

COCCIDIOIDOMICOSIS

Una Enfermedad Poco Reconocida

Dr. Hugo Eduardo Pezzarossi Zelaya

Medicina Interna –Enfermedades Infecciosas

Guatemala, Centro América

Micosis Endémicas en Latinoamérica

- **Histoplasmosis:** causada por 2 de 8 grupos de especies de *Histoplasma capsulatum*
- **Paracoccidioidomicosis:** causada por *Paracoccidioides brasiliensis*
- **Coccidioidomicosis:** causada por *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*

Datos Clínicos y Epidemiológicos en Latinoamérica

- Escasos y fragmentados
- Hacen referencia a situaciones clínicas excepcionales, mas que a las típicas o características de una entidad
- Brindan evidencia científica pobre (C-III)
- Escritos en español o portugués
- Con pocas excepciones, son usualmente publicados en revistas locales

Coccidioidomicosis – Manejo

- Reconocer que la enfermedad existe
- Definir la extensión de la infección (localizada vrs diseminada)
- Identificar factores que predisponen a infección severa (ausencia de factores vrs presencia de inmunosupresión u otro factor de riesgo)

Historia

- Descubierta en 1982 por Alejandro Posadas, estudiante de medicina en Buenos Aires, quien evaluaba a un soldado con problemas dermatológicos desde 1889.
- En 1983, un inmigrante, nativo de las islas Azores y que trabajaba en agricultura en el Valle de San Joaquín desarrolló síntomas similares. Consultó al Hospital de San Francisco y le diagnosticaron Fiebre del Valle.
- En los 1940's la Fiebre del Valle, también conocida como Cocci, Reumatismo del Desierto y Fiebre de San Joaquín, era muy conocida en el sur de Arizona, donde continúa siendo una seria amenaza en el presente.

Historia en América Central

- El primer caso centroamericano de coccidioidomicosis fue estudiado en Honduras por Castro y Trejos. Estos autores realizaron un estudio epidemiológico en el valle de Comayagua y comprobaron un índice de positividad del **15.7 %** sobre un total de 1,587 pruebas de coccidioidina.
- Las personas que vivían en el pueblo de Comayagua presentaron el índice más elevado de positividad, **26 %**
- La incidencia de reacciones positivas crecía con la edad, desde el 2.6 % en menores de 10 años hasta más del 50% en mayores de 40 años.
- Las características fitogeográficas de la zona fueron coincidentes con las de otras regiones endémicas: temperatura media anual de 24 °C, pluviometría anual de 30 pulgadas y vegetación xerófila.

Historia en América Central

Rev. Biol. Trop. 1(1): 83-93. 1953

Primer caso centroamericano de coccidioidomicosis

por

A. Castro^{*} y A. Trejos^{**}

(Recibido para su publicación el 21 de mayo de 1953)

Historia en América Central

- Andrade realizó el primer estudio sobre coccidioidomicosis en Guatemala, en el que efectuó 1,200 intradermorreacciones con coccidioidina en la ciudad de Guatemala, observando **0.5%** de positividad.
- En 1960, Ferri y Correa presentaron los primeros casos guatemaltecos de coccidioidomicosis en perros y vacas, y Pérez y Rosales diagnosticaron el primer caso humano ⁽⁴³⁾.
- Tras la observación de una infección sintomática en un soldado de 19 años que permaneció 3 semanas en el Valle del Motagua (Guatemala), Mayorga investigó la posible existencia de un área endémica en esa región. Los estudios fueron realizados en 1967 y 1970, y confirmaron la sospecha de Mayorga *et al.* Algunas zonas como Zacapa, Teculután, Río Hondo y Gualán mostraron índices de positividad en la prueba con coccidioidina del **42%**.

Historia en América Central

- En su último estudio Mayorga incluyó algunas zonas de Nicaragua, las que presentaron una proporción muy baja de pruebas positivas.
- En 1959, Llerena comunicó la existencia de tres casos autóctonos de coccidioidomicosis en El Salvador.

Hábitat

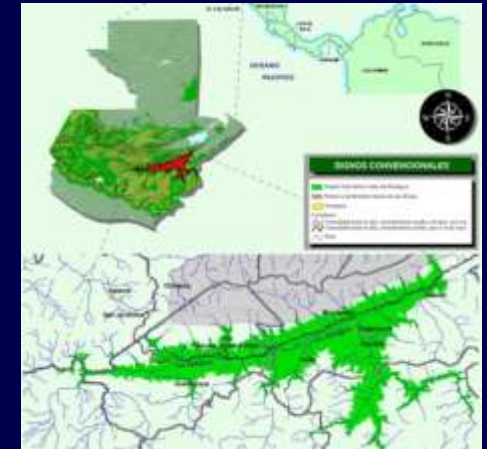
- Distribución desigual en los suelos de las zonas endémicas.
- Se presume que el hongo tiene como hábitat principal:
 - Suelo alcalino de áreas semiáridas (desde la superficie hasta una profundidad de 30 cms)
 - Estación seca seguida de varios meses de lluvias intermitentes pero con poca precipitación pluvial (de 50 a 500 mm anuales)
 - Calor habitual (temperatura anual promedio de 30°C), alta temperatura en el verano y baja altitud
 - Aislado de madrigueras de roedores y de sitios de antiguos enterramientos indígenas en áreas desérticas del suroeste de EUA.

Valles del Motagua y Comayagua



Coccidioidomycosis

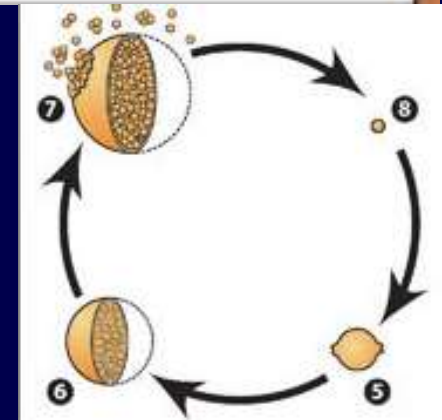
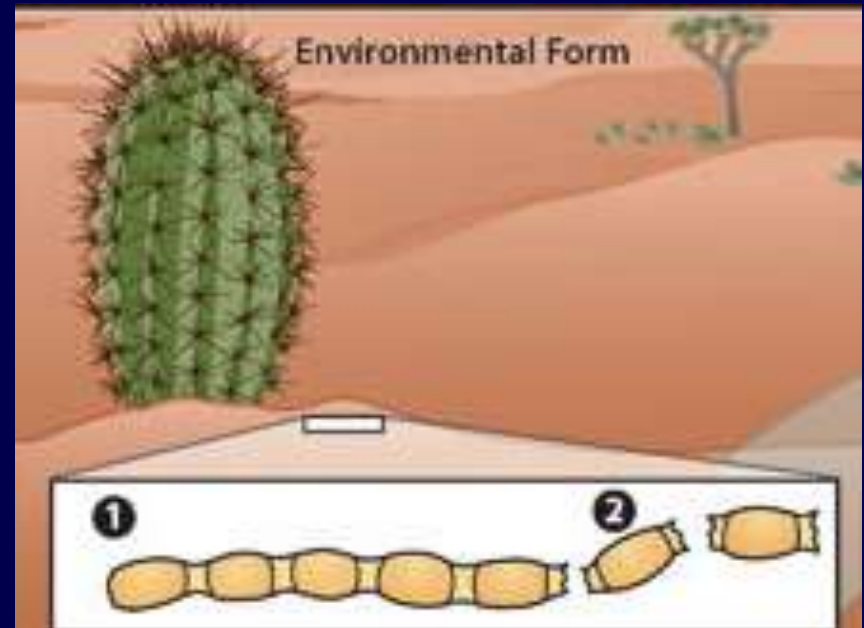
Distribución Geográfica



Microbiología

Coccidioides:

- Hongo dimórfico
 - Fase saprofítica: forma filamentosa (micelio)
 - Fase parasítica: forma levaduriforme
- Especies relevantes:
 - *Coccidioides immitis* (California)
 - *Coccidioides posadasii* (Arizona, Texas, México, Centro y Suramérica)



Epidemiología (1)

- Alrededor de 150,000 casos anuales se reportan en los Estados Unidos, 2/3 cursan asintomáticos (subclínicos)
 - Reportes provienen únicamente de 4 estados (Arizona [2/3], California, New Mexico y Nevada). Menos frecuentemente, Utah y oeste de Texas (El Paso)
 - Existe una alta proporción de casos asintomáticos
- Se contempla un incremento en estas cifras por:
 - Aumento del crecimiento poblacional en áreas endémicas
 - Viajes
 - Incremento en el número de personas susceptibles
 - Desarrollo de nuevos y mejores métodos de diagnóstico

Epidemiología (2)

- 30 – 60 % de las personas que residen en áreas endémicas están expuestas al hongo en algún momento en sus vidas
- Las infecciones usualmente ocurren durante la estación seca y las epidemias son causadas por factores climáticos favorables y otros factores ambientales y no porque la emergencia de cepas mas virulentas

Epidemiología

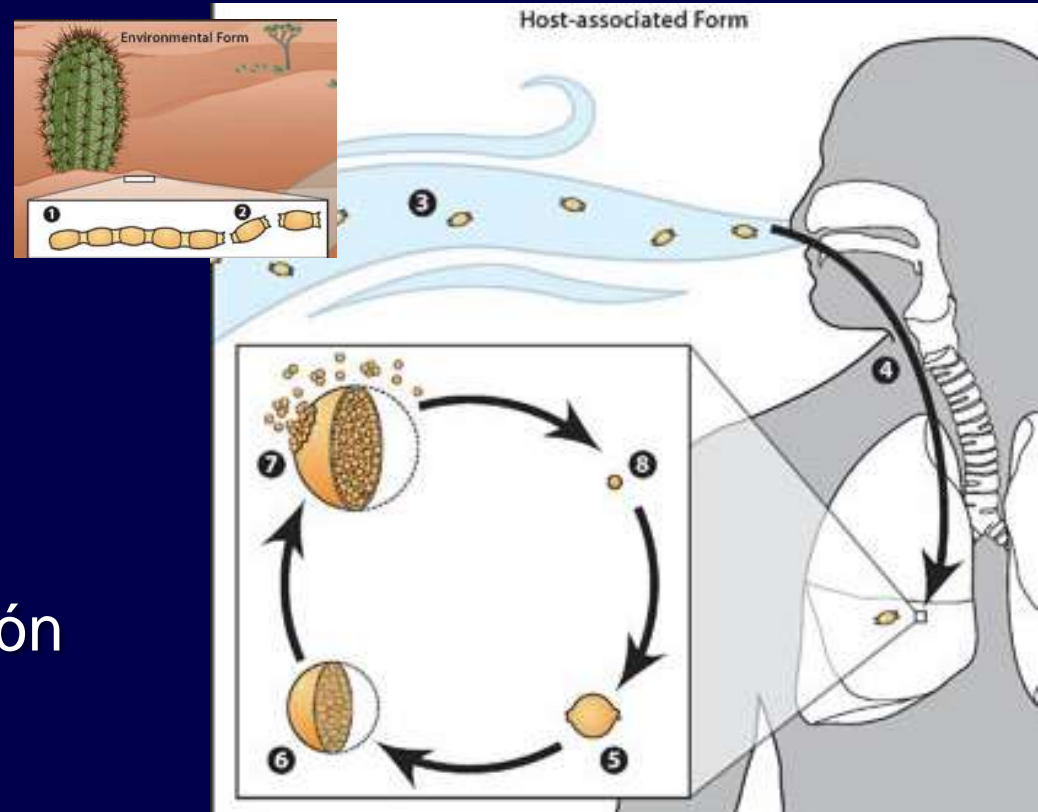
Estado	Incidencia (x 100,000 personas/año)	
	1,995 – 2,000	2,000 – 2,006
California	2.5	8.4
Kern County		150
	1,997	2006
Arizona	21	91

Bissell SR & Weiss EC. *MMWR* 2009;58:105-109.

Sunenshine et al. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1111:96-102.

Patogénesis

- Las artroconidias son liberadas al aire por alteración del suelo y viento
- La infección ocurre por inhalación hacia los pulmones y en raras ocasiones tras inoculación percutánea



Inmunidad

- Viajeros a zonas endémicas típicamente no tienen inmunidad contra la infección, y pueden presentar enfermedad sintomática al regresar a sus hogares en zonas no endémicas
- Habitantes en zonas endémicas pueden tener inmunidad post-exposición
 - Evidencia serológica del 2.1 % en donadores de órganos sanos en Phoenix, Arizona, en quienes se encontraron anticuerpos vrs *Coccidioides*

Blair JE & Mulligan DC. *Transpl Infect Dis* 2007;9:78-82.

Factores de Riesgo

- Personas con ancestro filipino o africano
 - Relación con individuos de raza blanca en 10-176:1
 - Poblaciones afroamericana, india americana y latina con mayor riesgo que la blanca
 - Mayor riesgo atribuido a alta vulnerabilidad por ocupaciones de alto riesgo y mas recientemente a polimorfismo genético
- Mujeres embarazadas o en período post-parto
- Pacientes con alteración de la inmunidad celular:
 - Infectados por HIV
 - Trasplantados de órganos sólidos, viviendo en áreas endémicas
 - Tratados por enfermedades reumatológicas (esteroides, antiTNF)
- Pacientes con enfermedades crónicas subyacentes

Coccidioidomicosis y HIV

- Micosis importante en residentes de áreas endémicas
- Un estudio en Arizona mostró:
 - Incidencia de enfermedad sintomática entre HIV positivo de 0.2 % por año, vrs 0.015 % entre residentes HIV negativo
 - Incidencia aún mayor (4.1 % por año) en los pacientes con SIDA
- Afecta primariamente a pacientes sin terapia HAART
 - Con recuentos bajos de CD4 (< 100 cel/ μ l)
 - Tx indicado para pacientes con recuentos < 250 cel/ μ l o pacientes con meningitis, aún con CD4 normales

Diagnóstico

Cuadro Clínico
Pruebas de
Laboratorio

Imágenes
Rayos X
TAC
RMN

Histología

Microbiología
Tinciones
Cultivos

Serología
EIA
Fijación de
Complemento
Inmunodifusión

Cuadro Clínico

Pruebas de Laboratorio

Presentación Clínica

- Infección respiratoria primaria
 - Neumonía aguda no complicada
 - Neumonía difusa
- Nódulos pulmonares asintomáticos
- Cavitaciones pulmonares
 - Asintomática
 - Sintomática
 - Ruptura
- Neumonía fibrocavitaria progresiva crónica
- Infección diseminada
 - No meníngea
 - Meningitis

Maves RC & Crum-Cianflone NF. *Infect Dis Clin Pract* 2012;20:18-24.
Galgiani JN et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:1217-1223

Presentación Clínica

Presentación	Frecuencia (%)	Comentarios
Asintomática o síntomas respiratorios leves	50 – 60	Puede no requerir Tx, depende del paciente
Neumonía sintomática	30 – 40	Algunos se benefician de Tx antimicótico
Infección diseminada, extrapulmonar	0 – 5	Asociada a mayor morbimortalidad

Maves RC & Crum-Cianflone NF. *Infect Dis Clin Pract* 2012;20:18-24.

Cuadro Clínico

- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Dolor torácico
- Síntomas respiratorios:
 - Tos y disnea
 - Usualmente autolimitados
 - Resuelven espontáneamente o en semanas
- Pérdida de peso
- Adenomegalias
- Lesiones cutáneas: máculas, pápulas, úlceras, etc

Maves RC & Crum-Cianflone NF. *Infect Dis Clin Pract* 2012;20:18-24.
Galgiani JN et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:1217-1223

Indicadores de Severidad

- Pérdida de peso > al 10 %
- Sudores nocturnos por mas de 3 semanas
- Infiltrados que afectan 50 % de un pulmón o porciones de ambos
- Adenopatía hiliar persistente o prominente
- Concentración de anticuerpos anti-coccidioides por FC > 1:16
- Imposibilidad para trabajar
- Síntomas con duración > 2 meses
- Edad > 55 años

Maves RC & Crum-Cianflone NF. *Infect Dis Clin Pract* 2012;20:18-24.
Galgiani JN et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:1217-1223

Pruebas de Laboratorio

- Carecen de especificidad
- Leucocitosis
- Eosinofilia
- Velocidad de eritrosedimentación prolongada
- Marcadores inflamatorios elevados
 - Velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva

Maves RC & Crum-Cianflone NF. *Infect Dis Clin Pract* 2012;20:18-24.

Microbiología

Tinciones

Cultivos

Diagnóstico Microbiológico (1)

■ Examen directo en fresco:

- Se utiliza KOH al 15% durante 10 minutos
- Muestras: esputo, líquido de lavado bronquial, líquido cefalorraquídeo o líquido purulento producto de la fistulización de nódulos subcutáneos
- La observación microscópica de esférulas con endosporas en su interior, confirma la micosis

■ Extendido:

- Varias formas y tamaños de esférulas/endosporas de *Coccidioides*, u otras formas, pueden ser identificadas en tinciones de Gram, Wright, hematoxilina-eosina o Papanicolaou
- Pueden distinguirse con mayor facilidad cuando se utilizan tinciones con metenamina de plata (Gomori-Grocott) o PAS (ácido periódico de Shiff)
- La presencia de quitina en la pared celular, permite el empleo de tinciones fluorescentes en frotis de esputo u otros líquidos corporales, empleando Calcofluor White® o Fluorescent Brightener®

Diagnóstico Microbiológico (2)

- Cultivo:
 - Medios: Mycosel® o Mycobiotic® (agar dextrosa Sabouraud con cicloheximida)
 - Incubación: 25-30°C y en siete días podrá observarse:
- Hay crecimiento después de algunos días, aunque en algunos casos toma 3-4 semanas
- En medios estándar: colonias blanco grisáceas o amarillas
- Inicialmente vellosas y después francamente algodonosas



Diagnóstico Microbiológico (3)

- Microscópicamente:
 - Hifas delgadas y septadas con arthrosporas rectangulares de 2×4 ó $3 \times 6 \mu\text{m}$
 - También hay arthroconidias de pared gruesa, alternos a lo largo de la hifa y que están separadas unas de otras por células disyuntoras
 - El cultivo debe realizarse en tubo y destruirse antes de 10 días luego del inóculo. Para la observación microscópica es necesario pasarlo previamente por formol.



Serología

EIA

Fijación de Complemento

Inmunodifusión

Diagnóstico Serológico

- Se basa en la búsqueda de anticuerpos anti-*Coccidioides* mediante las técnicas de:
 - ELISA
 - Doble-inmunodifusión
 - Fijación del complemento

ELISA

- Es la prueba serológica diagnóstica inicial
- Significa Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
- Disponible comercialmente en algunos laboratorios
- La prueba detecta IgM e IgG anti-coccidioides
- Positivos en alrededor al 90 % de los pacientes durante las primeras 3 semanas de enfermedad
- Falso negativos en 33 % de pacientes con trastorno inmunológico. En estos pacientes procede:
 - Realizar serología por inmunodifusión o fijación de complemento
 - Efectuar biopsia de tejidos para cultivo y análisis histológico

ELISA

- Aunque una prueba positiva para IgM e IgG ayudan al diagnóstico de coccidioidomicosis, una IgM positiva aislada no.
 - Reportes recientes hablan de una tasa de falsos positivos del 82 % para IgM en presencia de IgG negativa.
- Los ELISA positivos se confirman a través de la detección de anticuerpos (IgG) fijadores de complemento mediante una prueba de fijación del complemento (CF) clásica o por inmunodifusión
 - Estas pruebas se realizan solo en laboratorios de referencia

Diagnóstico Serológico

- Estas pruebas ayudan a:
 - Confirmar el diagnóstico
 - Establecer la severidad de la enfermedad
 - Monitorear la respuesta al tratamiento
- FC > 1:16
 - Se asocia a enfermedad diseminada
 - Obliga a buscar sitios de infección extrapulmonar

Imágenes

Rayos X

TAC

RMN

Coccidioidomycosis – Rx de tórax

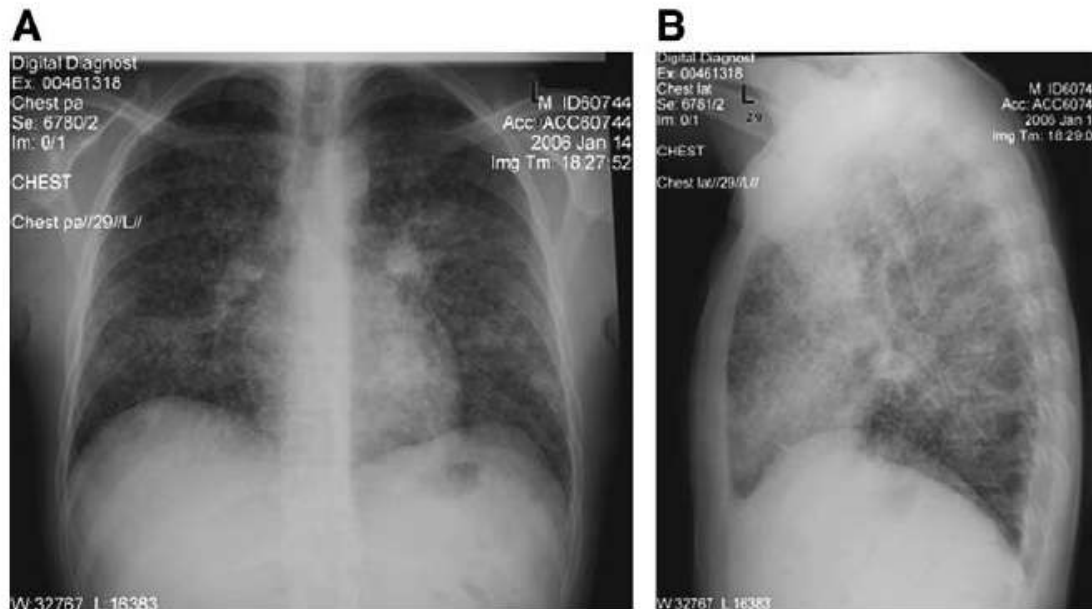


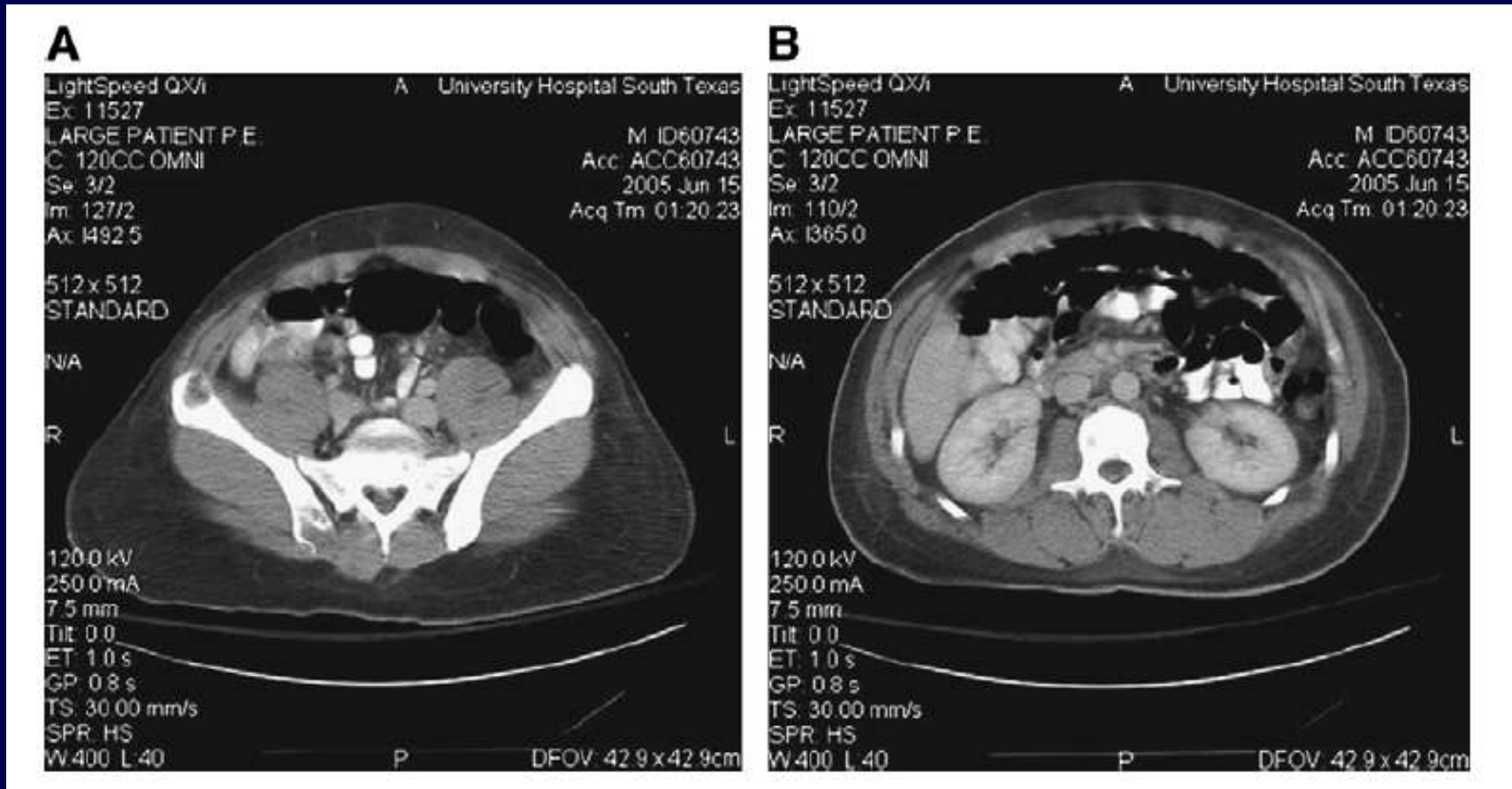
Fig. 2. Chest radiographs. (A) Posteroanterior and (B) lateral views showing diffuse bilateral pulmonary infiltrates in a patient who has coccidioidomycosis. This patient was a 42-year-old undocumented Mexican immigrant who had AIDS and a CD4 cell count of 25 cells/ μ L. The patient had stopped taking fluconazole and highly active antiretroviral therapy. He died of respiratory failure 1 week after this radiograph was obtained.

Coccidioidomycosis – Rx de tórax



Anstead GM & Graybill JR. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:621-643 .

Coccidioidomycosis – TAC



Anstead GM & Graybill JR. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:621-643 .

Histología

Diagnóstico Histológico

- Respuesta piogranulomatosa con granulocitos, neutrófilos y eosinófilos, macrófagos, células gigantes multinucleadas con células epitelioides empalizadas, caseosis-necrosis e hialinización o fibrosis con linfocitos en la periferia
- Los cambios granulomatosos, fibrosis y ocasionalmente calcificación pueden representar lesiones crónicas, pero únicamente la presencia de *Coccidioides* distingue a éstas de otro tipo de lesiones



Coccidioidomycosis

Guías de Tratamiento

Galgiani JN et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:1217-1223.

IDSA GUIDELINES

Coccidioidomycosis

John N. Galgiani,^{1,2,3} Neil M. Ampel,^{1,2,3} Janis E. Blair,⁴ Antonino Catanzaro,⁵ Royce H. Johnson,⁶ David A. Stevens,^{7,8} and Paul L. Williams⁹

¹Valley Fever Center for Excellence, ²Southern Arizona Veterans Affairs Health Care System, and ³University of Arizona, Tucson, and ⁴Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona; and ⁵University of California, San Diego, ⁶Kern Medical Center, Bakersfield, ⁷Santa Clara Valley Medical Center and ⁸Stanford University, San Jose, and ⁹Kaiser Permanente Medical Center, Fresno, California

Coccidioidomicosis – Manejo



