

Paracoccidioidomicosis diseminada asociada a hipercalcemia y síndrome hemofagocítico

Disseminated paracoccidioidomycosis associated with hypercalcemia and hemophagocytic syndrome

ANA MARÍA NAVARRO, PAOLA PÉREZ, ANA MARÍA ARRUNATEGUI,
CARLOS ALBERTO CAÑAS • CALI

Resumen

Se informa el caso de un paciente de sexo masculino y de 12 años de edad con infección diseminada por *Paracoccidioides brasiliensis*. El paciente se presenta con un síndrome febril prolongado, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, adenomegalias cervicales y compromiso en los huesos y articulaciones de la cintura escapular. Como componentes de la severidad del cuadro clínico y la activación de macrófagos, se encontró hipercalcemia y fenómeno hemofagocítico. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 302-304).

Palabras clave: *paracoccidioidomicosis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *hipercalcemia*, *síndrome hemofagocítico*.

Abstract

This case report describes a 12 year old male patient with disseminated *Paracoccidioides brasiliensis* disease. The patient presented with a febrile syndrome of long duration, weight loss, hepato-splenomegaly, cervical adenomegalies, and bone involvement. Additional components attesting to the severity of the disease process were macrophage activation, hypercalcemia and hemophagocytosis. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 302-304).

Key words: *paracoccidioidomycosis*, *paracoccidioides brasiliensis*, *hypercalcemia*, *hemophagocytic syndrome*.

Dra. Ana Maria Navarro: Residente de Medicina Interna. Universidad CES, Fundación Valle del Lili; Dra. Paola Pérez: Pediatra Infectóloga; Dra. Ana Maria Arrunategui: Patóloga; Dr. Carlos Alberto Cañas: Internista Reumatólogo. Fundación Valle del Lili, Cali

Correspondencia: Dr. Carlos A. Cañas, Fundación Valle del Lili. Cra 98 No. 18-49. Teléfono. (2)3317474 Ext. 7451. Cali, Colombia

E mail: ccanas@telesat.com.co

Recibido: 22/VII/08 Aceptado: 03/VII/08

Introducción

La paracoccidioidomicosis (PCM), enfermedad causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis*, es endémica en zonas correspondientes a los bosques húmedos tropical y subtropical de ciertos países latinoamericanos (1). El hongo es dimórfico por lo que en el medio ambiente y a temperaturas inferiores a 26°C adquiere la forma de moho con producción de conidias, y en el hospedero humano a 37°C, adquiere la forma de levadura multigemante. La vía más probable de ingreso al organismo es la respiratoria. No se conocen las bases de susceptibilidad de los individuos a la PCM, pero se postula que obedece a una deficiencia de la inmunidad celular. Existen dos formas de presentación clínica más o menos definidas: una juvenil aguda o subaguda, y una crónica o del adulto (2). La forma juvenil tiende a ser diseminada con compromiso sistémico marcado y se manifiesta por fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, adenomegalias, compromiso óseo y aparición de lesiones

cutáneas acneiformes (3). En la mayoría de los casos, la forma crónica del adulto produce afección pulmonar y de las vías aéreas, además de compromiso de las mucosas (oral, nasal), de piel y de adrenales. La fibrosis pulmonar es una complicación que genera bastante morbilidad (4).

En la forma juvenil, el compromiso osteoarticular puede darse hasta en 20% de los casos, con el desarrollo de lesiones líticas en los huesos, principalmente de la cintura escapular. En el presente informe se describe el caso de un paciente con esta presentación clínica, además con desarrollo de hipercalcemia y hallazgos en médula ósea consistentes con la presencia de hemofagocitosis.

Informe de caso

Paciente masculino de 12 años de edad, natural y procedente de Cali, con cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en fiebre permanente con picos hasta de 40°C, asociada a pérdida de peso (15 kg), dolores

osteoarticulares (hombros, regiones esterno-claviculares, esternón, costillas y carpos) y limitación progresiva para realizar movimientos de los miembros superiores. Refería adicionalmente, disnea y maculopápulas eritematosas fluctuantes en tórax de dos semanas de evolución.

Antecedentes personales: negativos. Vacunación completa. No refiere viajes fuera de la ciudad de Cali, excepto salidas ocasionales a las zonas rurales circunvecinas. Antecedentes familiares: cáncer gástrico y pulmonar (abuelos).

Al examen físico: PA: 120/70 FC: 130/minuto FR: 36/minuto T:40°C. Cabeza, cara, órganos de los sentidos y boca, normales. Adenopatías cervicales bilaterales no dolorosas menores de un cm. Dolor a la palpación de regiones esternoclaviculares, hombros, reja costal y carpos con signos inflamatorios. Imposibilidad para movilizar los miembros superiores. Ruidos cardiacos taquicárdicos, sin soplos. Pulmones bien ventilados sin ruidos sobreagregados. Abdomen: se palpa hígado y bazo aumentados de tamaño, dolorosos a la palpación.

Paraclínicos: Leucocitos: 21,400 K/uL PMN: 73% Linfocitos: 20%. Hemoglobina: 8,5gr/dL. Volumen corpuscular y hemoglobina corpuscular media normales. Plaquetas: 1.075.000 K/uL. VSG: 120 mm/1h. PCR: 27mg/dL. Calcio: 14 mmol/L. Fósforo: 3.8 mg/dL. PTH 39 pg/mL. Albúmina 1.4 g/dL. Creatinina: 0.6 mg/dL. BUN: 24 mg/dL. TP: 13 segundos. INR 1.16. TPT 34 segundos. AST: 36 U/L. ALT: 25 U/L. Fosfatasa alcalina: 406 U/L. Triglicéridos: 140 mg/dL. Ferritina: 775 ng/ml. Fibrinógeno: 614 mg/dL.

Radiografía de tórax: osteopenia difusa severa con osteólisis proximal y distal de clavículas, articulaciones glenohumerales, esternón y articulaciones esternoclaviculares; además, presencia de infiltrados reticulonodulares. (Figura 1).

Aspirado de médula ósea: descarta neoplasia, presencia de hemofagocitos. Biopsia de médula ósea: presencia de estructuras micóticas grandes, esféricas, con gemaciones en patrón de “timón de barco” (Figura 2), evidencia de regiones con reacción granulomatosa y presencia de células gigantes multinucleadas. En el cultivo para hongos en medio de Sabouraud, se aísla colonia consistente con *Paracoccidioides brasiliensis*. Los estudios serológicos para paracoccidioidomicosis fueron positivos por técnica de inmunodifusión radial hasta la dilución 1:1. Los mielocultivos de control 20 días después del tratamiento antimicótico fueron negativos.

El paciente recibió inicialmente tratamiento con anfotericina B, pero dada la persistencia de la fiebre y no mejoría clínica se suspendió ésta y se inició itraconazol, con la necesidad de adicionar trimetoprim por la evolución tórpida.

Discusión

Se presenta el caso de un niño con PCM diseminada, manifestada como un síndrome febril, compromiso óseo, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia y la presencia de hemofagocitosis secundaria. La hipercalcemia ha sido informada en la PCM, siendo su causa más probable el

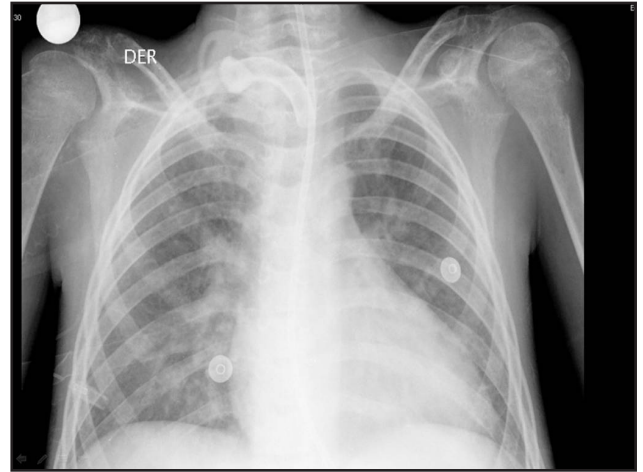


Figura 1. Radiografía de tórax donde se aprecian lesiones líticas en los extremos proximales y distales de ambas clavículas y en la diafisis del húmero izquierdo. Presenta además infiltrados reticulonodulares diseminados.

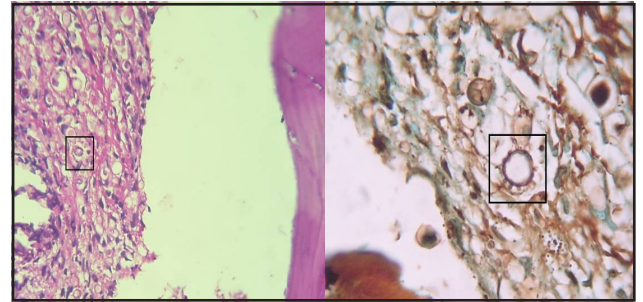


Figura 2. Estructuras micóticas en “timón de barco”, observadas en la biopsia de médula ósea. Tinciones de H&E y plata, aumento 40X.

exceso de producción de 1α -25 dihidroxivitamina D por parte de los macrófagos (5, 6), condición que comparte con otras enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis (7) o la tuberculosis (8). Un caso similar al informado en el presente trabajo, fue descrito en un niño con coinfección de PCM y tuberculosis, quien manifestaba compromiso óseo con lesiones líticas en los huesos de la cintura escapular y desarrollo de hipercalcemia (9).

La presencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea, es un hallazgo interesante en este caso. El síndrome hemofagocítico (SHF) puede presentarse en forma primaria o secundaria. La forma primaria o genética es heredada en una forma autosómica dominante o ligada a X, y puede ser dividida en dos subgrupos: el subgrupo familiar, en el cual el síndrome se presenta como manifestación única; y un subgrupo asociado a deficiencias inmunes como el síndrome de Chédiak-Higachi. La forma secundaria o reactiva del SHF fue descrita inicialmente por Risdall y colaboradores, en un adulto con una infección viral luego de un trasplante de órganos (10). Posteriormente, se implicaron otros virus

como el Epstein-Barr, el herpes simple, el adenovirus y el parvovirus B19 (11); agentes no virales fueron implicados en el desarrollo de SHF reactivo tales como bacterias, protozoarios (leishmanias) y hongos (12). También se puede presentar el SHF en patología tumoral, como linfomas (13, 14) y enfermedades autoinmunes (15, 16). El SMF se presenta clínicamente con fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, brote cutáneo, ictericia y síntomas neurológicos como convulsiones o parálisis de nervios craneanos. Los hallazgos de laboratorio más prominentes son citopenias, niveles altos de triglicéridos, ferritina, transaminasas y deshidrogenasa láctica, al igual que descenso de los niveles de fibrinógeno. La cadena alfa del receptor soluble de la IL-2 (sCD25), se incrementa durante las fases activas del SHF (17). Las formas primarias tienen los componentes clínicos y paraclínicos anotados en forma más constante. Las formas secundarias tienen características clínicas y de laboratorio más diversas o incompletas, además de confundirse con la enfermedad de base.

El SHF secundario a infecciones por hongos ha sido informado principalmente en pacientes con histoplasmosis (18-26), SIDA, candidiasis (27), aspergillosis (28) y penicilliosis (29, 30).

No encontramos informes de SHF en paracoccidioidomicosis. Creemos que éste podría ser el primer caso informado de SHF en presencia de una infección diseminada severa causada por *Paracoccidioides brasiliensis*, teniendo además como componente interesante en su presentación, el desarrollo de hipercalcemia, un fenómeno asociado a la presencia de sobreactivación de macrófagos.

Agradecimientos

A la Dra. Ángela Restrepo, investigadora, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín, Colombia, por sus valiosas sugerencias y el suministro de las fotos de la Figura 2.

Referencias

- Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle?. *Med Mycol* 2001; **39**: 232-41.
- Restrepo A. Paracoccidioidomicosis: pasos para su diagnóstico. *Med Lab* 1998; **8**: 9-18.
- Pereira RM, Bucarechi F, Barison Ede M, Hessel G, Tresoldi AT. Paracoccidioidomycosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2004; **46**: 127-31.
- Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev* 1993; **6**: 89-117.
- Silva LC, Ferrari TC. Hypercalcaemia and paracoccidioidomycosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92**: 187.
- Caldwell JW, Arsura EL, Kilgore WB, Reddy CM, Johnson RH. Hypercalcaemia in patients with disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med Sci* 2004; **327**: 15-8.
- Adams JS, Gacad MA. Characterization of 1 α hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med* 1985; **161**: 755-65.
- Abbasi AA, Chemplavil JK, Muller BF, Arnstein AR. Hypercalcaemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1979; **90**: 324-8.
- Tresoldi AT, Pereira RM, Castro LC, Rigatto SZP, Belangero VMS. Hypercalcaemia and multiple osteolytic lesions in a child with disseminated paracoccidioidomycosis and pulmonary tuberculosis. *J Pediatr (Rio J)* 2005; **81**: 349-52.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; **44**: 993-1002.
- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Reviews* 2007; **21**: 245-53.
- Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JL. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; **12**: 435-44.
- Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 1983; **75**: 741-9.
- Falini B, Pileri S, De Solas I, Martelli MF, Mason DY, Delsol G, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990; **75**: 434-4.
- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985; **106**: 561-6.
- Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; **14**: 548-52.
- Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; **73**: 2128-32.
- Sanchez A, Celaya AK, Victorio A. Histoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome: a case report. *AIDS reads* 2007; **17**: 496-9.
- Wang Z, Duarte AG, Schnadig VJ. Fatal reactive hemophagocytosis related to disseminated histoplasmosis with endocarditis: an unusual case diagnosed at autopsy. *South Med J* 2007; **100**: 208-11.
- Masri K, Mahon N, Rosario A, Mirza I, Keys TF, Ratliff NB, et al. Reactive hemophagocytic syndrome associated with disseminated histoplasmosis in a heart transplant recipient. *J Heart Lung transplant* 2003; **22**: 487-91.
- Rao RD, Morice WG, Phyllyk RL. Hemophagocytosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia and histoplasmosis. *Mayo Clin Proc* 2002; **77**: 287-90.
- Kumar N, Jain S, Singh ZN. Disseminated histoplasmosis with reactive hemophagocytosis: aspiration cytology findings in two cases. *Diagn Cytopathol* 2000; **23**: 422-4.
- Chemlal K, Andrieu-Bautru V, Couvelard A. Hemophagocytic syndrome during Histoplasma capsulatum infection. *Haematologica* 1997; **82**: 726.
- Koduri PR, Chundi V, DeMarais P, Mizock BA, Patel AR, Weinstein RA. Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; **21**: 1463-5.
- Keller FG, Kurtzberg J. Disseminated histoplasmosis: a cause of infection-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994 Nov; **16**: 368-71.
- Majluf-Cruz AS, Hurtado Monroy R, Souto-Meiriño C, del Río Chiriboga C, Simón J. Hemophagocytic syndrome associated with histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: description of 3 cases and review of the literature. *Sangre (Barc)*. 1993; **38**: 51-5.
- Bhatia S, Bauer F, Bilgrami SA. Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; **37**: e161-166. Epub 2003 Nov 6.
- Delcroix G, Vanstraelen G, Hustinx R, Delvenne P, Hayette MP, Massion P, et al. Aspergillus pericarditis with cardiac tamponade and haemophagocytic syndrome: a non-classical case of immunodeficiency. *Rev Med Liege* 2006; **61**: 713-8.
- Chokephaibulkit K, Veerakul G, Vanprapar N, Chairasert A, Tanphaichitr V, Chearskul S.J. Penicilliosis-associated hemophagocytic syndrome in a human immunodeficiency virus-infected child: the first case report in children. *J Med Assoc Thai* 2001; **84**: 426-9.
- Chim CS, Fong CY, Ma SK, Wong SS, Yuen KY. Reactive hemophagocytic syndrome associated with *Penicillium marneffei* infection. *Am J Med*. 1998; **104**: 196-7.