

Tumor de la región craneoespinal como forma de presentación de la coccidiomicosis

Hernández E,¹ López G,² Capó V,³ Zamora F,⁴ Fernández R,⁵ Cruz O,⁶ Estupiñán B,⁷ Benavides J.⁸

Resumen

Introducción: La infección por *C. immitis* puede producir una enfermedad sistémica con manifestaciones clínicas diversas que cuando afecta el sistema nervioso central causa frecuentemente meningitis, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, desnutridos, embarazadas y, más raramente, en personas sanas. **Presentación del caso:** se presenta una paciente femenina, de 64 años, con antecedentes de salud y procedente de México, con deterioro neurológico de carácter progresivo de 8 meses de evolución, con cuadriparesia de predominio izquierdo, parálisis facial periférica, disminución de funciones psíquicas superiores, asociado a tos seca persistente, estertores húmedos bibasales y un síndrome general. La RMN (resonancia magnética nuclear) informa imagen hiperintensa que capta contraste paramagnético en la proyección de la región craneoespinal lateral izquierda, de localización extradural y que involucra la arteria vertebral izquierda, así como múltiples imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 de pequeño tamaño, que se observan en regiones subcorticales de ambos hemisferios cerebrales, de aspecto vascular. Se interviene quirúrgicamente, con resección parcial de la lesión tumoral, que en el estudio anatomopatológico evidencia una reacción granulomatosa con células gigantes a cuerpo extraño donde se observan estructuras levaduriformes y esférulas, las cuales son PAS y plata metenamina positivas. Se realiza tratamiento con Anfotericin B (1g) e Itraconazol (200 mg/mantenimiento), con mejoría de la sintomatología neurológica y respiratoria, así como desaparición de las lesiones en la RMN. **Conclusión:** coccidiomicosis diseminada con manifestaciones neurológicas tipo coccidioma y vasculitis asociada.

Palabras clave: *c. immitis*, coccidiomicosis diseminada, tumor craneoespinal.

Rev Mex Neuroci; 4(3):177-181

Tumour of the craneo-spinal region as a form of presentation for Coccidiomycosis. Review and case presentation.

ABSTRACT

Introduction: The infection due to *C. immitis* can produce a systemic diseases with diverse clinical manifestations when it affects the central nervous system, its frequent causes meningitis specially on immuno-depressed ill fed patients, pregnant women and more rarely in healthy persons. **A case presentation:** We present here a case of a 64-year-old mexican female patient, with health antecedents, a neurologic impairment of an 8-month progressive character of a left predominant quadriparesia, facial peripheric paralysis, diminishing of superior psychic function associated to a persistent dry cough, bi-basal humna stertors and general syndrome. The Nuclear Magnetic Resonance (RMN) projects a hypertense image with gets a paramagnetic contrast when projecting the left lateral craneo-spinal region of an extradural localization, which involve the left vertebral artery as well as hypointense images on T1 and hypertense on T2 of small size. These are observed in subcortical regions of both brain hemispheres of vascular aspect. The patient is operated on with a partial resection of the tumoral lesion-which evidences in the anatomopathologic study, a granulomatose reaction with giant cells to a strange body, levadure-form and spherula structures are observed, with are positive metenamine PAS and silver test. A treatment is performed with Anfotericin B (1g) and Itraconazol (200 mg/follow-up) where an improvement of the neurological and respiratory syntomatology was observed, as well as the disappearance of lesions in RMN. **Conclusions:** Coccidiomycosis diseminatted with neurological manifestations of coccidioma and associated-vasculitis type.

Keys word: *c. immitis*, diseminatted coccidiomycosis, craneoespinal tumor.

Rev Mex Neuroci; 4(3):177-181

1 Especialista I grado Medicina Interna. MSc. Infectología. CIREN

2 Especialista II grado Neurocirugía. CIREN.

3 Especialista II grado Patología. PhD. IPK.

4 Especialista I grado Neurocirugía. CIREN.

5 Especialista I grado Neurocirugía. CIMEQ.

6 Especialista I grado Medicina Interna. CIREN.

7 Especialista I grado Patología. CIREN.

8 Licenciada en Enfermería. CIREN.

Correspondencia:

Dra. Elizabeth Hernández González

Ave. 25 No.15805 entre 158 y 160,

Cubanacan, Playa, CH. Cuba.

E-mail: eliza@neuro.ciren.cu

Fax: 53-7-336028

INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis, llamada también fiebre del Valle San Joaquín o reumatismo del desierto, es una enfermedad causada por el *C. immitis*, un hongo dimórfico que crece en forma de micelio y de esférulas. Se encuentra en el suelo de ciertas regiones del suroeste de EUA, México, América Central y del Sur. La infección se produce al inhalar las arthroconidias, las cuales se depositan en los bronquiolos terminales, se transforman en esférulas y producen un proceso inflamatorio local y lesiones pulmonares, pudiendo llegar al espacio vascular, diseminarse y producir manifestaciones extrapulmonares con afectación de nódulos linfáticos hiliares, peritraquiales y cervicales, así como manifestaciones cutáneas, meníngeas, hepáticas e incluso testiculares. Otra forma de infección se produce por inoculación cutánea, aunque más raramente.

El estudio histopatológico del tejido infectado demuestra elementos inflamatorios agudos neutrófilos y eosinófilos, asociados a la ruptura de las esférulas; mientras que las lesiones granulomatosas incluyen linfocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas asociadas a esférulas maduras no rotas.

El control de la infección depende fundamentalmente de los linfocitos T, aunque también hay evidencia de la participación de la respuesta inmune humoral, pero no se ha definido el papel específico que desempeña en contra del *C. immitis*.¹⁻³

De los pacientes infectados, desarrollan manifestaciones clínicas sólo un tercio de los casos, pudiéndose presentar como una infección inaparente, causar una enfermedad aguda, crónica o diseminada en diferentes modalidades.

INFECCIÓN RESPIRATORIA TEMPRANA

Los primeros síntomas pueden aparecer entre 7-21 días, sobre todo después de la exposición a un pequeño número de arthroconidias, que es lo más frecuente, pues cuando se produce después de una extensa exposición pueden aparecer más tempranamente.

La frecuencia de presentación de los síntomas, según reporte de una epidemia ocurrida en California, fue: tos 73%, fiebre 76%, dolor torácico 44%, disnea 32%, fatiga 39%, pérdida de peso 21%, cefalea 21%, artralgias migratorias, pleuritis.⁴

Otras manifestaciones pueden ser cutáneas, como rash papular fino no pruriginoso, eritema nodoso, eritema multiforme. Los parámetros de laboratorio pueden en ocasiones estar normales, excepto que se puede encontrar una velocidad de sedimentación globular elevada, eosinofilia y radio-

grafía de tórax con infiltrados unilaterales, adenopatías hiliares, efusiones pleurales, cavidades pulmonares, infiltrados difusos neumónicos.

En pacientes inmunodeprimidos, con SIDA, son frecuentes las presentaciones fulminantes, fungemia, shock séptico, fallo respiratorio, con alta mortalidad aunque la mayoría de los pacientes inmunocompetentes con infección respiratoria aguda resuelven sin complicaciones en algunas semanas o meses, incluso sin tratamiento.²

NÓDULOS Y CAVIDADES PULMONARES

Los nódulos aparecen en 4%, aproximadamente, de los infectados y pueden ser hasta de 5 cm de diámetro; en ocasiones no causan síntomas, pero si se licuan, el contenido es drenado al bronquio y forman cavidades. Son solitarios generalmente y de localización periférica, infrecuentemente se complican, rompen al espacio pleural y causan piodoneumotórax, necesitando corrección quirúrgica.

NEUMONÍA CRÓNICA FIBROCAVITARIA

La desarrollan pacientes con enfermedades crónicas asociadas (diabetes mellitus, fibrosis pulmonar) e involucran a más de un lóbulo; puede producir manifestaciones sistémicas como sudoración nocturna y pérdida de peso.

ENFERMEDAD DISEMINADA

Ocurre en 0.5% de los casos infectados, incrementándose el riesgo de diseminación en pacientes con SIDA, tratamientos inmunosupresores, transplantados, uso de altas dosis de corticoides, linfoma de Hodgkin, así como durante el embarazo y puerperio. De forma característica, los enfermos con enfermedad diseminada extrapulmonar tienen escasas manifestaciones pulmonares.

La piel constituye un sitio común de diseminación, aunque pueden haber manifestaciones óseas y articulares (reumatismo del desierto) que afecten ganglios linfáticos regionales, testículo y meninges, presentándose con cefalea, vómitos, alteraciones del estado mental como consecuencia de afectación de las meninges de la base, produciéndose hidrocefalia, así como fenómenos vasculíticos y abscesos intracraneales.⁵

El diagnóstico se realiza por la presencia del cuadro clínico y el antecedente de exposición en las áreas endémicas y se confirma por exámenes serológicos (presencia de anticuerpos o precipitinas en tubo, tipo IgM), presentes después de las primeras tres semanas de la infección hasta 7 meses o por la presencia de anticuerpos fijadores de com-

plemento, cuando los títulos son 1:16 o mayores; aunque un estudio serológico negativo no excluye una infección, por lo que el diagnóstico definitivo se realiza por el cultivo de la secreción o el estudio directo del tejido infectado así como por técnica de RCP (reacción en cadena de la polimerasa), que amplifica el genoma del hongo. También se utilizan pruebas de hipersensibilidad cutánea (prueba cutánea a coccidioidina o esferulina) para estudios epidemiológicos en zonas endémicas.¹

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente de 64 años de edad, de nacionalidad mexicana, que ingresa el 28/2/02 porque presentaba desde junio de 2001 dolores en la región lateral izquierda del cuello, que se asoció a dificultad para alimentarse por disfagia progresiva, debilidad muscular del hemicuerpo izquierdo y, posteriormente del derecho, paresia facial derecha, disminución de la audición izquierda mayor derecha, dolores en las extremidades, tos crónica poco productiva así como una pérdida de peso corporal y en las últimas semanas deterioro de las funciones cerebrales superiores. Otros APP: HTA ligera-controlada, cataratas, colecistectomizada. Residencia en zona endémica de la enfermedad durante 1 año (hace +10 años). Datos positivos la EF: mucosas húmedas e hipocoloreadas, infiltrado en las extremidades inferiores, panículo adiposo muy disminuido, piel con coloración violácea en parches (*livedo reticularis*) de las extremidades. Aparato Respiratorio: MV disminuidos globalmente, estertores húmedos bibasales, FR 24 x min. Aparato cardiovascular: ruidos rítmicos y de buen tono, no soplo, TA 120-80, FC 92 x min. Abdomen: suave, depresible, doloroso en hipocondrio derecho, no se precisa visceromegalia. Peso corporal: 45 kg. Neurológico: vigilia, desorientada, lenguaje incoherente. hipoestesia e hipoalgesia de hemicara izquierda. Opacidad del cristalino derecho mayor que izquierdo. Cuenta dedos a 2 m. Paresia facial periférica (House 3). Sordera total izquierda, hipoacusia derecha. Paresia ligera de IX, X, XI izquierda no deambula por debilidad muscular tono muscular: disminuido en las cuatro extremidades. Fuerza muscular 3/5 en las cuatro extremidades reflejos osteotendinosos, Babinski bilateral.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Chequeo pre-operatorio hemograma: 9.6 g/l, Hto 0.28, Leucograma 16.6 x 10⁹; Seg 0.83; inf 14,3 mono 2,6 VS 75 mm. Glicemia: 5.6 mmol/l. Creatinina: 96 mmol/l. Serología (VDRL): no reactiva. HIV: negativo TGP: 44, TGO: 80, FAL 430 U/L, Urea: 5.6 proteínas totales 57 g/l. Albúmina 25 g/l. Bilirrubina total 21 umol/l, BD 7,10 umol/l. Colesterol: 4,0

mmol/l, Triglicéridos 1,19 mmol/l. Serología HBV y HCV negativa. Filtrado glomerular: 69,72 ml/min. Nitrógeno orina: 2.13 Cituria y urocultivo: negativo coagulograma completo: normal., Ionograma gasometría: normal. Estudio de poblaciones linfocitarias: normal. Cuantificación de inmunoglobulinas séricas: normal.

OTROS ESTUDIOS REALIZADOS

LCR BAAR: codificación 0. Cultivo: negativo. LCR cultivo micológico: negativo. LCR tinta china: negativo. Hemocultivo micológico: negativo. Látex en suero y LCR: negativo. Serología: histoplasma, Cándida y Cryptococcus negativa. Proteína Creativa: positiva.

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

◆ Ultrasonido de abdomen: colecistectomizada, aumento de la ecogenicidad hepática, no hepatomegalia. Resto normal.

◆ Rx Tórax: cardiomegalia, aorta dilatada, cisuritis media derecha, opacidad heterogénea difusa en base derecha con bandas de atelectasia bibasales, líneas de Kerley en ambas bases. Ensanchamiento del mediastino.

◆ TAC Tórax: engrosamiento del mediastino anterosuperior, estando ocupado fundamentalmente del lado derecho, donde existen múltiples imágenes hiperdensas en relación con gruesas adenopatías. Aorta torácica ascendente muy dilatada.

◆ TAC abdomen: normal.

◆ RMN de cráneo: imagen hiperintensa en T1 que capta contraste paramagnético en la proyección de la región craneoespinal lateral izquierda desde agujero rasgado posterior hasta C2. Impresión extradural, involucra la duramadre de la región y la proyección de la entrada de la arteria vertebral en su segmento atloideo y comprime la médula en su segmento superior y al bulbo raquídeo. Se observan múltiples imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 de pequeño tamaño en regiones subcorticales de ambos hemisferios cerebrales (figuras 1 y 2).

◆ Angio RM cráneo: se observa obstrucción total de la arteria vertebral izquierda en la proyección de su entrada al segmento intracraneal. Resto Normal.

◆ Angiografía por sustracción digital: oclusión de la arteria vertebral izquierda en el segmento intracraneal, por la forma afinada de la misma impresión; oclusión por compresión extravascular. Llenado del sistema vertebrobasilar por vertebral derecha. Ejes carotídeos y ramas intracraneales normales.

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

◆ PEATC: ausencia de respuesta evocada replicable bilateralmente.

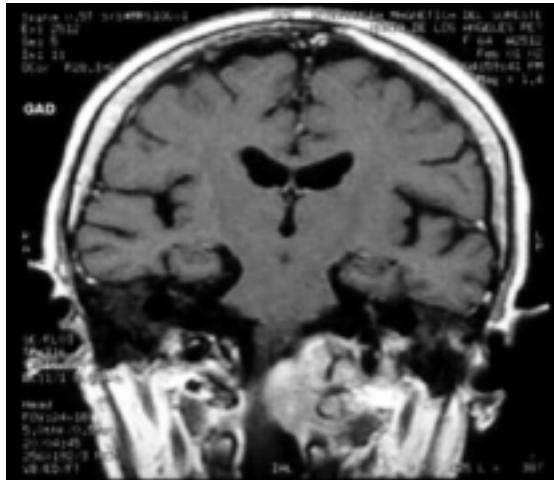


Figura 1. Resonancia magnética, en T1. Corte coronal con administración de gadolinio, donde se observa tumoración hiperintensa en región craneoespinal izquierda que produce compresión extradural con dislocación del tallo y médula espinal.



Figura 2. Resonancia magnética en T2, donde se observan múltiples lesiones hiperintensas de pequeño tamaño y de localización difusa en región subcortical frontal, parietal y occipital.

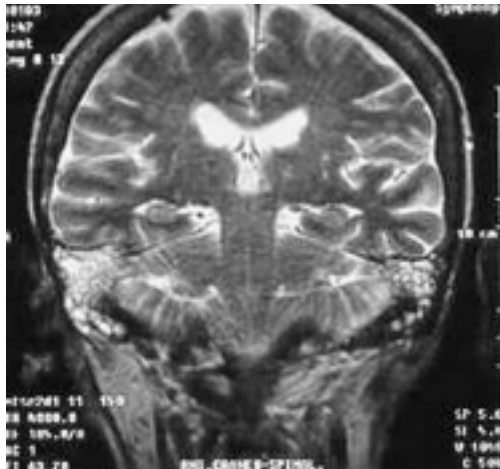


Figura 3. Resonancia magnética en T2, corte coronal, donde se aprecia la resección de la lesión extradural de región cráneo-espinal.

- ◆ PEV: alteraciones en los medios refringentes (cataratas), lo cual dificulta el estudio.
- ◆ PESSt: corrimiento de latencia en la respuesta cortical con incremento en la duración del TCC.
- ◆ Reflejo de parpadeo: marcada prolongación de la latencia y muy baja amplitud en todos los componentes a la estimulación de ambos lados.
- ◆ EKG: taquicardia sinusal.

ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

Presenta deterioro de las funciones cognitivas en nivel moderado, destacándose fundamentalmente la orientación y la praxia construccional, lo cual puede estar en relación con alteración de funciones parietales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Evaluada la paciente por un grupo multidisciplinario y mejorada su condición clínica general, se

realiza abordaje quirúrgico suboccipital extremo-lateral izquierdo con liberación y rotación de la vertebral izquierda, laminectomía de C1 y C2, observándose tumoración firme extradural, que infiltra la duramadre en la proyección de la región craneoespinal izquierda, lográndose la resección subtotal de la misma por el nivel de infiltración de la duramadre; se logra la total descompresión de las estructuras neurales y vasculares de la región.

Estudio anatomopatológico del tumor: se evidencia una reacción granulomatosa con células gigantes, donde se observan estructuras levaduriformes, las cuales son PAS y plata metenamina positivas.

Diagnóstico: coccidioidomycosis diseminada con manifestaciones respiratorias y del SNC en forma de tumor de la región craneoespinal.

Por tratarse de una enfermedad que no existe en nuestro país, ser el segundo caso que se diagnostica en Cuba, por la presentación atípica de la misma y además tratarse de una paciente inmunocompetente, en la que la posible exposición en zona endémica había ocurrido hacía más de 10 años, no fue planteado inicialmente como posible diagnóstico, aun cuando fueran descartadas otras etiologías, por la presencia de sintomatología respiratoria crónica en nuestra paciente (como tuberculosis pulmonar, algunas micosis pulmonares, tumores primarios o metastásicos) y teniendo en consideración que las formas diseminadas de la coccidioidomycosis paradójicamente no están asociadas frecuentemente con complicaciones pulmonares e incluso pueden encontrarse radiografías de tórax normales, presentarse como sitios más frecuentes de diseminación la piel, huesos y articulaciones (no presentes en este caso) así como las meninges; con afectación predominante de las meninges de la base y posterior hidrocefalia; con desarrollo de la me-

ningitis coccidial relativamente rápido en relación con la infección primaria (5.4 semanas como promedio), elementos clínicos que hicieron improbable plantear inicialmente la entidad, siendo el estudio histopatológico del tumor definitivo para el diagnóstico. Otros hallazgos de interés fueron las lesiones vasculares periventriculares, interpretadas como posible vasculitis, que aunque también se reportan⁷ son infrecuentes en la coccidiomycosis; por tratarse de una paciente con una hipertensión arterial ligera (de meses de evolución y controlada), sin otro factor de riesgo vascular, excepto la edad, es poco probable que se tratase de infartos lacunares, además que disminuyeron en estudios evolutivos realizados.

Después de la resección parcial del tumor, de la liberación de las estructuras neurales y vasculares

comprometidas (figura 3) se dió tratamiento antifúngico con Anfotericin B (0.25 mg/kg/d), dosis total 1 g y luego tratamiento de mantenimiento con Itraconazol 100 mg/d por 7 meses, dosis menores que las recomendadas, por el riesgo de la paciente relacionado con bajo peso corporal, anemia y enzimas hepáticas elevadas de forma mantenida. Se ha logrado una recuperación de la paciente, sin recaídas hasta la fecha, a pesar de los frecuentes fallos terapéuticos reportados.⁸⁻¹⁰

La paciente ha sido recientemente intervenida quirúrgicamente de la catarata y corregida la hipoacusia, que han permitido su incorporación al medio familiar y social con una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Mandell. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed., Churchill Livingstone, Inc. sitio en Internet. MDConsult. Disponible en: <http://home.mdconsult.com/das/book/25967189/view/883>.
2. Frias Salcedo JA, Pérez- López R, Padilla González MA. Coccidiomycosis miliar en inmunocoprometidos. *Rev Sanid Milit Mex*. 2001; 55 (4):174-7.
3. Adam JS. Coccidiomycosis of the Epididymis and Testicle. *Infect Urol* 2002; 15(2):21-25.
4. CDC. Update: coccidiomycosis--California, 1991-1993. *MMWR* 1994; 43:421-3.
5. Williams PL, Johnson R, Pappagianis D, et al. Vasculitic and encephalitic complications associated with **Coccidioides immitis** infection of the central nervous system in humans: Report of 10 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1992; 14:673-682.
6. Hagman HM, Madnick EG, D'Agostino AN, et al. Hyphal forms of the central nervous system of patients with coccidiomycosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:349-55.
7. Mischel PS, Vinters HV. Coccidiomycosis of the central nervous system: Neuropathological and vasculopathic manifestations and clinical correlates. *Clin Infect Dis* 1995; 20:400-405.
8. Perez JA Jr, Johnson RH, Caldwell JW, et al. Fluconazole therapy in coccidioid meningitis maintained with intrathecal amphotericin B. *Arch Intern Med* 1995; 155:1665-68.
9. Larry E Davis. Biofilm on Ventriculo-Peritoneal Shunt Tubing as a Cause of Treatment Failure in Coccidioid Meningitis. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(4).
10. Harrison HR, Galgiani JN, Reynolds AF Jr, et al. Amphotericin B and imidazole therapy for coccidioid meningitis in children. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2:216- 221.

