



Coccidioidomycosis cutánea. Comunicación de seis casos mexicanos

Gabriela Moreno-Coutiño, Martín Arce-Ramírez, Araceli Medina, Alicia Amarillas-Villalva, Virginia Salas-Vargas, Rodrigo Madrigal-Kazem y Roberto Arenas

Cutaneous coccidioidomycoses. Six mexican cases report

Coccidioidomycosis is a systemic airborne mycosis that may involve secondarily other organs through systemic dissemination. Fungi *Coccidioides immitis* and *C. posadasii* are the etiologic agents. The former is ubiquitous from the area of California in North America, and the latter is found elsewhere in the world. Primary cutaneous infection is rare. We present six Mexican male cases, residents of Tijuana B.C. Three of them with primary pulmonary infection and further cutaneous dissemination, and three cases of primary cutaneous coccidioidomycosis. In half the cases *C. posadasii* was isolated. The clinical suspicion is basic for reaching the diagnosis, and we must always keep in mind that the cutaneous manifestations are widely varied and that the lesions are more severe when systemic dissemination occurs.

Key words: Coccidioidomycosis, skin, systemic fungal infection, endemic infection.

Palabras clave: Coccidioidomycosis, piel, infección fúngica sistémica, infección endémica.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, México.

Servicio de Dermatología (GMC).
Servicio de Micología (RA).
Dermatólogos (MAR, AM, AAV, VSV, RMK).

Recibido: 25 de agosto de 2014
Aceptado: 7 de abril de 2015

Correspondencia a:

Gabriela Moreno-Coutiño
gmorenocoutino@gmail.com

Introducción

Históricamente se han descrito dos especies del género *Coccidioides*: *C. immitis* que se localiza en la región californiana de Norteamérica (CA o II) y *C. posadasii* el cual se identifica en cualquier otra región del mundo (No CA o I). Aparentemente, la localización geográfica es la única diferencia entre ambas especies identificadas hasta el momento exclusivamente por métodos moleculares.

Coccidioides spp., por lo general, se adquiere al inhalar artrosporas que crecen en la tierra de regiones áridas o semiáridas de E.U.A, México, Centro y Sur América. En México, las zonas endémicas se encuentran en el norte del país, principalmente en los estados de Baja California, Chihuahua, Nuevo León y Coahuila. Aún en zonas no endémicas se observan casos cada vez con mayor frecuencia por el incremento en las migraciones humanas¹.

Por ser un hongo dimórfico saprofito de la tierra, se puede considerar una enfermedad ocupacional en trabajadores del campo o con actividades al aire libre. Los artroconidios de la fase saprófita, por su tamaño, son muy dispersables e infectantes, por lo que cualquier material que lo contenga debe ser manejado en un laboratorio de bioseguridad 3 (BSL-3). Las muestras clínicas, que contienen esférulas, pueden ser manejadas con un nivel de bioseguridad 2 (BSL-2).

Esta infección afecta pacientes que vivieron, viven o han viajado a zonas endémicas de la enfermedad, pudiendo

presentarse como enfermedad sistémica primaria o por reactivación de una infección latente^{2,3}.

Afortunadamente, la mayoría de las infecciones tienen un curso subclínico. Se estima que 60% son asintomáticas y 39% presentan una enfermedad pulmonar aguda, la cual frecuentemente es sub-diagnosticada y tratada como una neumonía bacteriana. Menos de 1% presentarán enfermedad diseminada (extrapulmonar) a otros órganos como la piel, hueso o meninges^{4,5}.

La enfermedad extrapulmonar es más común en algunas razas como afroamericanos, asiáticos y ciertos grupos de riesgo como las mujeres embarazadas, diabéticos e inmunocomprometidos. Los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos también presentan un riesgo mayor, similar al observado en pacientes con histoplasmosis. En la piel, la coccidioidomycosis se observa en dos circunstancias: por diseminación o por inoculación primaria, la cual es extremadamente infrecuente^{6,7}.

Se han registrado brotes epidémicos después de desastres naturales, particularmente por tormentas de arena o terremotos. En estos casos la mortalidad varía entre 1-7% de los afectados⁸.

Los principales diagnósticos diferenciales deben realizarse con esporotricosis, leishmaniasis y tuberculosis cutánea.

La presentación clínica es muy variada. Incluye desde la formación de abscesos, úlceras, trayectos fistulosos o placas verrugosas con diseminación periférica, sin tendencia a la curación espontánea. Esta diversidad en



Tabla 1. Características clínicas de los seis casos de coccidioidomicosis cutánea

Paciente	1	2	3	4	5	6
Masculino	•	•	•	•	•	•
Residente zona endémica	•	•	•	•	•	•
Localizada (piel)			•		•	•
Diseminada (piel)	•	•		•		
Verrugoso		•	•	•	•	
Ulcerado		•	•		•	•
Costra sanguínea	•		•		•	
Edema	•					•
Enf. pulmonar		•			•	
Infiltradas	•					
Fístulas		•				
Cicatrices		•				
Enf. articular			•			
Costras melicéricas				•	•	
Eritema		•		•		•
Aspecto zosteriforme				•		
Lesiones bien delimitadas	•	•	•		•	



Figura 1. Coccidioidomicosis. Aspecto verrugoso.



Figura 2. Coccidioidomicosis. Aspecto cicatrizal.

las manifestaciones clínicas hace que el diagnóstico sea confundido con otras enfermedades, retrasando el tratamiento adecuado.

Se presentan seis casos clínicos en pacientes mexicanos con diferentes presentaciones clínicas (Tabla 1). Todos se presentaron en pacientes de género masculino y habían residido en la ciudad de Tijuana al menos en los últimos 10 años.

Serie de casos clínicos

Caso 1

Varón de 50 años de edad, dedicado a la construcción, originario de Guanajuato, Gto., sin antecedentes familiares o personales importantes. Consultó por una lesión verrugosa nodular en la nariz con crecimiento gradual en los últimos tres meses. Un año antes había presentado dos abscesos en el brazo derecho, los cuales fueron drenados, y dos meses después notó un tercer absceso en el brazo. A la exploración física se observó en la región periorbitaria y antecubital derecho placas nodulares verrugosas, edematosas y cubiertas por costras hemáticas (Figura 1). El examen directo y cultivo fueron positivos para *Coccidioides* spp. Con el diagnóstico de coccidioidomicosis cutánea recibió tratamiento con itraconazol oral 400 mg al día.

Caso 2

Paciente de 28 años de edad, panadero, originario de Pachuca, Hgo. y residente de Tijuana B.C. durante los últimos 14 años. Cuatro años antes fue diagnosticado y tratado por una tuberculosis diseminada. Un año previo a la consulta inició con lesiones en la cara, tronco e ingle. A la exploración física se observó en la mejilla izquierda, cara anterior del cuello, región clavicular derecha, zona lumbar y pierna izquierda, nódulos eritematosos de < 1 cm cada uno, y fístulas que drenaban material purulento. También presentaba cicatrices residuales (Figura 2). En el cultivo micológico se aisló *C. posadasii*.

Inicialmente la intradermorreacción con coccidioidina fue negativa en dos ocasiones y 10 meses después de recibir tratamiento con 400 mg de itraconazol diarios, la intradermorreacción se hizo positiva.

Caso 3

Paciente de 59 años de edad, chofer, originario de Jiquilpan, Mich y residente de Tijuana, B.C. Con antecedentes de una diabetes mellitus de nueve años de evolución, en tratamiento con hipoglicemiantes orales y una osteoartritis tratada con meloxicam y corticosteroides intralesionales en cuatro ocasiones. Además mencionó el antecedente de una neumonía aparentemente bacteriana 18 meses antes, tratada con antibacterianos.



Consultó por lesiones de tres meses de evolución, localizadas en la región glabellar, nariz y zona paranasal izquierda. Las lesiones eran placas nodulares poco elevadas, ulceradas, con fondo granulomatoso y costras sanguíneas, de 1-2 cm de diámetro (Figura 3). El diagnóstico se realizó con examen directo y cultivo positivos para *Coccidioides* spp. La radiografía de tórax fue normal y la intradermoreacción positiva.

Recibió tratamiento con itraconazol oral 400 mg al día por cuatro meses y por intolerancia gástrica tuvo que ser sustituido por terbinafina oral 500 mg al día, durante cinco meses. Al suspender el tratamiento acudió con una flogosis de ambas rodillas y salida de material purulento a través de fistulas. Se aisló *C. posadasii* y se internó para tratamiento con anfotericina B.

Caso 4

Paciente de 34 años de edad, originario de Zacatecas y residente de Tijuana B.C., era policía, sin antecedentes de importancia. Ocho meses después de la picadura de una araña presentó lesiones diseminadas en cabeza, cuello, tronco anterior, posterior y abdomen. Se observaron como placas verrugosas mal delimitadas, confluentes, algunas con costras melicéricas y otras sanguíneas, sobre una base eritematosa. En el abdomen tenían el aspecto zosteriforme (Figura 4). La histología y cultivo fueron positivos para *Coccidioides* spp. Se descartó una enfermedad sistémica, y recibió tratamiento con itraconazol 300 mg al día por seis meses con resolución del cuadro.

Caso 5

Paciente de 32 años, originario de Michoacán y residente de Tijuana B.C. los últimos 12 años, obrero, sin antecedentes de importancia. Refirió un año y medio de evolución de dos placas verrugosas nodulares de 2 cm de diámetro, cubiertas con costra serohemática. En labio superior presentaba una úlcera de un cm de diámetro con una base cubierta por costra hemática (Figura 5). El examen directo tenía presencia de esférulas y el cultivo fue positivo a *C. posadasii*. Recibió tratamiento con criocirugía y anfotericina B.

Caso 6

Paciente de 48 años de edad, originario de Puebla y residente de Tijuana, B.C., agricultor, con hipertensión arterial en tratamiento con enalapril y amlodipino. Acudió por una lesión en ala nasal derecha caracterizada por aumento de volumen, eritema, exulceraciones y exudado seroso, de dos cm de diámetro y cinco años de evolución (Figura 6). El diagnóstico se confirmó con la presencia de esférulas en el examen directo y un cultivo positivo a *Coccidioides* spp. Recibió tratamiento con itraconazol 400 mg al día.



Figura 3. Coccidioidomycosis. Afección cutánea y articular.



Figura 4. Coccidioidomycosis. Aspecto zosteriforme.



Figura 5. Coccidioidomycosis. Aspecto tumoral con costra melicérica.



Figura 6. Coccidioidomicosis. Lesión infiltrada y ulcerada.

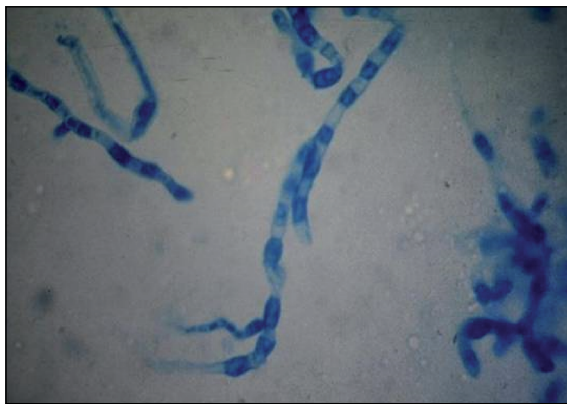


Figura 7. Artrosporas observadas con azul de lactofenol 40X.



Figura 8. Cultivo en medio DTM.

Discusión

La coccidioidomicosis, aunque es una enfermedad esencialmente pulmonar, ocasiona síntomas inespecíficos (cuando los hay), por lo que puede no ser diagnosticada adecuadamente. Sin embargo, la diseminación cutánea presente en algunos pacientes, puede ser lo que oriente hacia el diagnóstico de una infección sistémica. Los casos

de infección cutánea primaria son muy infrecuentes, en esta serie solamente lo presentó el caso clínico 4.

El abordaje ideal debe incluir los métodos tradicionales de diagnóstico como son la identificación de las estructuras fúngicas en examen directo con KOH, histología, y cultivo que continúa siendo el estándar de oro⁹.

Además, existen varias pruebas que permiten detectar IgG e IgM coccidoidal. La más accesible son los inmunoensayos enzimáticos (EIA) para los que existen kits comerciales y se pueden realizar en laboratorios locales. En etapas tempranas de la enfermedad tiene buena sensibilidad. El principal inconveniente es que puede presentar reacción cruzada para otros hongos (IgM). La fijación del complemento (FC) es una prueba cuantitativa que sirve para valorar la evolución del paciente, ya que los títulos tienden a descender en la etapa convaleciente. La inmunodifusión (ID) es una prueba muy específica que se usa como prueba confirmatoria de EIA. Las dos últimas se realizan en laboratorios de referencia^{10,11}.

Con respecto a la antigenuria, persiste la duda sobre su utilidad en pacientes con enfermedad localizada o de poca gravedad, además de la posibilidad de presentar reacciones cruzadas principalmente con histoplasmosis. Los datos existentes sugieren que es efectivo para pacientes inmunocomprometidos y los con enfermedad diseminada.

La detección genómica y la reacción en cadena de la polimerasa (RPC) aún son métodos experimentales^{4,12}.

La intradermorreacción con coccidioidina no es útil para determinar la vía de infección, aunque una respuesta anérgica puede orientar hacia una enfermedad diseminada¹³.

En nuestros casos, una vez obtenidos los aislados en medio de Sabouraud con antibacteriano, se realizó la identificación de especie. Se sembraron los cultivos para extraer su ADN y se amplificó una región con los oligonucleótidos Coi9-1F y Coi9-1R diseñados por Umeyama¹⁴.

Se compararon con otras cepas de referencia ya tipificadas como de la especie *C. immitis* y *C. posadasii*. Finalmente dio por resultado la identificación de *Coccidioides posadasii*.

En cuanto al tiempo de evolución referido por los pacientes, el período más corto fue de ocho meses y el más largo de 60 meses, con un promedio de 27 meses, y aparentemente no está en relación con la extensión de las lesiones cutáneas.

En la atención médica privada de estos pacientes, el cultivo mostró ser el método diagnóstico más costo-efectivo. Debemos recordar que aunque es muy frecuente que la enfermedad se inicie por vía inhalatoria con manifestaciones pulmonares, cuando hay una afección cutánea, ésta puede ser la que oriente al diagnóstico. El diagnóstico se complementó en la mayoría de los casos con el examen directo, y cuando fue posible, también con intradermorreacción (Tabla 2). Llama la atención que la



Tabla 2. Métodos diagnósticos en los seis casos de coccidioidomicosis cutánea

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Examen directo con KOH 20%	+	No	+	No	+	+
Cultivo en Sabouraud con antimicrobianos	+	+	+	+	+	+
Biopsia (PAS y Grocott)	No	No	No	+	No	No
Intradermorreacción	No	+	+	No	No	No

manifestación cutánea más frecuentemente reportada en pacientes con coccidioidomicosis primaria es el eritema nodoso¹³, que no se presentó en nuestro caso clínico 4. Como se evidencia en las imágenes, las lesiones pueden tener muchas formas de presentación clínica.

En cuanto al tratamiento, *Coccidioides* spp. presenta buena respuesta a antifúngicos como itraconazol y fluconazol para casos leves y se recomienda anfotericina B para casos graves, como fueron tratados nuestros pacientes.

Hasta ahora la epidemiología no ha variado mucho en lo que respecta a *C. immitis* y *C. posadasii*, sin embargo, recientemente se aisló *C. immitis* fuera del área normalmente reconocida como endémica y esto puede seguir cambiando conforme mejoren y se difundan más las pruebas específicas de identificación de especies¹⁵. A pesar de la mejor determinación molecular del hongo, y de las migraciones humanas, en México se continúa aislando principalmente a *C. posadasii*.

Agradecimientos. A la Dra. Laura Rosio Castañón del Departamento de Micología Médica de la UNAM, por su

colaboración en el estudio e identificación molecular del hongo.

Resumen

La coccidioidomicosis es una micosis con vía de entrada inhalatoria que puede tener manifestaciones secundarias en otros órganos, y diseminación sistémica. Se han identificado como agentes etiológicos a *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*. El primero está presente en California de Norteamérica y el segundo en cualquier otra región del mundo. La infección cutánea primaria es una presentación poco común. Presentamos seis casos clínicos mexicanos, de sexo masculino, residentes de la ciudad de Tijuana, B.C. Tres de ellos con infección pulmonar primaria y diseminación cutánea y tres cutáneos primarios. En la mitad de los casos se logró aislar *C. posadasii*. La sospecha clínica es fundamental para llegar al diagnóstico ya que las manifestaciones cutáneas son muy variadas, y ante diseminación sistémica las lesiones cutáneas son más graves.

Referencias bibliográficas

- Fujio J, Nishimura K, Miyaji M. Epidemiological survey of the imported mycoses in Japan. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 1999; 40: 103-9.
- Hector R F, Ruhterford G W, Tsang C A, Erhart L M, McCotter O, Anderson S M, et al. The public health impact of coccidioidomycosis in Arizona and California. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 1150-73.
- Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis and other endemic mycosis in Mexico. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 249-58.
- Ampel N M. The diagnosis of coccidioidomycosis. *F1000 Medicine Reports* 2010; 2: 2. Disponible: <http://f1000.com/reports/m/2/2/pdf>
- Blair J E, Chang Y H, Cheng M R, Vaszar L T, Vikram H R, Orenstein R, et al. Characteristics of patients with mild to moderate primary pulmonary coccidioidomycosis. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 983-90.
- Guarneri J, Brandt M E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011; 2: 247-80.
- Patel R, Paya C V. Infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Reviews* 1997; 10: 86-124.
- Benedict K, Park B J. Invasive fungal infections after natural disasters. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 349-55.
- Sewell D L. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 389-405.
- Blair J E, Mendoza N, Force S, Chang Y H, Grys T E. Clinical specificity of the enzyme immunoassay test for coccidioidomycosis varies according to the reason for its performance. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20: 95-8.
- Blair J E, Coakley B, Santelli A C, Hentz J G, Wengenack N L. Serologic testing for symptomatic coccidioidomycosis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Mycopathologia* 2006; 162: 317-24.
- Aviles-Salas A, Quintero-Cuadra Y, Cornejo-Juárez P. Coccidioidomycosis extrapulmonar. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infect* 2007; 24: 398-401.
- Wilson J W, Smith C E, Plunkett O A. Primary cutaneous coccidioidomycosis: the criteria for diagnosis and report of a case. *Calif Med* 1953; 79: 233-9.
- Umeyama T, Sano A, Kamei K, Niimi M, Nishimura K, Uehara Y. Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1859-62.
- Marsden-Haug N, Hill H, Litvintseva A P, Engelthaler D M, Driebe E M, Roe C C, et al. *Coccidioides immitis* identified in soil outside of its known range-Washington, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 450.