

Coccidioidomicosis cutánea primaria: presentación de un caso de diagnóstico tardío

BALL ELIZABETH¹, SILVA SILVIO²

Resumen:

La coccidioidomicosis es una micosis profunda con manifestaciones respiratorias, cutáneas o diseminadas, producida por el hongo dimorfo *Coccidioides sp.* Es endémica en zonas desérticas y semidesérticas de California, Arizona, México, Centro y Suramérica. En Venezuela es endémica en los estados Lara, Falcón y Zulia. La coccidioidomicosis cutánea primaria (CCP), sin manifestaciones respiratorias o sistémicas es extremadamente rara. Ocurre por inoculación directa del hongo en la piel a través de un traumatismo desde una fuente en el ambiente o un accidente de laboratorio. Se presenta el caso de un varón de 27 años de edad, quien adquirió la infección en una zona no endémica, el diagnóstico fue tardío. Desde el año 1996 no se reportan en Venezuela casos de CCP.

Palabras clave: coccidioidomicosis, coccidioidomicosis cutánea primaria.

Primary cutaneous coccidioidomycosis: presentation of a case of late diagnosis

Summary

Coccidioidomycosis is a deep mycosis with respiratory, cutaneous and disseminated symptoms produced by the dimorphic fungi *Coccidioides sp.* Endemic areas include desertic and semidesertic zones of California, Arizona Mexico, Central and Southamerica. In Venezuela, it is endemic in Lara, Falcón and Zulia states. Primary cutaneous coccidioidomycosis (PCC), without respiratory or systemic symptoms, is very rare. Traumatic inoculation of the organism in the skin results from direct contact with a source in the environment or in the laboratory. We report a 27 year-old male with PPC, who was supposedly infected in a nonendemic area, the diagnosis was delayed. This is the first case of PPC reported in Venezuela since 1996.

Key words: coccidioidomycosis, primary cutaneous coccidioidomycosis.

1. Dermatólogo, dermatopatólogo. Profesor agregado Cátedra de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas. UCV. Médico especialista en dermatología-dermatopatología Centro Médico de Caracas. Venezuela.

2. Dermatólogo. Jefe del Servicio de Dermatología Hospital Universitario de Maracaibo. Universidad del Zulia. Venezuela.

Autor para correspondencia:
Elizabeth Ball
e-mail: elizabethball2@gmail.com

Introducción

La coccidioidomicosis es la micosis profunda descrita más antiguamente^{1,2}. Reportada por primera vez en 1892 por un estudiante de medicina argentino, Alejandro Posadas, en un soldado con placas verrugosas en la mejilla. *Coccidioides* es un patógeno tanto primario como oportunista, afecta pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos³. Existen dos especies *C. immitis* y *C. posadasii*, morfológicamente idénticas, pero con diferente distribución geográfica². *C. immitis* se encuentra en las áreas desérticas del centro y sureste de California, Baja California, México y al este del estado de Washington. Mientras que *C. posadasii* se encuentra en regiones desérticas de Nevada, Arizona, Nuevo México, oeste de Texas, México, Centro y Suramérica, hasta Argentina².

CASO CLÍNICO

El hongo permanece en el suelo en una forma micelial filamentosa y después de un período de lluvias, se reproduce y libera esporas llamadas arthroconidias, que se dispersan mediante el viento y actividades humanas. Las arthroconidias son inhaladas y llegan a bronquiolos y alveolos de un humano o animal susceptible, aumentan de tamaño y forman esférulas, que maduran y se llenan de endosporas. Al romperse, las esférulas liberan endosporas que se extienden a tejidos adyacentes. El hongo es un patógeno intracelular y extracelular y es infeccioso, pero no contagioso. Casi todas las infecciones son adquiridas del ambiente mediante la inhalación de arthroconidias, pero en cultivos de laboratorio los organismos crecen como formas miceliales extremadamente infecciosas^{4,5}.

Aproximadamente un 60 % de los individuos con coccidioidomicosis primaria son asintomáticos. Cerca del 39 % experimentan compromiso pulmonar de 1 a 3 semanas posterior a la inhalación de las arthroconidias, con síntomas como tos, dolor pleurítico, cefalea, fiebre, mialgias, artralgias y fatiga que resuelven en 2-3 semanas. La forma secundaria evoluciona a un proceso crónico con cavidades pulmonares y fibrosis. La enfermedad diseminada ocurre en 1 a 5 % de los afectados, se manifiesta dentro de los primeros 2 años de exposición y compromete principalmente piel, meninges, huesos y articulaciones^{1,4}.

Las manifestaciones cutáneas pueden clasificarse como reactivas u órgano específicas. Las formas reactivas no contienen organismos visibles ni cultivables y ocurren durante la infección primaria pulmonar aguda hasta en el 50 % de los pacientes. Incluyen eritema nodoso, exantema agudo generalizado, dermatitis granulomatosa intersticial y síndrome de Sweet^{1,2,4}. Las manifestaciones órgano-específicas se presentan como lesiones que contienen el organismo y se identifican en cultivos o por la histopatología. Las formas cutáneas diseminadas se originan casi siempre de un foco de infección pulmonar primario que se extiende por vía hematogena a la piel. Se presentan como pápulas, nódulos, placas verrugosas, abscesos pústulas y trayectos fistulosos. En la biopsia de piel hay granulomas supurativos en dermis y panículo adiposo, epidermis ulcerada y/o con hiperplasia pseudocarcinomatosa y los organismos son identificados usualmente en la biopsia o cultivo, aunque ocasionalmente pueden haber falsos negativos^{1,4}.

La coccidioidomicosis cutánea primaria (CCP) es extremadamente infrecuente. Se debe a la inoculación directa traumática del hongo en la piel desde un agente externo en el ambiente o en un laboratorio. Se manifiesta típicamente

como un nódulo no doloroso, indurado, con ulceración en una extremidad. Pueden observarse nódulos secundarios tipo esporotricoides, fiebre y linfadenopatía regional^{1,3,4}. El diagnóstico clínico y epidemiológico es complementado con métodos directos e indirectos. Los métodos directos consisten en la identificación del hongo mediante examen directo, estudio histopatológico de una biopsia de piel y cultivo⁶. Los métodos indirectos se basan en el estudio de la inmunidad celular y humoral. La inmunidad celular se detecta mediante la prueba intradérmica con coccidioidina. La reacción positiva de 5 mm o más indica exposición al hongo y no infección activa; una reacción negativa no descarta infección⁶. Los métodos serológicos incluyen precipitación en tubo (PT), prueba de fijación del complemento (PFC), inmunodifusión, aglutinación en partículas de látex y ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA)⁶. Los estudios moleculares se basan en métodos de hibridación del DNA, PCR en tiempo real y más recientemente en la secuenciación del DNA ribosomal⁷.

Reportamos el caso de un paciente masculino con CCP, con lesiones múltiples en piel, posteriores a un traumatismo mientras realizaba buceo en una playa de Santa Marta, Colombia.

Caso Clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino de 27 años de edad, natural de Maracaibo, Estado Zulia y procedente de Cartagena, Colombia, de profesión cocinero. Sin antecedentes personales patológicos ni historia de inmunosupresión. Inició sintomatología en agosto del 2017 cuando presentó pápula pruriginosa en muslo derecho después de haber realizado pesca submarina en playa de Santa Marta, Colombia, acostarse en la arena, y de lesionarse posiblemente con un coral. La lesión aumentó de volumen progresivamente y aparecieron lesiones en cara. (Figuras 1A y 1B).



Figuras 1A y 1B. Placas eritematosas en cara de donde se toma primera biopsia en marzo 2018 reportada como sarcoidosis

Se tomó biopsia de lesión ubicada en muslo en marzo del año 2018, la cual reportó granuloma desnudo compatible con sarcoidosis. Se inició tratamiento con corticosteroides tópicos, sistémicos, intralesionales, metotrexate, hidroxicloroquina doxicilina, sin mejoría y con aumento de tamaño de las lesiones y ulceración de lesión en la cara (Figura 2).

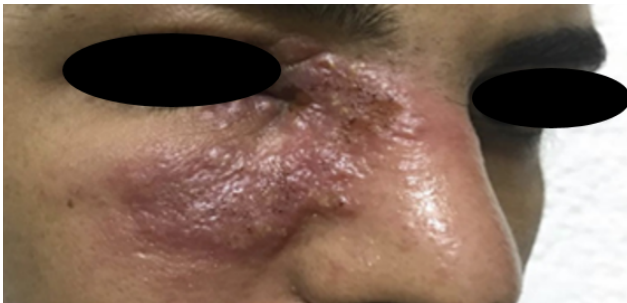


Figura 2. Placa extensa, erosionada, superficie algo verrugosa con costras y pústulas, posterior a tratamiento para sarcoidosis. Noviembre 2018

Con las impresiones diagnósticas de micobacteriosis vs leishmaniasis vs tuberculosis cutánea se tomó nueva biopsia de lesión ubicada en la cara, se realizó frotis por aposición y cultivo para micobacterias. En el estudio de hematoxilina-eosina de la biopsia de piel se observó acantosis con áreas de hiperplasia pseudocarcinomatosa. Microabscesos neutrofilicos intraepidérmicos y dérmicos. Granulomas tuberculoides con focos centrales de necrosis, numerosas células gigantes tipo Langhans y grandes esférulas de doble contorno con endosporas en su interior dentro y fuera de las células gigantes, PAS positivas. (Figuras 3A y 3B, 4A y 4B). Por falta de reactivos y personal calificado no se pudo realizar cultivo para hongos ni títulos de anticuerpos para *Coccidioides*. Radiografía de tórax y hematología completa dentro de límites normales. VDRL, PPD y serología para VIH negativos.

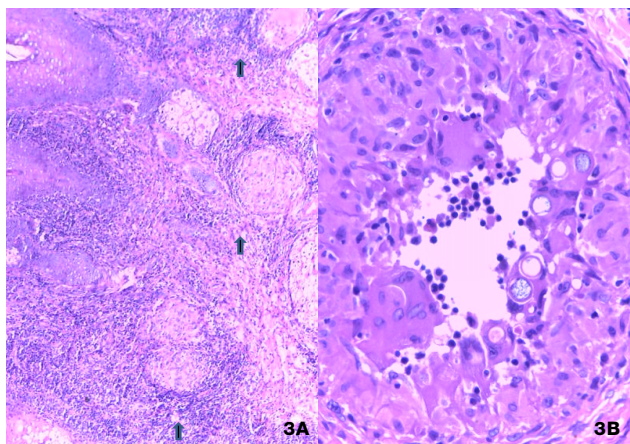


Figura 3.A. H/E 10x. Epidermis con hiperplasia pseudocarcinomatosa. En dermis granulomas tuberculoides (flecha azul). Figura 3.B. H/E 40x. Granulomas tuberculoides con numerosas células gigantes multinucleadas tipo Langhans y tipo cuerpo extraño con esférulas de doble contorno intracelulares (granuloma coccidioidal).

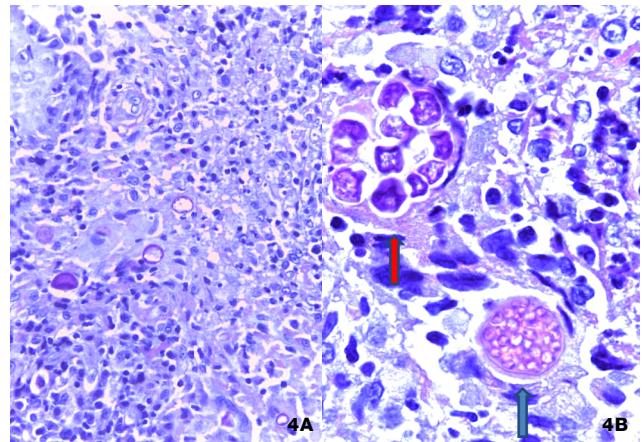


Figura 4A. PAS 40x. Esférulas de doble contorno, en diferentes estadios de maduración de localización intracelular y extracelular. Figura 4B. PAS 100x. Esférula madura llena de artrosporas de localización extracelular (flecha azul e inmaduras de localización intracelular (flecha roja)

Con el diagnóstico de CCP, en marzo del 2019, se inició tratamiento con itraconazol vía oral a la dosis de 400 mg OD en dos dosis, durante 6 meses y 200 mg OD durante 6 meses más con resolución completa de las lesiones para enero del 2020 (Figura 5).



Figura 5. Paciente a los 6 meses de tratamiento con itraconazol 200 mg BID.

Discusión

El primer caso de CCP fue descrito en 1927, pero no fue hasta 1953, cuando en California, Wilson WJ *et al* describen a un paciente, de ocupación embalsamador, con una herida en la mano contaminada por un cadáver fallecido por coccidioidomicosis diseminada⁴. Con base a ese caso, Wilson WJ propone los criterios de CCP que son los aceptados hasta la actualidad, los que incluyen: 1. Ausencia de enfermedad pulmonar significativa antes de la aparición de la lesión traumática. 2. Historia de inoculación a través de una solución de continuidad. 3. Período de incubación de 1 a 3 semanas entre el traumatismo y el desarrollo de la lesión visible. 4. La lesión debe parecer un "chancro" como en la sífilis primaria o complejo tuberculoso y ser relativamente indolora. 5. Prueba de precipitina positiva. 6. Prueba intradérmica positiva. 7. Prueba de

fijación del complemento negativa al inicio y luego positiva a bajos títulos. 8. Linfadenopatía y linfangitis en la zona de drenaje de la lesión cutánea. 9. Resolución espontánea a las pocas semanas, excepto si hay alteraciones de la inmunidad.

La existencia de coccidioidomicosis en Venezuela fue demostrada por Campins en 1949 en un paciente en el estado Lara⁸. Zirit y Borelli comprueban la endemia en el estado Falcón⁶. En la literatura nacional se encontraron reportados 5 casos de CCP, 4 procedentes del Lara⁷ y uno de Falcón⁹.

El presente caso es de gran interés por varios motivos. Desde el año 1996, no se reportan casos de CCP en Venezuela, con excepción del caso del niño venezolano reportado por Rojas-García, *et al* en México¹⁰. Además, el paciente recibió un traumatismo en aguas marinas de la costa colombiana, una zona limítrofe con el estado Zulia. Existe la posibilidad de que el paciente se haya inoculado en la costa colombiana o que la herida se haya infectado al viajar el paciente al estado Zulia. Se ha descrito que el *Coccidioides* es resistente a la sal y puede sobrevivir en áreas costeras². Más recientemente se ha descrito que, aunque el principal reservorio del hongo es el suelo, *Coccidioides* es la causa más frecuente de infección micótica sistémica en mamíferos marinos de la costa californiana¹¹. Otros estudios sugieren que esqueletos de animales infectados pueden ser portadores del *Coccidioides* y por lo tanto el hongo puede ser dispersado en el suelo por largas distancias a través del viento¹². Además la migración de mamíferos infectados y pájaros contribuirían a dispersar el hongo en el ambiente¹². Estos factores, además de los cambios ambientales y climáticos explicarían por qué el organismo puede ser encontrado en áreas no endémicas.

El diagnóstico inicial de este paciente fue sarcoidosis, por una biopsia de piel que reportó granuloma sarcoidal sin evidenciar el hongo. El caso de CCP reportado por Tortorano *et al* en el año 2015, en una monja con una placa infiltrada en la cara y diagnóstico de sarcoidosis por muchos años es similar a nuestro caso¹³. La CCP tiene múltiples formas clínicas de presentación. La más característica son nódulos de aspecto quístico abscedados o ulcerados, con o sin linfadenitis, nódulos de tipo esporotricoides y linfadenopatías. Pero también pueden manifestarse como placas, tumores, lesiones verrugosas, pápulas aisladas que simulan rosácea, lesiones de aspecto sarcoidal, conjuntivitis e incluso como foliculitis de la barba^{1,3}. Nuestro paciente era inmunocompetente y a pesar del retraso en el diagnóstico y de haber recibido tratamiento con inmunosupresores y esteroides, no desarrolló una forma diseminada de la enfermedad. Los pacientes inmunocompetentes sin factores de riesgo para diseminación pueden ser tratados con fluconazol o itraconazol a la dosis de 400 mg OD por 3 a 6 meses, con excelente respuesta como ocurrió con nuestro paciente^{1,3,5,6}.

Conclusión

Presentamos un caso de CCP con una manifestación clínica inusual que retardó el diagnóstico. CCP es relativamente infrecuente o posiblemente sub-diagnosticada ya que muchos casos pueden curar espontáneamente. Las formas clínicas son variadas, el diagnóstico epidemiológico de procedencia, ocupación o viajes a zonas endémicas es importante, aunque casos como éste u otros reportados en la literatura indican que la diseminación del hongo puede llegar a áreas no endémicas o de baja endemicidad ●

Referencias

1. García-García SC, Salas-Alanis JC, Gómez-Flores M, *et al*. Coccidioidomycosis and the skin: a comprehensive review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(5):610-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153805>.
2. Kirkland TN, Fierer J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*; A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *Virulence* 2018; 9(1):1426-35 DOI: www.org/10.1080/21505594.2018.1509667.
3. Di Caudo DJ. Coccidioidomycosis: A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2006;55: 929-42.
4. Wilson WJ, Smith CE, Plunkett OA. Primary Cutaneous Coccidioidomycosis. Criteria for diagnosis and report of a case. *Calif med* 1953; 79 (3): 233-9.
5. Bastardo de Albornoz M. Coccidioidomycosis. En: Bastardo de Albornoz M (ed): *Temas de Micología Médica* 1996; 221-234. Caracas, Venezuela.
6. Kollath DR, Miller KJ, Barker BM. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence* 2019;10 (1): 222-233. DOI: www.org/10.1080/21505594.2019.1589363.
7. Franco de Arias CM, Barroeta S, Mejías-Alejos M, *et al*. Coccidioidomycosis: Experiencia clínica y terapéutica. *Dermatol Venezol* 1986; 24: (2,3,4):41-50.
8. Campins H, Scharj M, Gluck V. Coccidioidomycosis (Enfermedad de Posadas). Su comprobación en Venezuela. *Arch Venez Pathol Trop*, 1949; 215-34.
9. Rojas O, Riera E, Arismuño L, *et al*. Coccidioidomycosis por inoculación traumática. Reporte de un caso. *Acta Científica Venezolana*. 1995; 46, Sup.1, 1995. Trabajo presentado en la XLV Convención anual de ASOVAC, Caracas. Publicado en: *Las micosis en Venezuela. Órgano divulgativo de los Grupos de Trabajo en Micología Médica*. Enero-Diciembre 1996.
10. Rojas- García OC, Moreno Treviño MF, González-Salazar F, *et al*. Coccidioidomycosis cutánea primaria en infante. *Gac Med Mex*. 2014; 150(2): 175-6.
11. Huckabone SE, Gulland FM, Johnson SM, *et al*. Coccidioidomycosis and other systemic mycoses of marine mammals stranding along the central California, USA coast: 1998–2012. *J Wildl Dis*. 2015; 51: 295–308.
12. Del Rocío Reyes Montes M, Pérez-Huitrón MA, Ocaña-Monroy JL, *et al*. The habitat of *Coccidioides* spp. and the role of animals as reservoirs and disseminators in nature. *BMC Infec Dis*.2016;16 (1): 1-8.
13. Tortorano AM, Carminati G, Tosoni A. Primary Cutaneous Coccidioidomycosis in and Italian Nun Working in South America and Review of Published Literature. *Mycopathologia* 2015; 180 (3-4): 229-35. DOI: 10.1007/s11046-015-9895-0.