



Reporte de caso

Coinfección de tuberculosis y candidiasis pulmonar en paciente previamente sana

Tuberculosis and fungal co-infection present in a previously healthy patient

Dilia Mildret Fontalvo^{1,2}, Gustavo Jiménez Borré³, Doris Gómez Camargo^{1,2}, Neylor Chalavé Jiménez³, Javier Bellido Rodríguez³, Bernarda Cuadrado Cano¹, Shirley Navarro Gómez¹.

¹Departamento de Postgrado, Doctorado en Medicina Tropical, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

²Grupo de investigación UNIMOL. Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

³Unidad de Cuidados Intensivo Adultos, Departamento de Medicina Interna, Clínica Nuestra. Cartagena, Colombia

Fontalvo DM, Jiménez BG, Gómez CD, Chalavé JN, Bellido RJ, Cuadrado CB, Navarro GS. Coinfection existence of tuberculosis and fungal infection in previously healthy patient. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(2): 105-8.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

Historia:

Recibido: 13 marzo 2016
Revisado: 18 mayo 2016
Aceptado: 07 junio 2016

Palabras clave:

Candidiasis invasiva, tuberculosis pulmonar, coinfección, inmunocompetentes, infección fúngica pulmonar

Keywords:

Invasive candidiasis, pulmonary tuberculosis, coinfection, immunocompetent, pulmonary fungal infection

Resumen

Antecedentes: La coexistencia entre los hongos patógenos y la tuberculosis pulmonar es una condición clínica que se produce generalmente en pacientes inmunosuprimidos, sin embargo, los pacientes inmunocompetentes puede tener esta condición con menor frecuencia.

Objetivo: Presentamos el caso de un paciente inmunocompetente con diagnóstico de una coinfección de tuberculosis *Mycobacterium tuberculosis* y *Candida albicans*.

Caso clínico: Paciente femenina de 22 años con cuadro abrupto de tos, fiebre y hemoptisis sin antecedentes de enfermedad.

Hallazgos clínicos y métodos diagnósticos: Al examen respiratorio se halló disminución del murmullo vesicular en la región apical y estertores crepitantes basales en el pulmón izquierdo. Se realizó estudios microbiológicos de muestras tomadas por expectoración y por fibrobroncoscopia en el que se incluyó la tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo para micobacteria y hongos en medio Agar Dextrosa Sabouraud y filamentización en suero obteniéndose positividad para *Mycobacterium tuberculosis* y *Candida albicans*.

Tratamiento y resultado: Se le realizó manejo con antifúngicos de primera categoría y antimicóticos con buena respuesta clínica.

Relevancia clínica: La coinfección fúngica y tuberculosis pulmonar no es frecuente en pacientes inmunocompetentes, debe sospecharse en episodios abruptos de hemoptisis.

Abstract

Background: The coexistence among fungal pathogens and tuberculosis pulmonary is a clinical condition that generally occurs in immunosuppressive patients, however, immunocompetent patients may have this condition less frequently.

Objective: We report the case of an immunocompetent patient diagnosed with coinfection *Mycobacterium tuberculosis* and *Candida albicans*.

Case Description: 22-year-old female patient, previously healthy, who presented an episode of cough, massive hemoptysis and fever.

Clinical findings and diagnosis: Physical examination was found crackles in left lung. Microbiological testing includes Ziehl Neelsen, culture for mycobacterium, fungal culture in Sabouraud Dextrose Agar medium and serum filamentation. The tests showed *Mycobacterium tuberculosis* and *Candida albicans*. Imaging studies included chest radiography, chest CT scan apicograma and high resolution supported the diagnosis.

Treatment and Outcome: The patient was treated with anti-tuberculosis and anti-fungal treatment with good clinical evolution.

Clinical relevance: Fungal infection and pulmonary tuberculosis is rare in immunocompetent patients should be suspected in abrupt episodes of hemoptysis.

Autor de correspondencia:

Dilia Mildret Fontalvo. Cra. 100 #38-36, Cartagena, Bolívar, Colombia.
E-mail: diliafontalvor@gmail.com

Introducción

A pesar de los esfuerzos realizados a nivel mundial, la tuberculosis (TB), sigue siendo una amenaza para la población. La Organización Mundial de la Salud notificó para el 2014, 9.6 millones (Rango: 9.1-10 millones) de casos nuevos de tuberculosis y 1.5 millones (Rango= 1.1-1.7 millones) de muertes por esta infección. Con 1.2 millones (12%) de tuberculosis asociada con infección por el VIH ¹. En Colombia para el 2011 se reportaron cerca de 11,708 casos confirmados de TB, de éstos 10,731 fueron casos nuevos mientras que los restantes fueron casos previamente tratados (572 recaídas, 97 fracasos y 308 abandonos recuperados)². Existen diversos estados o enfermedades, pulmonares o extrapulmonares, que están casualmente relacionadas con la tuberculosis. Estas entidades pueden representar problemas de diagnóstico diferencial o de terapéutica, o ser un factor agravante, a los cuales se les ha denominado asociaciones morbosas, dentro de ellas se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, condición de adulto mayor, hipercolesterolemia, cáncer de pulmón, inmunodeficiencias y enfermedades pulmonares micóticas. Por éstas últimas, se ha incrementado el interés por realizar su diagnóstico, pues muchas de las personas afectadas con enfermedad micótica han tenido una entidad pulmonar severa como la tuberculosis. La frecuencia de las infecciones micóticas oportunistas aumenta de manera progresiva, secundaria a un incremento en el número de enfermedades inmunosupresoras. Por lo tanto, es necesario que el personal médico investigue focos de infección secundaria a hongos potencialmente patógenos. Cuando no se reconoce la micosis oportunista se puede afectar el progreso de la enfermedad que podría llegar a ser letal^{3,4}.

Nuestro objetivo es presentar el caso clínico de una paciente sin antecedentes de inmunosupresión que presentó coexistencia de infección respiratoria micótica y tuberculosis.

Caso clínico

Se presentó al servicio de urgencias de una clínica de segundo nivel de Cartagena de Indias (Colombia), una paciente de sexo femenino de 22 años de edad, de etnia mestiza, con un cuadro clínico de seis días de evolución, con fiebre intermitente de 38° C y tos persistente, presentó hemoptisis masiva al quinto día del episodio febril. Dentro de los antecedentes personales no se encontraron enfermedades comórbidas, tabaquismo, consumo de medicamentos ni sustancias psicoactivas. Se empleaba como recepcionista. Niega contacto epidemiológico con personas con sospecha o diagnóstico de tuberculosis. No se ha desplazado fuera de la ciudad donde habita. En los antecedentes familiares se encuentran hipertensión arterial e hiperlipidemia no clasificada.

Al examen físico de ingreso se encontró una frecuencia respiratoria de 32 respiraciones/min, frecuencia cardíaca de 84 latidos/min, una temperatura: 38° C, la presión arterial se encontró en 110/80 mmHg, el peso fue de 51 kg, la talla de 1.64 y el IMC de 19.

El paciente presentó buen estado musculonutricional. Presentó palidez generalizada, con mucosas húmedas y pálidas con buena perfusión distal. En la revisión clínica de la piel, las mucosas y la

cavidad oral no se encontraron hallazgos de infecciones activas o antiguas. Al examen respiratorio se halló una disminución del murmullo vesicular en la región apical y estertores crepitantes basales en el pulmón izquierdo. El resto del examen físico fue normal.

El hemograma mostró una hemoglobina de 10.7 gm/dL; el volumen corpuscular medio (VCN): 103 μm^3 ; ancho de la distribución eritrocitaria (ADE): 14.8% (normal: 12%-15%), leucocitos: 8,400/mm³ (60% neutrófilos, 27% linfocitos, 8% monocitos, 5% eosinófilos) y plaquetas: 262,000/mm³.

Los gases arteriales, electrolitos séricos, electroforesis de proteínas, pruebas de coagulación, cuantificación de inmunoglobulinas séricas, los estudios de valoración renal (parcial de orina y sedimento urinario, creatinina, nitrógeno ureico) y hepática (bilirrubinas, alanino transaminasa, aspartato transaminasa, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, tiempo de protrombina) resultaron normales. El Elisa para VIH dio negativo. Los Anticuerpos antinucleares y Anti-DNA bicateriano resultaron negativos. El Derivado Proteico Purificado (PPD) fue de 7 mm a las 72 horas de lectura. Los estudios imagenológicos informaron en la radiografía de tórax y el apicograma un área de aumento de la densidad de localización apical izquierda con ocupación intersticial en relación a proceso consolidativo (Fig. 1).

En la tomografía axial computada (TAC) de tórax se observó un engrosamiento y ocupación alveolar con área de cavitación apico posterior del lóbulo superior izquierdo. Se realizó TAC de Tórax de Alta Resolución con hallazgo de nódulos con patrón en árbol de gemación en ambos vértices pulmonares (Fig. 2).

Se le realizó fibrobroncoscopia y lavado bronquioalveolar, en donde se visualizó a nivel de región lobar superior en pulmón izquierdo, la mucosa endobronquial eritematosa y edematosa con nódulos de aspecto blanco-amarillento con áreas necróticas y lesión cavitaria con secreción serohemática de la cual se tomó una muestra con catéter protegido, que fue analizada a la hora y 17 min, con resultados del estudio en fresco y la tinción de Gram que mostraron una estructura de ramificación de levaduras en ciernes y coloración de Ziehl-Neelsen negativo. El cultivo en medio Ogawa-Kudoh fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Se obtuvo crecimiento de más de 30 colonias de *Candida albicans* con formas pseudomiceliales del cultivo para hongos en medio Agar Dextrosa Sabouraud (SDA) y positividad para la filamentización en suero por triplicado. Los mismos estudios se analizaron en una muestra de esputo espontáneo hemoptoico obteniéndose los mismos resultados. La muestra fue pareada en el laboratorio del Instituto Nacional de Salud de Colombia con cultivo en medio líquido por MGIT (*Mycobacterial Growth Indicator Tube*)-960 con crecimiento de *M. tuberculosis* sensible a medicamentos para categoría I (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol). Se manejó con voriconazol para infección por *Candida* y Terapia Acortada Estrictamente Supervisada (TAES) para tuberculosis, con isoniazida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día), pirazinamida (1,600 mg/día) y etambutol (1,100 mg/día) para 48 dosis y continuando la segunda fase con isoniazida y rifampicina a 150 mg/día tres veces a la semana cada una por 54 dosis. La paciente presentó mejoría de los síntomas luego del inicio del manejo y fue egresada a los 15 días de hospitalización.

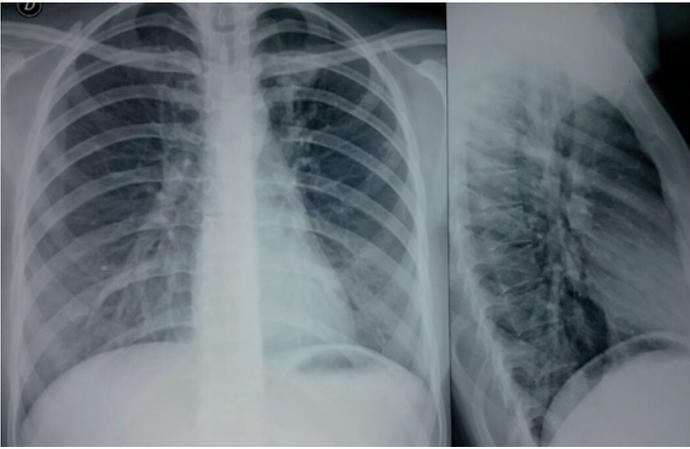


Figura 1. Área de aumento de densidad de localización epical izquierda con ocupación intersticial en relación a proceso consolidativo.

Discusión

La frecuencia de las infecciones micóticas oportunistas aumenta de manera progresiva, secundaria a un incremento en el número de enfermedades inmunosupresoras. *Candida albicans* sigue siendo la levadura más común asociada con infecciones en pacientes inmunocomprometidos^{5,6}. La prevalencia de coinfección de tuberculosis pulmonar con *Candida* a nivel pulmonar es del 15-32% en diferentes estudios^{7,8}. La más frecuente (de 9 a 80%) de las especies es la *C. albicans* que es un componente de la microflora habitual normal del tracto digestivo y membranas mucosas. Se le considera ubicua en el ambiente hospitalario, ya sea en el aire, superficies inertes como pisos o techos y también en los alimentos⁸.

Candida albicans ha emergido como un hongos potencialmente patógenos en lugar de un comensal inocuo de mucosas de pacientes con enfermedades broncopulmonares, conduciendo a incrementar las complicaciones en éstas patologías. Kali *et al*⁹, encontraron un 40% de coinfección con *Candida*, siendo la *C. albicans* la más frecuente (59%), seguida de *C. tropicalis* (20%) y *C. glabrata* (20%). Aunque varios autores han documentado las especies de *Candida* como el agente de hongos más común aislado del esputo de pacientes con tuberculosis pulmonar, su importancia siempre ha sido un tema de controversia debido al hecho de que hasta un 32.5% de las personas sanas son portadoras de *Candida* en su garganta⁹. Esta situación puede conducir a contaminación de la muestra de esputo. Para eliminar este problema se han utilizado diferentes estrategias tanto operativas como la toma de muestra directa en la lesión del parénquima pulmonar como microbiológicas. En la paciente del caso clínico la muestra fue obtenida por broncoscopia flexible y el diagnóstico de la infección por *Candida* se realizó por la presencia de levaduras en ciernes en el frotis y por el criterio de Kahanpaa¹⁰. De acuerdo a éste criterio, el aislamiento de 3 ó más colonias de *Candida*, de más de 30 colonias con formas de pseudomicelios en el medio SDA son más sugestivos de una infección que una colonización¹¹.

Por su parte Unis *et al.*¹², en un estudio en pacientes con comorbilidades y que tenían diagnóstico de tuberculosis en la ciudad de Porto Alegre, encontraron una asociación fúngica

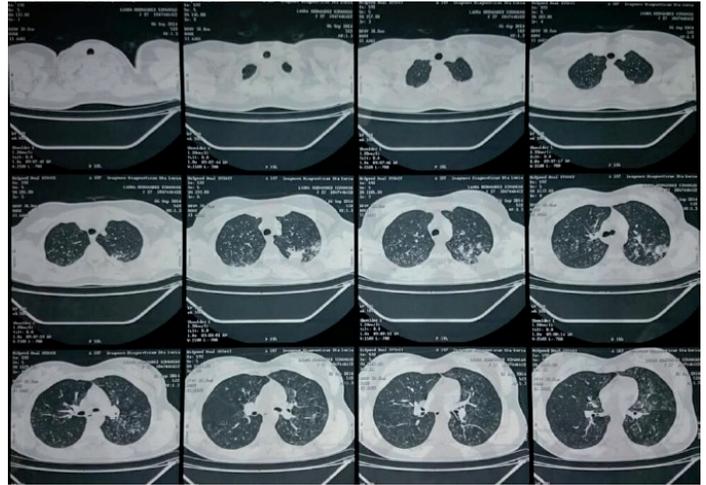


Figura 2. Tórax donde se observa engrosamiento y ocupación alveolar con área de cavitación ápico posterior del lóbulo superior izquierdo con hallazgo de nodulos con patrón en árbol de gemación en ambos vértices pulmonares.

prevalente con *Aspergillus fumigatus* (57%), seguido de *A. niger* (29%), *Scedosporium apiospermum* (7%) y *A. flavus* (7%). Todos los pacientes presentaron hemoptisis, otras manifestaciones clínicas incluyeron tos, pérdida de peso, fiebre, disnea, expectoración purulenta, astenia y dolor torácico.

Los estudios de imagen en los pacientes con TB primaria pueden tener una radiografía normal en un 15%, recomendándose realizar estudios como TAC pulmonar. Adicionalmente la TAC de alta resolución, es usada para determinar la enfermedad activa, en donde es posible observar imágenes de estructuras lineales de múltiples ramificaciones de calibre similar procedentes de un único "tallo" (aspecto de "árbol en gemación") se observan con frecuencia en pacientes con amplia difusión broncogénica^{13,14}.

La paciente del caso clínico no tiene antecedentes ni datos clínicos que soporten una condición que conduzca a un estado de inmunosupresión y que explique la coinfección de tuberculosis y candidiasis pulmonar. La causa del evento abrupto de hemoptisis de la paciente previamente sana determinó su hospitalización para realizar estudios respiratorios y generales destinados a buscar enfermedades de base que explicaran la coinfección micótica y fúngica.

El cambio patológico en el tejido respiratorio que se produce en pacientes con tuberculosis contribuye a la favorabilidad en su patogénesis de la infección micótica y se debe sospechar en pacientes con TB en los cuales se den manifestaciones pronunciadas como tos con hemoptisis de gran volumen.

Conclusión

La coinfección de tuberculosis e infección micótica no es frecuente encontrarla descrita en pacientes sin evidencias de comorbilidades ni enfermedades inmunosupresoras. Aunque el crecimiento sinérgico entre *Candida* y *M. tuberculosis* está bien descrito, los aislados de especímenes respiratorios suelen ser ignorados considerándolo como patógeno comensal. Debe realizarse la sospecha en pacientes con hemoptisis masiva o con inadecuada respuesta al tratamiento antifúngico. El hallazgo de estas condiciones clínicas conduce a que se realice estudios concernientes a patologías y situaciones que conlleven a inmunosupresión.

Agradecimientos:

A la médico investigadora Yesika De León Benito Rebollo por sus aportes en la corrección del escrito

Conflicto de interés:

Los autores envían la declaración de conflictos de intereses que declarar

Referencias

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf
2. Ministerio de Salud y Protección Social . Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Bogota: Ministerio de la Protección Social; 2014.
3. Chen X, Gao Y, Zhang Y. Tuberculosis infection might increase the risk of invasive candidiasis in an immunocompetent patient. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2015; 57(3): 273–5.
4. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis. 2005; 41: 1455–60.
5. Kali A, Charles MP, Noyal MJ, Sivaraman U, Kumar S, Easow JM. Prevalence of *Candida* co-infection in patients with pulmonary tuberculosis. Australas Med J. 2013; 6(8): 387–91.
6. Phukan AC, Sarmabordoloi JN, Mahanta J. Bronchopulmonary candidiasis in a tertiary referral hospital of Assam, India. Indian J Med Sci. 2000; 54: 491–4.
7. Naz SA, Tariq P. Study of the trend in prevalence of opportunistic Candidal coinfections among patients of pulmonary tuberculosis. Pak J Bot. 2004; 36: 857–62.
8. Vargas-Montiel, Vargas-Camino N, Molero M. *Candida* in biological human samples. Rev Invest Clin. 1999; 40: 245–55.
9. Santiwongkarn P, Kachonboon S, Thanyasrisung P, Matangkasombut O. Prevalence of oral *Candida* carriage in Thai adolescents. J Investig Clin Dent. 2012; 3: 51–5.
10. Kahanpaa A. Bronchopulmonary occurrence of fungi in adults, especially according to cultivation material. Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol. 1972; 227: 1–147.
11. Vázquez J, Sobel J. Mucosal candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2002; 16: 793–820.
12. Unis G, Picon P, Severo L. Coexistence of intracavitary fungal colonization (fungus ball) and active tuberculosis. J Bras Pneumol. 2005; 31(2): 139–43.
13. Caliskan T, Ozkisa T, Aribal S. High resolution computed tomography findings in smear- negative pulmonary tuberculosis patients according to their culture status. J Thorac Dis. 2014; 6(6): 706–12.
14. De Almeida LA, Flores BM, Alves MF, Bombarda S, de Felice SA, Calore EE. Computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in adult AIDS patients. Radiol Bras. 2011; 44(1): 13–19.