que (como en nuestro caso) el retraso en el tratamiento quirúrgico con concomitante empeoramiento de la enfermedad también puede generar complicaciones en el acto quirúrgico y contribuir a complicaciones postoperatorias. En todas las series, las fistulas bronquiales fueron las complicaciones más comunes después de la resección de grandes cavidades. En la serie de Jaroszewski y col²⁴ la lobecto-

mía para la resección de grandes cavidades (como requirió nuestro paciente) se asoció con fístulas prolongadas en el 39% de los casos. La evolución tórpida postoperatoria de nuestro paciente fue de cierta manera la esperada según lo previamente comunicado en la literatura, sobre todo teniendo en cuenta que no sólo requirió la resección una gran cavidad, sino que fue una cirugía de urgencia.

La complicación final de nuestro paciente fue el desarrollo de un empiema. Al momento de la primera admisión hospitalaria, presentaba una enfermedad avanzada, por esta razón es difícil determinar si el compromiso pleural fue previo a la lobectomía o se produjo como una complicación de la intervención quirúrgica.

Los derrames pleurales se producen en el 7%–20% de todos los pacientes sintomáticos y la mayoría de estos se cree que son el resultado de la extensión directa de la infección del parénquima al espacio pleural^{8,29}. Otros mecanismos incluyen la rotura de un granuloma subpleural o el desarrollo de pleuritis secundaria a complejos inmunes producida por antígenos del coccidioides⁷. El diagnóstico de la etiología del derrame pleural suele hacerse mediante pruebas serológicas, ya que son casi siempre positivas, pero sobre todo por biopsia pleural. El cultivo de líquido pleural y los esputos suelen tener un rendimiento bajo del 20% y 11%, respectivamente¹⁰.

A pesar de ser frecuente la presencia de derrame pleural, el empiema como manifestación primaria

de la coccidioidomicosis es inusual. En una serie previa a la utilización de agentes antifúngicos, Smith y col.³¹ reportaron una tasa de ruptura de cavidades del 2,6%. La ruptura de una cavidad puede también producir neumotórax, pionesumotórax o una fístula broncopleural³².

La revisión de la literatura realizada por Crum-Ciamflore en 2006¹⁰ reveló sólo 9 casos de infecciones complicadas del espacio pleural. Más recientemente, Merchant y col, en California, comunicaron cinco casos donde el diagnóstico de *C. immitis* se confirmó por cultivo del líquido pleural. Los autores interpretan que la capacidad de *C. immitis* para crecer en el líquido pleural puede explicar el aumento de la incidencia de empiema en la coccidioidomicosis en comparación con otras infecciones fúngicas pulmonares. Todos sus pacientes con empiema requieren toracotomía y decorticación además de tratamiento antifúngico específico³³. Nuestro paciente pudo ser tratado solamente con un drenaje torácico percutáneo, pero debido a la persistencia del nivel hidroaéreo debió colocarse una válvula de Heimlich que quedó colocada más de 60 días.

La adición de agentes antifúngicos al tratamiento quirúrgico ha sido motivo de controversia y algunos autores sugirieron que la terapia antifúngica no es necesaria después del debridamiento quirúrgico completo³⁴. Sin embargo, la mayoría de los expertos recomiendan el tratamiento antifúngico en casos de la enfermedad pulmonar complicada^{24, 28}, especialmente en las rupturas de cavidades al espacio pleural, al menos durante 3 a 6 meses. A pesar de la alta morbilidad y estadías hospitalarias prolongadas, en los casos con derrames pleurales complicados los resultados fueron satisfactorios y no se comunicaron muertes en la literatura¹⁰.

Nuestro paciente presentó una prueba de inmunodifusión positiva. La serología es la herramienta de diagnóstico más utilizado. El 90% presenta serología positiva al repetir las pruebas en un periodo de 8 semanas. Sin embargo, un tercio de los individuos con enfermedad cavitaria tendrá serología negativa.

Hoy en día, las pruebas serológicas incluyen enzimoimmunoanálisis (EIA), los títulos de fijación de complemento (FC), e inmunodifusión. Estas pruebas detectan 2 antígenos diferentes, a saber, la precipitación en tubo y la fijación del complemento. La EIA es el más fácil y menos costoso de realizar, pero su sensibilidad y especificidad es menor. En la enfermedad temprana, pueden haber

Tabla 1. Sistema de puntuación para la coccidioidomicosis⁴⁰

Determinación del puntaje basal: suma de todos los puntos = 100%

1. Síntomas: 1 punto cada síntoma, sin límite de puntos
2. Lesiones: 2 puntos cada lesión a cada sitio de enfermedad (tejidos blandos, osteoarticular, pulmonar), sin límite de puntos
3. Serología: 0 puntos para la inmunodifusión o fijación de complemento < 1:2; 1 punto para 1:4 o 1:8; 2 puntos para 1:16 o 1:32; y 3 puntos si es igual o mayor a 1:64.

Puntaje seriado: suma de puntos en la visita de control/ suma de puntos basal = % respuesta

Un paciente es respondedor si:

1. Hay una reducción del score en 4 meses
2. Hay un 51-100% de respuesta a los 8 meses

La recrudescencia es definida como un score de menos de 50% que se eleva a más del 50%

falsos negativos^{35, 36}. Los anticuerpos IgG también pueden ser medidos y cuantificados por fijación del complemento en laboratorios de referencia. Esta prueba es específica para el diagnóstico. El título de FC también tiene cierta importancia pronóstica, ya que un título más alto indica una infección más grave. Las pruebas de FC normalmente se tornan positivas después de la EIA. Los títulos de FC pueden ser seguidos como un indicador de actividad de la enfermedad, un aumento es a menudo indicativo de recaída de la enfermedad²⁵.

La inmunodifusión (ID) de IgM y de IgG es otro método disponible en la práctica clínica general. El ID de la IgM es menos sensible que el EIA, pero es más específico y se prefiere cada vez más para el diagnóstico serológico en la práctica clínica. Estudios experimentales han demostrado que las pruebas serológicas se positivizan 2 o 3 semanas después de la inoculación y las pruebas cutáneas pueden tardar 40 días para ser positivas³⁷.

En nuestro paciente, el cultivo del líquido pleural fue positivo y los resultados histopatológicos obtenidos en la cirugía fueron positivos para coccidioidomicosis. El diagnóstico histopatológico requiere la demostración de esférulas con endosporas (que fueron observados en nuestro paciente dentro de granulomas no caseosos). Las esférulas sin endosporas no son diagnósticos, aunque sí sugerentes¹⁰.

El diagnóstico definitivo de la coccidioidomicosis se realiza con aislamiento de *C. immitis* en una muestra clínica. En nuestro paciente, el tejido obtenido durante la cirugía fue negativo pero luego se obtuvo crecimiento de *Coccidioides* en el líquido pleural purulento obtenido durante el drenaje. El cultivo del microorganismo se puede realizar en la mayoría de los medios de laboratorio y el crecimiento se produce normalmente después de 2-7 días^{25, 38}.

Nuestro paciente recibió tratamiento inicial con anfotericina liposomal. La anfotericina B está actualmente reservada para la infección pulmonar grave, así como para la enfermedad sistémica. Cualquier neumonía severa con deterioro del intercambio gaseoso se considera generalmente como una indicación de tratamiento con anfotericina²¹.

Aunque no hay datos controlados, la mayoría de los autores creen que el fluconazol es menos efectivo en estos pacientes¹⁰. El paciente presentó complicaciones graves y se encontraba en un estado crítico después de su primera cirugía. El

criterio clínico fue utilizar el medicamento que fuera potencialmente más eficaz y es por eso que se utilizó la anfotericina.

Esa decisión es, sin embargo, controvertida. Para varios autores, los azoles son actualmente los agentes preferidos para el tratamiento de la mayoría de las formas de coccidioidomicosis^{28, 39}. Una de las principales dificultades es evaluar con precisión la respuesta al tratamiento una vez que se ha instaurado la terapia. El Mycoses Study Group⁴⁰ ha propuesto un sistema de puntuación de varios componentes para los pacientes con coccidioidomicosis sin compromiso meníngeo. Los pacientes se puntúan inicialmente y la sumatoria de puntos define el puntaje basal pre-tratamiento. Una respuesta exitosa se considera una reducción del 50% o más de la puntuación basal en un intervalo de 3 meses⁴⁰.

Nuestro paciente tuvo una puntuación inicial de 12. Recibió anfotericina liposomal durante quince días y luego se rotó a fluconazol. La puntuación al octavo mes se redujo en un 60%. Los criterios para suspender el tratamiento de la coccidioidomicosis no están bien definidos. Para pacientes sin compromiso meníngeo, 6, 9, o 12 meses de "éxito" (definido como una puntuación menor del 50% de la puntuación basal según los criterios del Mycoses Study Group) fue la duración de la terapia utilizada en diversos ensayos clínicos. La recaída de la enfermedad es común (casi el 30% de los casos en enfermedad no meníngea) tras el tratamiento con azoles. Se recomienda por lo tanto la observación continua durante años⁴¹⁻⁴³. Nuestro paciente fue tratado con fluconazol durante doce meses y no se observó recaída en 18 meses de seguimiento.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente joven inmunocompetente, que desarrolló una enfermedad pleuropulmonar muy grave debido a coccidioidomicosis. La mayor morbilidad en este caso se debió al diagnóstico tardío. En cualquier infección pulmonar grave o crónica en un paciente que viva o haya viajado a un área endémica, se debe considerar el diagnóstico de coccidioidomicosis. Aun cuando la mayoría de las infecciones son leves y autolimitadas, algunos pacientes pueden sufrir complicaciones potencialmente mortales que se pueden prevenir mediante el diagnóstico y tratamiento tempranos.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Dr. Ricardo Negroni y a la Dra. María Teresa Verón por sus valiosos comentarios sobre este caso y a la Dra. Silvia Quadrelli por su ayuda en la preparación de este manuscrito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Stevens DA. Current concepts: coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1077-1082.
2. Abbott KH, Cutler OI. Chronic coccidioid meningitis: review of the literature and report of seven cases. *Arch Pathol* 1936; 21: 320-330.
3. Negroni R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas. *Rev Argent Microbiología* 2008; 40: 246-256.
4. Baptista Rosas RC, Riquelme M. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Revista Iberoamericana de Micología* 2007; 24: 100-105.
5. Valdivia L. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 958-962.
6. Chiller TM, Gagliani JN, Stevens, DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 41-57.
7. Batra P. Pulmonary coccidioidomycosis. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 29-38.
8. Einstein HE, Chia JK, Meyer RD. Pulmonary infiltrate and pleural effusion in a diabetic man. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 955-960.
9. Bayer AS, Yoshikawa TT, Galpin JE, Guze LB. Unusual syndromes of coccidioidomycosis: diagnostic and therapeutic considerations. A report of 10 cases and review of the English literature. *Medicine* 1976; 55: 131-152.
10. Crum-Cianflone NF, Truett AA, Teneza-Mora N, et al. Unusual presentations of coccidioidomycosis: a case series and review of the literature. *Medicine* 2006; 85: 263-277.
11. Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con posporospermias. *Círculo Med Argent* 1892; 5: 585-587.
12. Wanke B. Coccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27: 375-378.
13. Gagliani JN. Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance. Rethinking approaches for control. *Ann Intern Med* 1999; 130: 293-300.
14. Negroni R. Coccidioidomycosis. *Epidemiología, clínica y tratamiento*. *Rev Arg Micología* 1994; 17: 3-8.
15. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 26-30.
16. Canteros CE, Toranzo A, Suarez-Alvarez R, Davel G, Castanon-Olivares LR, Napoli J. Identidad genética del hongo causante del primer caso de coccidioidomycosis descrito por Alejandro Posadas en 1892. *Medicina* 2009; 69: 215-20.
17. Canteros CE, Toranzo A, Ibarra-Camou B, et al. La coccidioidomycosis en Argentina, 1892-2009. *Rev argent Microbiol* 2010; 42: 261-268.
18. Bayer AS. Fungal pneumonias; pulmonary coccidioidomycosis; Primary and progressive primary coccidioidomycosis; pneumonia-diagnostic therapeutic, and prognostic considerations. *Chest* 1981; 79: 575-583.
19. Kerrick SS, Lundergan LL, Gagliani JN. Coccidioidomycosis at a university health service. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 100-102.
20. Werner SB, Pappagianis D, Heindl I, Mickel A. An epidemic of coccidioidomycosis among archeology students in northern California. *N Engl J Med* 1972; 286: 507-512.
21. Spinello IM, Munoz A, Johnson RH. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 166-173.
22. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis: state of the art. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 559-585.
23. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 621-643.
24. Jaroszewski DE, Halabi WJ, Blair JE, et al. Surgery for pulmonary coccidioidomycosis: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1765-1772.
25. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine* 2004; 83: 149-175.
26. Bava AJ, Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Bianchi MH. Estudio de algunas características epidemiológicas de 194 casos de paracoccidioidomycosis diagnosticados en el Hospital Muñiz. *Rev Arg Micol* 1995; 18: 15-22.
27. Gagliani JN. Coccidioidomycosis. *West J Med* 1993; 159: 153-171.
28. Gagliani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Infectious Diseases Society of America. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1217-1223.
29. Lonky SA, Catanzaro A, Moser K, et al. Acute coccidioidomycosis pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 681-688.
30. Grant AR, Melick DW. The surgical treatment of cavitary pulmonary coccidioidomycosis. *Arch Surg* 1967; 94: 559-565.
31. Smith CE, Beard RR, Saito MT. Pathogenesis of coccidioidomycosis with special reference to pulmonary cavitation. *Ann Intern Med* 1948; 29: 623-655.
32. Takamura M, Stark P. Diagnostic case study. Coccidioidomycosis: pleural involvement. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 280.
33. Merchant M, Romero AO, Libke RD, Joseph J. Pleural effusion in hospitalized patients with Coccidioidomycosis. *Respir Med* 2008; 102: 537-540.
34. Cunningham R, Einstein H. Pulmonary cavities with rupture. *J Thorac Surg* 1982; 84: 172-177.
35. Pappagianis D. Serologic studies in coccidioidomycosis. *Semin Respir Infect*. 2001; 16: 242-250.
36. Dosanjh A, Theodore J, Pappagianis D. Probable false-positive coccidioidomycosis serologic results in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 313-317.
37. Negroni R, Finquelievich JL, Elías Costa MR. Estudio de la coccidioidomycosis experimental en ratas Wistar. *Rev argent Micol* 1985; 8: 7-11.
38. Stockman L, Clark KA, Hunt JM, Roberts GD. Evaluation of commercially available acridinium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 845-850.

39. Vanden Bossche H, Marichal P, Gorrens J, et al. Mode of action studies: Basis for the search of new antifungal drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 544: 191-207.
40. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, et al. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med* 1995; 98: 249-256.
41. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 676-686.
42. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, et al. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 658-661.
43. Graybill JR. Treatment of coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 544: 451-470.

An Unusual Cause of Empyema in an Immunocompetent Young Man

Authors: Josefina Villa, Nicolás Itcovici, Marcela Heres, Roberto Duré, Marco Solís.
Fundación Sanatorio Güemes – Buenos Aires – Argentina

Introduction

Coccidioidomycosis is an endemic fungal infection in southwestern United States and northern Mexico, some areas of Argentina, Brazil, Colombia, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Paraguay, and Venezuela¹⁻⁴. A prospective study has documented that in the endemic areas, *Coccidioides immitis* may be the causative agent in 16-44% of community acquired pneumonia⁵. However, 60% of patients with primary infection are asymptomatic and the remaining 40% of symptomatic patients have usually mild clinical manifestations, such as influenza-like symptoms with cough, fever, night sweats, or pleuritic chest pain⁶.

Although pleuritic chest pain is a common complaint among patients with pulmonary coccidioidomycosis, effusions are infrequent (7-20% of all symptomatic patients; with only 2% considered of large in volume)^{7, 8} and complicated pleural space infections have been reported in a few cases in the literature^{9, 10}.

We present a case of a coccidioidal empyema, a very unusual presentation of coccidioidomycosis and provide a review of the literature of the clinical and laboratory features of progressive pulmonary disease in patients with Coccidioidomycosis.

Case report

A 20-year-old man with no past medical history visited his local respiratory outpatient clinic complaining of progressive cough with scant sputum production for 6 months. He did not smoke cigarettes or use illicit drugs or alcohol.

He had been born in Catamarca (Western Argentina), lived with his family and had not traveled outside his town. HIV testing was reported negative two months before presentation. He had worked as a street sweeper in the last two years. He had never been involved in agriculture and had no reported contact with animals, or any animal products. He was initially interpreted as suffering a mild respiratory infection and was given amoxicillin/clavulanate (500 mg/125 mg). Because of persistent symptoms the patient was subsequently transferred to a Buenos Aires medical center for further evaluation. In the following weeks, he developed exertional dyspnea, poor appetite and reported subjective fevers. Computed tomographic imaging of the chest showed a large cavity (10 cm in diameter) in the right upper lobe associated to tree-in-bud appearance and ground glass opacities in both right upper and middle lobes (Fig. 1). No enlargement of the hilar or mediastinal lymph

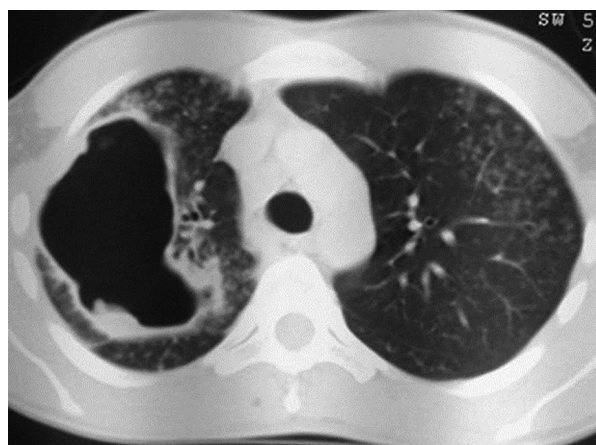


Figure 1

nodes was observed. The direct smears were negative for acid-fast bacilli. The patient had had small amounts of blood-streaked sputum for one week, and was admitted in other hospital where he had a witnessed episode of large volume hemoptysis, estimated to be greater than 300 cc of fresh blood. Bronchoscopy revealed a large amount of fresh blood over the lower trachea, and the examination could not be completed because of deep oxygen desaturation. The patient suffered other life-threatening episode of massive hemoptysis and an emergency right upper lobectomy was undertaken.

Postoperatively, he did very well and hemoptysis did not recur after surgery. He left the hospital but one week after discharge the patient's condition was impaired, he started with fever of up to 39°C, night sweats, chills and malaise along with the cough. He was *transferred to our hospital* for further evaluation.

On examination, he was ill-appearing but in no acute distress. His axillary temperature was 37.5 °C, blood pressure was 120/80 mm Hg with a normal heart rate of 90 bpm, and oxygen saturation SpO₂: 98%. Lung auscultation revealed crackles all over the right lung. The remainder of the examination was unremarkable. On laboratory testing, the patient had a mildly elevated white blood cell count of 11400 cells/ μ L, with normal differential. The hemoglobin level was 11 g/dL, with a haematocrit of 34%. The erythrocyte sedimentation rate was 110 mm after the first hour. Bacterial cultures of pleural fluid, sputum and blood remained negative. Serum *Coccidioides* IgM and IgG were positive. Results of the previous admission were received: sputum cultures for acid-fast bacilli resulted negative and the report of the previous surgery disclosed that fungal cultures of his pleura revealed no growth; however, histopathological examination of the pulmonary tissue of the right upper lobectomy showed histiocytic granulomas and coccidioidis spherules

Chest radiography and CT performed on admission showed extensive cavitation with thick and irregular walls with air-fluid level in close contact with the pleural space and associated pleural effusion (Fig. 2). Two chest drains were inserted into the right pleural space. Blood-tinged purulent fluid was drained. The Gram stain revealed no bacteria, and the culture was negative for bacteria, but pleural fluid cultures grew *Coccidioides* species. The patient's postoperative course was uneventful.

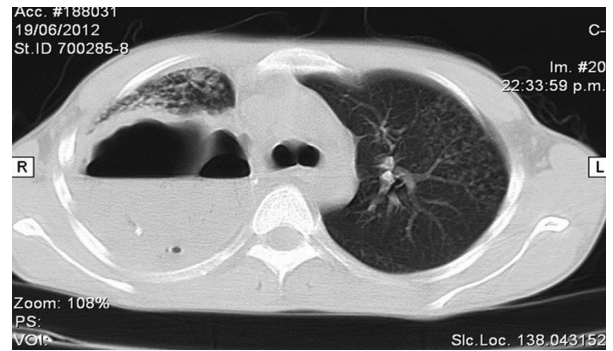


Figura 2

Antifungal therapy was administered with liposomal amphotericin B 50 mg/kg per day. The patient defervesced within 4 days. He remained at the hospital for enteral nutrition and was discharged home at 30 days to receive daily infusions of liposomal amphotericin B for fifteen days. Six months later the patient's symptoms have resolved and the CT scan showed considerable improvement. He continues to receive fluconazole 400 mg/day.

Discussion

In 1892 Alejandro Posadas described in Argentina the first worldwide case of coccidioidomycosis in a patient named Domingo Escurra¹¹. Four years later 1896 Rixford y Gilchrists described the first case in the US. Since those early descriptions, Coccidioidomycosis is well known in North and South America¹²⁻¹⁴ mainly as a self-limiting respiratory infection¹⁵. The disease is caused by the desert soil-borne fungal pathogens *Coccidioides* spp. that contained two genetic subgroups: *C. immitis* is geographically limited to California's San Joaquin valley region, whereas *C. posadasii* is found in the desert southwest of the United States, Mexico, and South America¹⁶ However, coccidiomycosis is not a frequent disease in Argentina. An extensive review involving the national network of mycological laboratories all over the country¹⁷ described only one hundred and twenty eight cases documented in the 117 year-period since the original description of the disease (1892 to 2009). Most of the clinical cases of coccidioidomycosis are found in the large arid precordilleran area of the country with epicenter in Catamarca Valley, where our patient has been born and lived.

The most common form of symptomatic *C. immitis* infection is a subacute, self-limited pulmo-

nary syndrome. A low percentage (0.2 to 0.5%) of infected individuals, especially immunosuppressed, are more susceptible to the development of a serious disease. The illness begins 1 to 3 weeks after inhalation of arthroconidia and presents with fever, cough, and pulmonary infiltrates¹⁸. Uncomplicated *C. immitis* pulmonary infections resolve over weeks to months often without specific therapy^{19, 20}.

On chest radiographs and computed tomography scans, the infection may appear as patchy unilateral or bilateral infiltrates or as an area of consolidation. Occasionally, as in the present case, patients fail to resolve their primary pneumonia, which progresses to a chronic fibrocavitary pulmonary infection characterized by night sweats, fatigue; fever, sputum production and weight loss. The development of this persistent infection occurs in < 1% of patients. Findings such as cavities and nodules on chest imaging demonstrate progression into the complicated or residual stage of pulmonary coccidioidomycosis²¹. Persistent pneumonia is defined as lasting more than 2 months and manifests as extensive infiltrates²². In the course of that persistent pneumonia a parenchymal cavity may develop, usually as a thin-walled lesion without an air-fluid level and single in 90% of cases. Although most of cavities are usually 2 to 4 cm in diameter, occasionally they may present as giant cavities (> 6 cm).

The outcomes of primary coccidioidomycosis include uneventful healing, coccidioma, progressive or persistent pneumonia, chronic pulmonary coccidioidomycosis, disseminated coccidioidomycosis, osteoarticular disease, and central nervous system involvement²³. Immunosuppressed patients and patients with diabetes mellitus are particularly susceptible to severe coccidioidal infection and its resulting complications, including pneumonia and chronic or relapsing illness^{15, 24}. Also, a high inoculum exposure may lead to both a shorter incubation time and a higher attack rate. However our patient was a healthy young man who, although living in an endemic area, did not have any condition of those associated to epidemic outbreaks such as archeologic excavations, military training exercises, and recreational activities occurring in desert locations²⁵. The development of a persistent progressive form of coccidioidomycosis in a patient with no underlying condition is very unusual²⁶.

At his first consultation, our patient's condition was interpreted as a bacterial respiratory infection.

That is very common because the symptoms of coccidioidomycosis closely resemble other common respiratory infections. An accompanying rash in a patient living in an endemic area could have been suggestive, as transient rashes occur in approximately 10%-50% of patients and other cutaneous involvement (usually due to immune phenomena like toxic erythema, erythema nodosum, and simple erythema) may orient the diagnosis. However our patient did not show any skin manifestation suggestive of a *C. immitis* infection.

Other finding potentially suggestive of coccidioidomycosis could have been the presence of mediastinal node enlargement. Adenopathy has been reported to occur in approximately 20% of cases and is more frequently seen ipsilateral to the parenchymal infiltrates. Mediastinal node involvement is associated with a higher risk of disseminated disease⁷. But neither the chest-x-ray films nor the initial CT scans disclosed the presence of nodal enlargement.

Not only the presence of a persistent progressive pneumonia in a young immunocompetent patient is extremely uncommon. Only a very small percentage of patients require surgery as our patient did, as definitive or adjunct treatment. Jaroszewski et al²⁴ reported the experience of 10-year surgical procedures at the Mayo Clinic Arizona (a highly endemic area) and in their series, of the 1,496 patients with coccidioidomycosis, 6% underwent operations, but only 40% of them underwent resection for persistent symptoms or disease progression despite adequate antifungal therapy. Only 18 cavities (1,2% of the whole population) required surgical treatment. The majority of patients with cavitory disease are asymptomatic and are discovered radiographically although symptomatic patients may present (as our patient) with hemoptysis, cough, fever, and localised chest wall pain, as well as night sweats and weight loss²⁷. Only exceptionally, chronic cavities may develop serious complications, as fungus balls with *C. immitis* or other fungi (e.g., *Aspergillus*) or bacterial superinfection. When the cavitory lesion is (as in the present case) the manifestation of a persistent infection, rupture of the cavity into the pleural space with subsequent development of empyema occurs in less than 3% of all cases and is the most serious complication. Indications for surgery include a rapidly expanding (> 4 cm) cavity close to the visceral pleura, serious or persistent hemopty-

sis, symptomatic fungus ball, or a bronchopleural fistula²⁸. The objective for any patient should be resection to prevent those serious complications, like pleural effusion, pneumothorax, empyema, and bronchopleural fistulae. Morbidity is very high (57%) in the few reported patients who presented with rupture of their coccidioidal cavity due to the presence of clinically significant complications after operative treatment¹⁰.

This patient underwent surgery because of life-threatening hemoptysis at the time of admission at the first referral hospital. The disease (as may be appreciated in the first available CT) was already in a very advanced stage and surgery would have also been the elective treatment to prevent the complications. Unfortunately, the late consultation and the initial misdiagnosis prevented the initiation of early antifungal therapy that could have probably aborted the development of such a serious complication.

Early studies before the era of antifungal therapy, recommended surgical resection of these large cavities and of secondarily infected cavities, empyema, ruptured cavities, and bronchopleural fistula²⁹. They showed a postoperative complication rate of 13%, with a mortality rate of 1.7% over a variable time of follow-up. Complications included persistent cavities, recurrent cavities, and empyema, with and without bronchopleurocutaneous fistula. More recent reports after the introduction of amphotericin B³⁰ showed that the postoperative complication rate fell from 20% without amphotericin B to 4% with perioperative amphotericin B. The most recent series by Jaroszewski et al²⁴ showed still a morbidity rate of 21% and in-hospital mortality of 2% after resection for cavitary lesions with resultant complications. It shows that (as in our case) the delay in surgical treatment with concomitant worsening of disease may also complicate the surgical procedure and contribute to postoperative complications. In all the series, prolonged air leaks and bronchopleural fistulas were the most common complications reported after resection of extensive cavitary disease. In the series by Jaroszewski et al²⁴ lobectomy for resection for extensive cavitary disease (as required by our patient) was associated with prolonged air leaks in 39% of cases. The torpid postoperative course of our patient was in a certain way expected from the data of the literature, especially considering it was not only the resec-

tion of an extensive cavitary disease but also an emergency surgery.

The final complication of our patient was the development of an empyema. Because of the extensive disease at the moment of his admission at the first referral centre, it is difficult to ascertain if the pleural involvement was previous to the lobectomy or occurred as a complication of the surgical procedure. Pleural effusions occur in 7%-20% of all symptomatic patients and most of these fluid collections are thought to result from the direct extension of infection from the parenchyma into the pleural space^{8, 29}. Other mechanisms include rupture of a subpleural granuloma or immune complex pleuritis triggered by the coccidioidal antigens⁷. The diagnosis of a coccidioidal pleural effusion is usually made by serologic test as they are almost always positive, but most of all by pleural biopsy. Pleural fluid and sputum cultures may have a low yield of 20% and 11%, respectively¹⁰. In spite of the relatively common presence of pleural effusion, empyema as a manifestation of acute primary coccidioidomycosis is unusual. In a series before the availability of antifungal agents, Smith et al³¹ reported a 2.6% rate of rupture among patients with coccidioidal pulmonary cavities. A ruptured cavity may produce also a pneumothorax, pyopneumothorax, or a bronchopleural fistula³². The review of the literature performed by Crum-Ciamflore in 2006¹⁰ revealed only 9 cases of complicated pleural space infections. More recently Merchant et al in California, reported five additional cases where a diagnosis of *C. immitis* was confirmed by pleural fluid culture. The authors interpreted that the ability of *C. immitis* to grow in human pleural fluid media may explain the increased incidence of empyema in Coccidioidomycosis compared to other pulmonary fungal infections. All their patients with empyema required thoracotomy and decortication in addition to specific anti fungal therapy³³. Our patient could be treated only with percutaneous chest tube drainage, but he required a Heimlich valve to treat the persistent air-fluid level that lasted in place for more than 60 days.

The addition of antifungal agents to surgical treatment has been controversial and some authors suggested that antifungal therapy is not necessary after extensive and complete surgical debridement³⁴. However, most experts recommend treatment of complicated lung disease with an antifungal agent^{24, 28} treated the complicated disease,

especially rupture of the cavity with contamination of the pleural space, with antifungal treatment for at least 3 to 6 months. In spite of the high morbidity and commonly long hospital stays, the outcome of cases of complicated effusions is satisfactory, and no deaths have been reported in the literature¹⁰.

Our patient presented a positive immunodiffusion test. Serology is the most commonly used diagnostic tool; 90% of primary pulmonary disease show a positive serology on repeat testing over an 8-week observation. However, it must be remarked that almost one third of individuals with cavitary disease will have a negative serological evaluation.

Today, serologic testing may include EIA, CF titers, and immunodiffusion. These tests detect 2 different antigens, namely, the tube precipitin reacting antigen and the complement-fixing antigens. The EIA is the easiest and least expensive to perform, but its sensitivity and specificity are far from being accurate. In early disease, the test can be falsely negative^{35, 36} IgG antibody may also be measured and quantified by the complement fixation (CF) antibody test in reference laboratories. This test is specific for diagnosis. The CF titer also has some prognostic significance; a higher titer indicates a more severe infection. CF testing typically becomes positive after EIA tests, but is more specific. In addition, CF titers can be followed as an indicator of disease activity, as a rising titer is often indicative of disease relapse²⁵.

Immunodiffusion (ID) IgM and IgG tests are also available. The ID IgM is less sensitive than the EIA but is more specific and is increasingly preferred as a serology diagnosis in general clinical practice. Experimental studies have shown that serology test become positive at 2 or 3 weeks after inoculation and cutaneous tests may take 40 days to be reactive³⁷.

Our patient had also a positive culture of pleural fluid when empyema was fully developed and the histopathological findings of the tissue obtained at the surgery also were diagnostic of coccidioidomycosis. Pathological diagnosis requires the demonstration of endospore-forming spherules (that were seen in our patient within noncaseating granulomas). Nonendospore-forming spherules are not diagnostic but may be suggestive¹⁰.

The definitive diagnosis of coccidioidomycosis can be made with isolation of *C. immitis* from a clinical specimen. In our patient, the tissue obtained during surgery was negative but then the

purulent pleural fluid obtained during chest tube drainage grew *C. immitis*. Culture of the organism can be performed on most laboratory media and growth typically occurs after 2-7 days^{25, 38}.

Our patient received initial treatment with liposomal amphotericin. Amphotericin B is currently reserved for severe pulmonary infection as well as for Coccidioidal sepsis. Any severe pneumonia with deterioration of the gas exchange is usually considered an indication of treatment with amphotericin²¹. Although there is no controlled data, most of authors believe that fluconazole in such patients is less effective¹⁰ patient had had the most serious complications associated with pulmonary coccidioidomycosis and was in a quite critical condition after his first surgery. The clinical criterium was to use the most potentially effective available drug and amphotericina was chosen.

That decision is however controversial. For several authors, azoles are currently the preferred agents for the treatment of most forms of coccidioidomycosis^{28, 39}. One of the main difficulties is to accurately assess the response to treatment once the therapy has been instituted. The Mycoses Study Group has proposed a multicomponent scoring system for patients who have non meningial coccidioidomycosis (Table 1). Patients are initially scored and the sum of points defines a pretreatment baseline score. A successful response is considered a reduction of the baseline score by 50% or more within a 3-month intervals⁴⁰.

Table 1. Coccidioidomycosis clinical scoring system⁴⁰

Determination of baseline score: baseline cumulative point count = 100%

1. Symptoms: 1 point each, no limit of points
2. Lesions: 2 points for each lesion at each site of disease (soft tissue, osteoarticular, pulmonary), no limit of points
3. Serology: 0 points for immunodiffusion or complement fixation < 1:2; 1 point for titer 1:4 or 1:8; 2 points if 1:16 or 1:32; 3 points if , 1:64.

Serial scoring: cumulative point score at each visit/baseline cumulative points = % response

A patient is a responder if

1. There is any reduction in score at 4 months
 2. There is a 51% to 100% response at 8 months
-

Recrudescence is defined by a score under 50% that reverts back to higher than 50%.

Our patient had an initial score of 12. He received liposomal amphotericina for fifteen days and then treatment was switched into fluconazole. His score at 8 months has decreased by 60%. Criteria for discontinuation of therapy for coccidioidomycosis are not well defined. For non-meningeal patients, 6, 9, or 12 months after "success" (defined as a weighted score of less than 50% of the baseline disease severity score of the Mycoses Study Group criteria) were the durations of therapy used in various clinical trials. Relapse of the disease is common (nearly 30% of the cases of non-meningeal disease) after azole therapy. Observation continued for years is then recommended⁴¹⁻⁴³. Our patient was treated with fluconazole for twelve months and no relapse was seen in 18 months of follow-up.

In conclusion, we present a young immunocompetent patient with a very severe course of a pleuropulmonary coccidioidomycosis. Most of the morbidity in this case was derived from a late diagnosis. In any chronic or severe respiratory infection in a patient living or having travelled from an endemic area, the diagnosis of coccidioidomycosis should be considered. Even when most of the infections are mild and self-limiting, some patients may suffer life-threatening complications that may be prevented by early diagnosis and treatment.

Acknowledgments: The authors thank Dr. Ricardo Negroni and Dr. Maria Teresa Veron for his thoughtful comments about this case, and Dr. Silvia Quadrelli for her help in writing this manuscript.

References

1. Stevens DA. Current concepts: coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1077-1082.
2. Abbott KH, Cutler OI. Chronic coccidioidal meningitis: review of the literature and report of seven cases. *Arch Pathol* 1936; 21: 320-330.
3. Negroni R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas. *Rev Argent Microbiología* 2008; 40: 246-256.
4. Baptista Rosas RC, Riquelme M. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Revista Iberoamericana de Micología* 2007; 24: 100-105.
5. Valdivia L. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 958-962.
6. Chiller TM, Gagliani JN, Stevens, DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 41-57.
7. Batra P. Pulmonary coccidioidomycosis. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 29-38.
8. Einstein HE, Chia JK, Meyer RD. Pulmonary infiltrate and pleural effusion in a diabetic man. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 955-960.
9. Bayer AS, Yoshikawa TT, Galpin JE, Guze LB. Unusual syndromes of coccidioidomycosis: diagnostic and therapeutic considerations. A report of 10 cases and review of the English literature. *Medicine* 1976; 55: 131-152.
10. Crum-Cianflone NF, Truett AA, Teneza-Mora N, et al. Unusual presentations of coccidioidomycosis: a case series and review of the literature. *Medicine* 2006; 85: 263-277.
11. Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con psorospermias. *Círculo Med Argent* 1892; 5: 585-587.
12. Wanke B. Coccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27: 375-378.
13. Galgiani JN. Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance. Rethinking approaches for control. *Ann Intern Med* 1999; 130: 293-300.
14. Negroni R. Coccidioidomycosis. *Epidemiología, clínica y tratamiento. Rev Arg Micología* 1994; 17: 3-8.
15. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 26-30.
16. Canteros CE, Toranzo A, Suarez-Alvarez R, Davel G, Castanon-Olivares LR, Napoli J. Identidad genética del hongo causante del primer caso de coccidioidomycosis descripto por Alejandro Posadas en 1892. *Medicina* 2009; 69: 215-20.
17. Canteros CE, Toranzo A, Ibarra-Camou B, et al. La coccidioidomycosis en Argentina, 1892-2009. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42: 261-268.
18. Bayer AS. Fungal pneumonias; pulmonary coccidioidal syndromes; Primary and progressive primary coccidioidal pneumonias-diagnostic therapeutic, and prognostic considerations. *Chest* 1981; 79: 575-583.
19. Kerrick SS, Lundergan LL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis at a university health service. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 100-102.
20. Werner SB, Pappagianis D, Heindl I, Mickel A. An epidemic of coccidioidomycosis among archeology students in northern California. *N Engl J Med* 1972; 286: 507-512.
21. Spinello IM, Munoz A, Johnson RH. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 166-173.
22. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis: state of the art. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 559-585.
23. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 621-643.
24. Jaroszewski DE, Halabi WJ, Blair JE, et al. Surgery for pulmonary coccidioidomycosis: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1765-1772.
25. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine* 2004; 83: 149-175.
26. Bava AJ, Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Bianchi MH. Estudio de algunas características epidemiológicas de 194 casos de paracoccidioidomycosis diagnosticados en el Hospital Muñiz. *Rev Arg Micol* 1995; 18: 15-22.
27. Galgiani JN. Coccidioidomycosis. *West J Med* 1993; 159: 153-171.
28. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Infectious Diseases Society of America. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1217-1223.
29. Lonky SA, Catanzaro A, Moser K, et al. Acute coccidioidal pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 681-688.
30. Grant AR, Melick DW. The surgical treatment of cavitary pulmonary coccidioidomycosis. *Arch Surg* 1967; 94: 559-565.

31. Smith CE, Beard RR, Saito MT. Pathogenesis of coccidioidomycosis with special reference to pulmonary cavitation. *Ann Intern Med* 1948; 29: 623-655.
32. Takamura M, Stark P. Diagnostic case study. Coccidioidomycosis: pleural involvement. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 280.
33. Merchant M, Romero AO, Libke RD, Joseph J. Pleural effusion in hospitalized patients with Coccidioidomycosis. *Respir Med* 2008; 102: 537-540.
34. Cunningham R, Einstein H. Pulmonary cavities with rupture. *J Thorac Surg* 1982; 84: 172-177.
35. Pappagianis D. Serologic studies in coccidioidomycosis. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 242-250.
36. Dosanjh A, Theodore J, Pappagianis D. Probable false-positive coccidioidal serologic results in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 313-317.
37. Negroni R, Finquelievich JL, Elías Costa MR. Estudio de la coccidioidomycosis experimental en ratas Wistar. *Rev Argent Micol* 1985; 8: 7-11.
38. Stockman L, Clark KA, Hunt JM, Roberts GD. Evaluation of commercially available acridinium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 845-850.
39. Vanden Bossche H, Marichal P, Gorrens J, et al. Mode of action studies: Basis for the search of new antifungal drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 544: 191-207.
40. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, et al. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med* 1995; 98: 249-256.
41. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 676-686.
42. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, et al. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 658-661.
43. Graybill JR. Treatment of coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 544: 451-470.