

Relato de Caso

Un caso excepcional de paracoccidioidomycosis e histoplasmosis pulmonares de presentación concomitante*

Concomitant pulmonary paracoccidioidomycosis and pulmonary histoplasmosis:
a rare case

Veronica Torres Esteche, Zaida Arteta, Gabriela Torres,
Andrea Vaucher, Elbio Gezuele, Raquel Balleste

Resumen

La incidencia de las micosis pulmonares en Uruguay es muy baja, y estas usualmente aparecen en pacientes inmunocomprometidos. Se discute el caso de un paciente inmunocompetente proveniente de área rural, que presenta tos, disnea y fiebre de dos meses de evolución. La imagenología mostró una neumonitis extensa y fibrosis pulmonar. Los test micológicos directos, cultivo y serológicos muestran histoplasmosis y paracoccidioidomycosis en forma concomitante. El paciente presentó hipotensión arterial diagnosticándose una insuficiencia suprarrenal. A pesar de que la extensa fibrosis pulmonar y la neumonitis no fueron reversibles, el paciente mejoró clínicamente con el tratamiento antifúngico. Se trata de un caso excepcional de dos micosis pulmonares en un mismo paciente.

Descriptor: Paracoccidioidomycosis; Histoplasmosis; Enfermedades pulmonares fúngicas.

Abstract

The incidence of pulmonary fungal infections is very low in Uruguay, and such infections typically affect immunocompromised patients. We report the case of an immunocompetent patient presenting with a two-month history of cough, dyspnea, and fever. The patient resided in a rural area. Imaging tests revealed extensive pneumonitis and pulmonary fibrosis. On the basis of direct mycological examination, culture, and serological testing, we made a diagnosis of concomitant histoplasmosis and paracoccidioidomycosis. The patient presented arterial hypotension that was diagnostic of adrenocortical insufficiency. Although the pulmonary fibrosis and pneumonia were irreversible, the clinical condition of the patient improved after antifungal treatment. This was an exceptional case of two pulmonary fungal infections occurring simultaneously in the same patient.

Keywords: Paracoccidioidomycosis; Histoplasmosis; Lung diseases, fungal.

Introducción

La paracoccidioidomycosis es una micosis sistémica con manifestaciones clínicas predominantemente pulmonares cuyo agente etiológico es el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Su distribución geográfica se limita a Latinoamérica, desde México hasta Argentina. Se ha aislado de forma esporádica de la naturaleza, desconociéndose su reservorio real.⁽¹⁾ Una pequeña proporción de personas desarrolla manifestaciones clínicas de enfermedad. La incidencia en nuestro país se desconoce, los trabajos publicados y comunicaciones personales proporcionan la información de 1 a 2 casos diagnosticados al año

posiblemente se halle subdiagnosticada. Afecta generalmente al sexo masculino, trabajadores rurales, especialmente agricultores y cortadores de madera.⁽²⁾ El tabaquismo se ha asociado como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.⁽³⁾ En cultivos a 37°C aparece como una levadura redondeada rodeada de una pared refringente de doble contorno, con la característica aparición de inclusiones lipídicas intra-citoplasmáticas. Se reproduce por gemación múltiple, donde los blastoconidios se conectan a la célula madre semejándose a una "rueda de timón", lo que le da una característica morfológica particular. A menos de 26°C se desarrolla como moho. El

* Estudio realizado en la Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay, Montevideo, Uruguay.
Dirección para correspondencia: Veronica Torres Esteche. 2815/201 Zudañez Jaime, CP 11300, Montevideo, Uruguay.
Tel. 598 94 624978. E-mail: torres.esteche@gmail.com
Apoyo financiero: Ninguno.
Recibido para publicación el 24/5/2010. Aprobado, tras revisión, el 4/10/2010.

principal componente antigénico de *P. brasiliensis* es una glicoproteína de 43 kDa (gp43). GP43 se une a la pared y participa en la adhesión, invasión y patogénesis del agente.^(1,4) Éste ingresa por inhalación de esporas de la fase micelial, llegando a los pulmones, pasando luego a la forma de levadura, multiplicándose en el parénquima y induciendo una respuesta en el huésped caracterizada por un complejo primario, seguida por la formación de granulomas. Existe una diseminación sistémica en esta primo-infección, por vía linfo-hemática. Estos agentes pueden permanecer “inactivos” por años o progresar a enfermedad, dependiendo de la respuesta inmune del huésped.⁽³⁾

En cuanto a la histoplasmosis, esta tiene similar puerta de entrada y mecanismo patogénico. En Uruguay, es de diagnóstico corriente en el paciente VIH-SIDA y menos frecuente en pacientes inmunocompetentes, como el que presentamos en este caso. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* es un agente dimórfico, de reservorio en la naturaleza y de relevancia en el Río de la Plata. Las formas pulmonares predominan en el paciente inmunocompetente y las diseminadas en pacientes inmunocomprometidos.

Este agente crece en medio de Sabouraud a 28°C como forma de filamento con la característica particular de presentar un micelio hialino, tabicado, ramificado, macroconidios verrucosos y abundantes microconidios. Estas características permiten su identificación específica en el estudio micológico.

A nivel de los tejidos con coloración de Giemsa se presenta como forma de levadura, pequeña, con el núcleo excéntrico y coloración inhomogénea.

Relato del caso

Hombre, 56 años, trabajador rural monteador, fumador. Comienza tres meses antes de la consulta con fiebre, tos, expectoración y disnea. Recibe amoxicilina con mejoría parcial. Un mes después agrava los síntomas, agregando repercusión general. Al examen, eritema polimorfo en cara, tronco y miembros; insuficiencia respiratoria; y estertores crepitantes y secos difusos. La radiografía y la TCAR de tórax mostraron compromiso fibrótico pulmonar extenso, bilateral, cavidades con brotes en su interior y adenopatías mediastinales con necrosis (Figura 1). La TC axial de abdomen mostró agrandamiento de glándulas suprarrenales. Se plantea por el cuadro respiratorio prolongado, febril, con repercusión

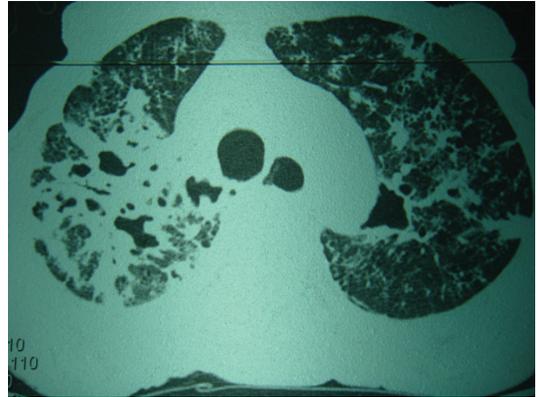


Figura 1 - TCAR de tórax: fibrosis y condensación pulmonar bilateral, subpleural, y cavidades múltiples.

general, y compromiso fibrótico pulmonar bilateral, con múltiples cavidades y nódulos: tuberculosis pulmonar o micosis profunda del adulto, a forma crónica evolutiva por fibrosis extensa, en actividad por cuadro febril, lesiones vidrio deslustrado y contenido cavitario. También el compromiso mediastinal adenopático con necrosis y suprarrenal con necrosis es compatible con dichos planteos. En cuanto a las micosis profundas dada la presentación clínico imagenológica, los antecedentes del paciente y en nuestro medio se plantea paracoccidiodomicosis o histoplasmosis, ambas micosis endémicas. Como diagnóstico diferencial se plantea vasculitis sistémica, y como enfermedad de Churg-Strauss dado el tipo de compromiso cutáneo que no era el típico de las micosis profundas planteadas, o enfermedad de Wegener por presentar compromiso pulmonar cavitado. Estudios de laboratorio fueron como sigue: hemoglobina, 10,2 g/dL; plaquetas, 563.000/mm³; glóbulos blancos, 9,400/mm³; eosinófilos, 3%; VES, 130 mm/h; VIH, negativo; urea, normal; anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, anticuerpos anti-DNA y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, negativos; LBA, normal; examen bacteriológico directo y cultivo para gérmenes inespecíficos, negativo; estudio para *Mycobacterium tuberculosis* y examen micológico, negativos; cepillado bronquial, normal; hemocultivos seriados para bacterias, negativos; PPD, negativo; baciloscopías seriadas, estudio directo y cultivo, negativos.

Dada la dificultad diagnóstica y la persistencia del cuadro bajo tratamiento empírico a gérmenes inespecíficos, se decide trasladar al paciente a centro de referencia donde se repite

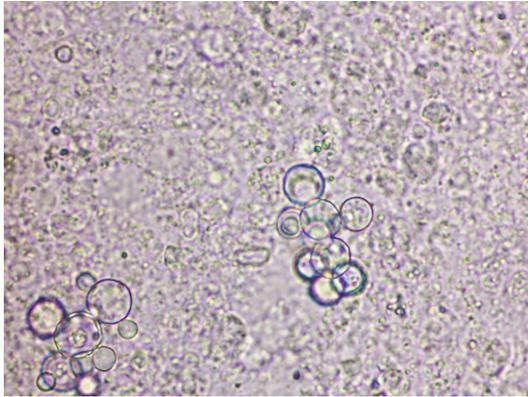


Figura 2 - Examen en fresco de LBA: *Paracoccidioides brasiliensis*.

la fibrobroncoscopia con LBA para estudio micológico. En el estudio micológico directo en fresco, abundantes levaduras multibrotantes con las características morfológicas de *P. brasiliensis* (Figura 2). En el estudio micológico directo con las coloraciones de Giemsa y Gomori, levaduras de *P. brasiliensis* e *H. capsulatum*. En los cultivos en medio de Sabouraud a 28°C mantenidos durante 4 semanas, desarrolló un crecimiento de *P. brasiliensis* e *H. capsulatum*. (Figura 3). En la serología con doble difusión, se detectaron anticuerpos contra *P. brasiliensis* e *H. capsulatum*.

El paciente presentó astenia y mareos con hipotensión ortostática, planteándose insuficiencia corticoadrenal que se confirmó con curva de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y ACTH basal elevada. Se realizó tratamiento en base a anfotericina B presentando mejoría al mes y luego con itraconazol seis meses al cabo de lo

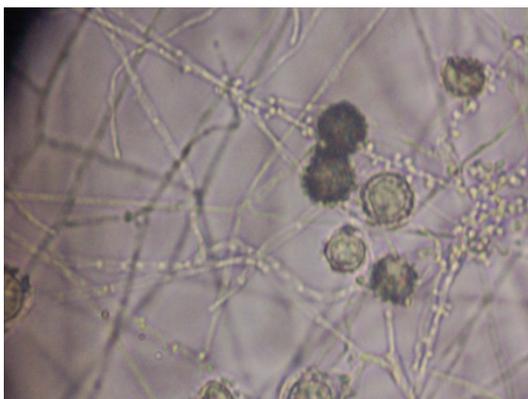


Figura 3 - Microscopía de cultivo del LBA: filamentos, macro y microconidios de *Histoplasma capsulatum*.

cual se encuentra estable, con secuelas fibróticas residuales.

Discusión

Este paciente planteó dificultades diagnósticas dado que en nuestro medio no son frecuentes las micosis profundas endémicas. La presentación clínica de la paracoccidioidomicosis y de la histoplasmosis depende de muchos factores que tienen que ver con el huésped, la respuesta del mismo, crecimiento del parásito y del ambiente. El compromiso respiratorio es frecuente. En este caso, destacamos que se trató de un paciente inmunocompetente, con compromiso pulmonar extenso, grave, de evolución clínica subaguda, y cuya confirmación se realizó por estudios micológicos directos, cultivos y estudio serológico. En el estudio micológico directo en fresco se observaron abundantes levaduras multibrotantes de 10 a 30 micras de diámetro, de pared refringente y contenido vacuolar, concordando con las características morfológicas de *P. brasiliensis*, como pueden observarse en la Figura 2. En el estudio micológico directo con la coloración de Gomori se observaron levaduras de iguales características. En los cultivos en medio de Sabouraud a 28°C que fueron sembrados en número de 6 y mantenidos durante 4 semanas, se obtuvo desarrollo de *P. brasiliensis* e *H. capsulatum*, en diferentes tubos que fueron identificados mediante la micromorfología del cultivo. En la Figura 3 se muestra el aspecto micromorfológico de las colonias de *H. capsulatum* aisladas. Luego de obtener en cultivo ambos agentes y dado que es un hecho muy poco frecuente, se realizó una nueva observación de las láminas coloreadas donde pudo confirmarse la presencia de muy escasas levaduras características de *H. capsulatum* con la coloración de Giemsa, que pasaron desapercibidas en el examen realizado en primera instancia.

A pesar de tener el diagnóstico confirmado a través del aislamiento de ambos agentes, se realizó el estudio de búsqueda de anticuerpos circulantes mediante doble difusión simple donde se detectaron anticuerpos contra *P. brasiliensis* e *H. capsulatum*.

Se utilizó antígenos específicos de *P. brasiliensis* e *H. capsulatum* obteniéndose reacción de identidad con una banda para *P. brasiliensis* y dos bandas para *H. capsulatum*, por lo que se interpreta que existe presencia de anticuerpos circulantes específicos y en cantidades suficientes

como para determinar la positividad para ambos agentes.⁽⁵⁾

En cuanto al compromiso pulmonar radiológico fue extenso, intersticionular, con fibrosis y cavidades, todo lo cual ha sido descrito frecuentemente en la paracoccidiodomicosis⁽⁶⁻⁸⁾ y también en la histoplasmosis. El compromiso ganglionar mediastinal puede presentar necrosis,⁽⁹⁾ y lo explicamos por la paracoccidiodomicosis, ya que la histoplasmosis a forma cavitaria crónica no suele dar adenopatías mediastinales.⁽¹⁰⁾ En nuestro medio es el primer caso documentado de concomitancia de paracoccidiodomicosis e histoplasmosis y no hemos encontrado casos similares publicados en la literatura revisada aún en áreas hiperendémicas.⁽¹¹⁾ Destacamos en este paciente la ocupación y la procedencia, las cuales son características de paracoccidiodomicosis por la distribución del reservorio analizada previamente. La paracoccidiodomicosis puede asociarse a neoplasias, tuberculosis, y raramente con histoplasmosis en pacientes SIDA. Se sugiere la utilización de itraconazol como opción terapéutica en las formas leves y moderadas. Una alternativa válida es el uso de trimetoprima/sulfametoxazol. Pacientes con formas graves, como nuestro caso, deben recibir anfotericina B. La duración del tratamiento se correlaciona con la gravedad y la droga utilizada, recomendándose mantenerlo entre seis meses y un año.⁽¹⁰⁾ El paciente debe permanecer en tratamiento y seguimiento hasta la obtención de los criterios de curación, en base a parámetros clínicos, imagenológicos y serológicos. Si bien las lesiones pulmonares son irreversibles y el daño funcional en formas subagudas y crónicas suelen serlo también; el paciente tuvo una evolución clínica favorable con el tratamiento antimicótico prolongado. En cuanto al compromiso suprarrenal, este se presenta hasta en el 15% de los casos de paracoccidiodomicosis, pero solamente el 9% de ellos son sintomáticos,⁽¹²⁾ como sucedió en este caso.

Referencias

1. Conti I, Rilla F. Hipótesis sobre el nicho ecológico de *Paracoccidioides brasiliensis*. *Rev Med Uru*. 1989;5(2/3):97-103.
2. dos Santos WA, da Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. Association between smoking and paracoccidiodomyces: a case-control study in the State of Espírito Santo, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2003;19(1):245-53.
3. Laguna M, Conti Díaz IA, Navarrete Pedocchi H. Paracoccidiodomicosis. A propósito del primer caso uruguayo en un paciente de sexo femenino. *Rev Med Uru*. 1998;14(2):171-5.
4. Fonseca LC, Mignone C. Paracoccidiodomicose do intestino delgado. Aspectos anátomo-clínicos e radiológicos de 125 casos. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1976;31:199-207.
5. Salfelder K, Doehnert G, Doehnert HR. Paracoccidiodomyces. Anatomic study with complete autopsies. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1969;348(1):51-76. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00542835>
6. Souza AS Jr, Gasparetto EL, Davaus T, Escuiçato DL, Marchiori E. High-resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary paracoccidiodomyces. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(5):1248-52. PMID:17056912. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.1065>
7. do Valle AC, Guimarães RR, Lopes DJ, Capone D. Thoracic radiologic aspects in paracoccidiodomyces [Article in Portuguese]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1992;34(2):107-15. PMID:1340023.
8. Muniz MA, Marchiori E, Magnago M, Moreira LB, Almeida JG. Paracoccidiodomicose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiol Bras*. 2002;35(3):147-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842002000300005>
9. Costa MA, Carvalhalo TN, Araujo Jr CR, Borba AO, Veloso GA, Texeira KS. Manifestações extrapulmonares de Paracoccidiodomicose. *Radiol Bras*. 2005;38(1):45-52. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842005000100010>
10. Santos JW, Michel GT, Lazzarotto M, Figaro JK, Spilmann D, Homrich GK. Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1161-4. PMID:20011854. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100016>
11. Unis G, Roesch EW, Severo LC. Acute pulmonary histoplasmosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2005;31(1):52-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000100010>
12. Agudelo CA, Muñoz C, Ramírez A, Gutierrez J, Velez S, Perez JC, et al. Identification of *Paracoccidioides brasiliensis* in adrenal glands biopsies of two patients with paracoccidiodomyces and adrenal insufficiency. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51(1):45-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652009000100008>

Acerca de los autores

Veronica Torres Esteche

Profesor Adjunto de Clínica Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay, Montevideo, Uruguay.

Zaida Arteta

Profesor Adjunto de Parasitología y Micología. Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay, Montevideo, Uruguay.

Gabriela Torres

Residente en Clínica Médica. Departamento de Medicina Interna, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

Andrea Vaucher

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay, Montevideo, Uruguay.

Elbio Gezuele

Profesor Agregado. Departamento de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay, Montevideo, Uruguay.

Raquel Balleste

Profesor Agregado. Departamento de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay, Montevideo, Uruguay.