

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i1.9482>

Coccidioidomicosis diseminada, diagnóstico a partir de una lesión cutánea

Disseminated coccidioidomycosis, diagnosis from skin lesion.

Sofía Luna Zúñiga,¹ Miguel Castruita García²

Resumen

ANTECEDENTES: La infección por *Coccidioides* spp (*C. immitis* y *C. posadasii*) es una enfermedad endémica del sur de Estados Unidos y el norte de México, así como de otras áreas en el centro y sur de América. Puede dividirse según su manifestación clínica en: asintomática, pulmonar/pleural, cutánea y diseminada.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 30 años de edad que inició con manifestaciones de tipo dermatosis diseminada, acompañadas de fiebre, adenomegalias y posteriormente tuvo alteraciones neurológicas (cefalea y síncope). Se realizó biopsia de piel y ganglio linfático identificándose esferulas de *Coccidioides* sp; en líquido cefalorraquídeo se encontró hipogluorraquia e hiperproteíorraquia; en la resonancia magnética de encéfalo con gadolinio se encontraron cambios asociados con meningitis. Se estableció el diagnóstico de coccidioidomicosis diseminada (piel, ganglios y meninges). Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal. El paciente tuvo mejoría clínica y fue egresado con terapia oral con fluconazol.

CONCLUSIONES: Se ha descrito la coccidioidomicosis diseminada en pacientes con algún grado de inmunodepresión (edad avanzada, embarazo, VIH, etc.). Ninguno de ellos estaba presente en nuestro paciente, por lo que es importante que forme parte de la sospecha clínica en las regiones endémicas con un cuadro clínico compatible.

PALABRAS CLAVE: Coccidioidomicosis; enfermedades endémicas; México; meningitis; linfadenopatía.

Abstract

BACKGROUND: *Coccidioides* spp infection (*C. immitis* and *C. posadasii*) is an endemic disease from south of United States and north of Mexico, but it is also present in other areas of central and south of America. It can be classified according to its clinical presentation in: asymptomatic, pulmonary/pleural, cutaneous and disseminated.

CLINICAL CASE: A 30 year-old male patient whom started with disseminated skin lesions accompanied with fever, lymphadenopathy and subsequently neurological manifestations (headache and syncope). A skin and ganglionic biopsy was performed, where *Coccidioides* sp was identified, in cerebrospinal fluid hypoglycorrhachia and hyperproteinorrhachia were found. A cerebral magnetic resonance imaging test with gadolinium contrast evidenced findings compatible with meningitis. The diagnosis of disseminated coccidioidomycosis was made, and treatment with amphotericin B was started with clinical improvement and subsequent discharge with fluconazole.

CONCLUSIONS: Disseminated coccidioidomycosis has been described usually in immunocompromised patients (elderly, pregnancy, HIV, etc.). None of these were present in our patient, therefore it is important that endemic regions with a compatible clinical picture form part of the clinical suspicion.

KEYWORDS: Coccidioidomycosis; Endemic diseases; Mexico; Meningitis; Lymphadenopathy.

¹ Médico residente de Medicina Interna.
² Médico especialista en Medicina Interna e Infectología adscrito. Hospital General Regional núm. 20, IMSS, Tijuana, Baja California, México.

Recibido: noviembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Sofía Luna Zúñiga
sofi.slz13@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Luna-Zúñiga S, Castruita-García M. Coccidioidomicosis diseminada, diagnóstico a partir de una lesión cutánea. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (1): 110-115.

ANTECEDENTES

La infección por *Coccidioides* spp (*C. immitis* y *C. posadasii*) es una micosis endémica del sur de Estados Unidos (Arizona y California) y norte de México (Baja California, Sonora, Nuevo León, Chihuahua y Tamaulipas) principalmente, aunque también es endémica en otros países de Latinoamérica. Se trata de la infección micótica sistémica más prevalente de México;¹ sin embargo, al no ser una enfermedad de reporte obligado por la Secretaría de Salud, no se cuenta con datos epidemiológicos precisos en el país. En Estados Unidos se reportaron 20,003 casos en 2019 según los CDC (Centros de Control y Prevención de Enfermedades).²

El principal factor de riesgo de adquirir la infección es vivir o viajar a una zona endémica; otros factores específicos del hospedero no parecen influir en la adquisición de la enfermedad, sino sobre cómo se manifestará. Las personas con inmunodepresión (VIH, embarazo, diabetes mellitus, cardiopatía, neumopatía previa, niños menores de 5 años o adultos mayores de 50 años) tienen mayor riesgo de padecer un cuadro severo o diseminado.³

La coccidioidomicosis puede manifestarse como infección primaria en los pulmones, de estos pacientes el 60% permanecerá asintomático y el 40% tendrá síntomas inespecíficos (fiebre, cefalea, fatiga, tos, dolor pleurítico, artralgias) durante una a tres semanas después de inhalar el hongo en su forma artroconidia.⁴ También puede haber una infección primaria cutánea tras la laceración de piel por inoculación directa (artroconidios o endosporas).⁵ La infección diseminada ocurre en menos del 5% de todos los pacientes con afección de piel, ganglios, meninges, sistema gastrointestinal y osteoarticular, entre otros.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 30 años de edad, originario y residente de Tijuana, Baja California, México, arquitecto; negó zoonosis y viajes recientes, así como padecer enfermedades crónico-degenerativas. Inició 3 meses antes de su atención inicial con fiebre de predominio nocturno, tos no expectorante, pérdida de peso de 10 kg y dermatosis generalizada en la cara, el cuello y la extremidad superior derecha. La primera lesión cutánea apareció en el ala nasal derecha y se caracterizaba por ser una placa elevada eritematoviolácea, rugosa, con formación de costra, de diámetro aproximado de 1.5 cm, no dolorosa a la palpación y no pruriginosa. Posteriormente se añadieron lesiones de características similares en el cuello y los brazos, así como adenomegalias a nivel periauricular, submandibular, cervical y axilar derecho. Un mes previo a la primera atención médica tuvo cefalea tipo punzante, localizada a nivel frontal, con intensidad 6/10; sólo en una ocasión tuvo náusea, vómito y mareo. El día de su ingreso al servicio de urgencias tuvo pérdida transitoria del estado de alerta menor a un minuto con recuperación espontánea.

Se encontró: presión arterial 135/86 mmHg, frecuencia cardíaca 91, frecuencia respiratoria 22, temperatura 36.8° y SatO₂ del 98% al aire ambiente. Estaba alerta y orientado; no se encontraron signos meníngeos o alteraciones en la exploración de los nervios craneales. Los reflejos de estiramiento muscular estaban disminuidos (2/4); la fuerza muscular fue normal en las cuatro extremidades; no hubo alteraciones en la marcha o signo de Babinski. En el ala nasal derecha se observó una placa elevada eritematoviolácea, rugosa, con costra y no dolorosa de diámetro de 1.5 cm (**Figura 1**). En la región posterior izquierda del cuello tenía otra



Figura 1. Ala nasal derecha con placa elevada eritematoviolácea, con formación de costra, diámetro de 1.5 cm.



Figura 2. Placa eritematoviolácea, diámetro de 2 cm, con formación central de costra, en la zona posterior izquierda del cuello.

placa de características similares, de diámetro de 2 cm (**Figura 2**). La placa del antebrazo derecho medía 2 cm de diámetro (**Figura 3**). Se encontraron adenomegalias de 1-3 cm de diámetro en el lado derecho de las regiones submandibular, cervical y axilar.

La TAC cráneo simple fue normal. En el líquido cefalorraquídeo se encontró: agua de roca, transparente, con glucosa de 24 mg/dL (glucemia central 112 mg/dL), proteínas 67 mg/dL, leucocitos 45 células/mm³ con predominio de polimorfonucleares 90%, eritrocitos 1251 células/mm³, crenados 2%. En la tinción de Gram no hubo bacterias. Las tinciones de BAAR, tinta china y KOH fueron negativas. Los ac-anti VIH, el HBsAg y los ac-anti VHC resultaron negativos.

Se realizó biopsia en huso de la lesión cutánea del antebrazo derecho y de un ganglio cervical; en ambas muestras se encontraron formaciones ovoideas de doble membrana, con microesporas en su interior en la tinción con ácido peryódico de Schiff (**Figura 4**). La PCR para *Mycobacterium tuberculosis* en la muestra del ganglio biopsiado y del LCR fue negativa.

En la secuencia T1 con gadolinio de la resonancia magnética de encéfalo se observaron en el espacio subaracnoideo cambios en la intensidad de la señal, asociados con reforzamiento homogéneo e intenso con el medio de contraste en la cisterna interpeduncular, supraselar, prepontina, quiasmática, ambiens y silviana; cambios compatibles con meningitis.



Figura 3. Antebrazo derecho con una placa violácea, con formación de costra, diámetro de 2 cm.

Se estableció el diagnóstico de coccidioidomicosis diseminada (piel, ganglios y meninges); se inició tratamiento intrahospitalario con anfotericina B durante 21 días (1 mg/kg al día). La fiebre y la cefalea remitieron. Se egresó y continuó tratamiento ambulatorio con fluconazol a dosis oral de 800 mg/24 horas durante 4 meses más hasta que las lesiones cutáneas desaparecieron (**Figura 5**) tras lo que se disminuyó la dosis de fluconazol a 400 mg/24 horas que continúa hasta el momento.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones extrapulmonares de coccidioidomicosis sobrevienen por extensión linfática o hematogena; puede diseminarse a uno o varios órganos, siendo la localización la que determinará la selección y duración de la terapia antimicótica, así como el pronóstico.⁶

La diseminación a las meninges se asocia con mayor morbilidad y mortalidad y puede ser fatal en caso de no recibir tratamiento oportuno; puede ocurrir junto con la manifestación primaria, semanas o meses después de los sín-

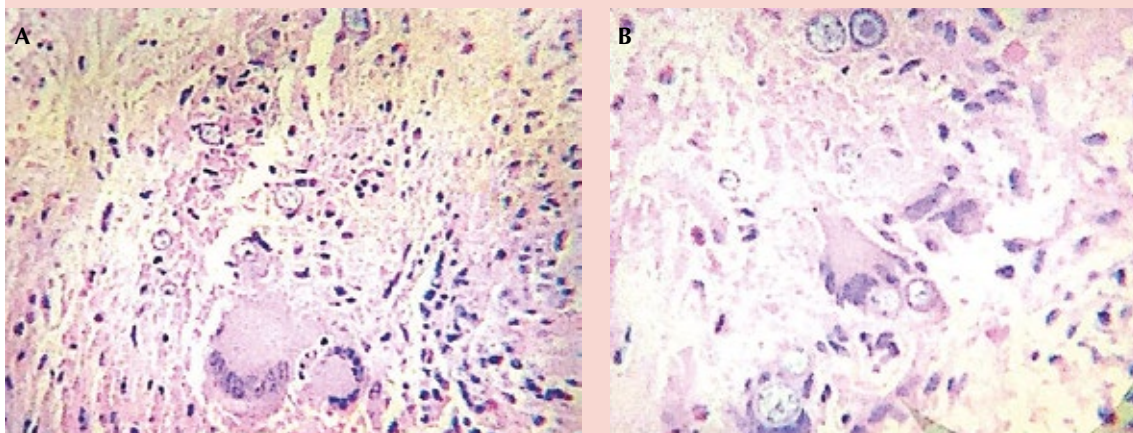


Figura 4. Biopsia de ganglio cervical (A) y de piel (B) en tinción hematoxilina-eosina; se observan imágenes ovoideas birrefringentes con microesporas en su interior.



Figura 5. Evolución 4 meses después del inicio del tratamiento.

tomas iniciales o incluso ser el síntoma inicial en pacientes con coccidioidomicosis no identificada previamente.⁷ La manifestación clínica más común a nivel meníngeo es la cefalea que, junto con la pérdida del estado de alerta, motivaron la atención hospitalaria del caso que comunicamos. Otros síntomas neurológicos que se han reportado asociados con la infección son: confusión progresiva y persistente, déficits focales neurológicos y alteraciones en la marcha (especialmente marcha en tándem).⁷

La determinación de anticuerpos séricos es la herramienta diagnóstica inicial, mediante pruebas de inmunoanálisis enzimático se obtienen resultados incluso en horas; sin embargo, la positividad de éstos puede ocurrir semanas después de la inoculación inicial. La presencia de inmunoglobulina G y M tiene sensibilidad del 59 al 88% y especificidad del 68 al 96%, siendo de mayor relevancia diagnóstica la presencia de IgG con sensibilidad del 47 al 87% y especificidad del 90 al 96%.⁸ Los anticuerpos IgG permanecen positivos durante meses y los títulos seriados se han utilizado para vigilar la evolución de la enfermedad.⁹

Otras pruebas séricas útiles para la detección de anticuerpos incluyen la inmunodifusión y la fijación de complemento, que son menos sensibles, pero con más especificidad que el inmunoanálisis enzimático, por lo que también se consideran pruebas con valor confirmatorio. La fijación de complemento, al mostrar resultados cuantitativos, permite valorar la diseminación, progresión o ambas, pero como debilidad, analiza únicamente anticuerpos IgG, requiere adiestramiento especializado técnico y puede haber respuesta cruzada ante otros hongos.⁸

La identificación de *Coccidioides* spp en cualquier muestra (biopsia, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural) en cultivo sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico, con sensibilidad que varía según la calidad de la muestra obtenida (histopatología: 23-84% y citopatología: 15-75%).¹⁰ Para el cultivo de *Coccidioides* spp se requiere un laboratorio con nivel de bioseguridad 2-3 por el riesgo ocupacional que representa.¹¹

Nuestro paciente tuvo manifestaciones cutáneas, ganglionares y finalmente meníngeas; las biopsias de piel y ganglio confirmaron el diagnóstico, aunque no se realizaron cultivos de las muestras, por lo que no pudo identificarse la subespecie (*C. immitis* o *C. posadasii*).

El tratamiento inicial es con azoles, principalmente fluconazol, a dosis de 400-1200 mg al día. En caso de intolerancia o falla se opta por anfotericina B intravenosa.¹² En el caso del paciente se decidió el inicio de anfotericina por intolerancia (náusea y vómito inicial) asociada con la meningitis y el tratamiento. Se cambió a fluconazol tras la desaparición de los síntomas neurológicos y de la fiebre. No tuvo complicaciones asociadas (hipertensión intracraneal, hidrocefalia y neuropatía de pares craneales) que se reportan hasta en un 40% de los pacientes con afección meníngea.¹³ La manifestación diseminada de la enfermedad ocurre en menos

del 5% de los pacientes con coccidioidomycosis. La manifestación de nuestro paciente fue inusual, ya que la diseminación de la enfermedad regularmente se asocia con inmunodepresión que no se identificó en este caso; es probable que ello haya contribuido a que el paciente cursara con buena evolución clínica y sin secuelas neurológicas. El tratamiento con fluconazol continuará de forma indefinida, ya que la meningitis por coccidioidomycosis se relaciona con alta tasa de recidivas al suspenderlo.¹⁴

REFERENCIAS

- Laniado-Laborín R, Arathoon EG, Canteros C, Muñiz R, et al. Coccidioidomycosis in Latin America. *Med Mycol* 2019; 57: S46-S55. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy037>.
- Centers for Disease Control and Prevention Valley Fever (Coccidioidomycosis) Statistics. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/statistics.html>. Revisado el 17 de Octubre de 2022.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Coccidioidomycosis. *Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. American Academy of Pediatrics; 2018: 294-297.
- Parish JM, Blair JE. Coccidioidomycosis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 343-48. doi: 10.4065/83.3.343.
- García-García SC, Salas-Alanis JC, Gómez-Flores M, González-González SE, et al. Coccidioidomycosis and the skin: a comprehensive review. *An Bras Dermatol* 2015; 90 (5): 610-21. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153805
- Bays D, Thompson III G. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35 (2): 453-469. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.010.
- Johnson RH, Sharma R, Kuran R, Fong I, Heidari A. Coccidioidomycosis: a review. *J Investig Med* 2021; 69: 316-323. doi:10.1136/jim-2020-001655
- Williams SL, Chiller T. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of coccidioidomycosis. *J Fungi* 2022; 8: 666. doi:10.3390/jof8070666.
- Laniado-Laborín R. Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006; 19 (4): 301-308. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=10495>.
- Wheat LJ, Knox KS, Hage CA. Approach to the diagnosis of histoplasmosis, blastomycosis and coccidioidomycosis. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014; 6: 337-351. doi:10.1007/s40506-014-0020-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 6th ed. National Institutes of Health. 2020;213:215. Disponible en: https://www.cdc.gov/labs/pdf/SF__19_308133-A_BMBL6_00-BOOK-WEB-final-3.pdf.
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (6): e112-e146. doi:10.1093/cid/ciw360
- Johnson R, Ho J, Fowler P, Heidari A. Coccidioidal meningitis: A review on diagnosis, treatment, and management of complications. *Current Neurol Neurosci Rep* 2018; 18 (4). doi:10.1007/s11910-018-0824-8.
- Thompson III GR, Ampel NM, Blair JE, Donovan F, et al. Controversies in the management of central nervous system coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2022; 75 (4): 555-9. doi:10.1093/cid/ciac478.