

## CASO CLÍNICO

# Tratamiento de coccidioidomicosis meníngea con anfotericina liposomal: presentación de un caso

## *Treatment of meningeal coccidiomycosis with liposomal amphotericin: case report*

Manuel Alberto Cano Rangel<sup>1</sup>, Norberto Gómez Rivera<sup>2</sup>, Roberto Dorame Castillo<sup>3</sup>, Jesús Contreras Soto<sup>4</sup>, Sandra Talamante<sup>5</sup>

### Resumen

**Introducción.** La coccidioidomicosis fue descrita por primera vez a finales del siglo XVIII por Alejandro Posadas; el primer caso autóctono en Sonora fue reportado por Madrid en 1948. Es causada por un hongo dimórfico del que se reconocen dos especies: una limitada al área de California llamada *C. immitis* y otra especie no californiana conocida como *C. posadasii*.

**Presentación del caso clínico.** Se trata de paciente masculino de 6 años de vida, residente de Caborca, Sonora. A los 2 años 6 meses presenta cuadro clínico caracterizado por cefalea y vómito en proyectil, por lo que acude al hospital y se establece el diagnóstico de hidrocefalia de origen no determinado. A los 3 años 6 meses se establece el diagnóstico de coccidioidomicosis meníngea, sin conocer los títulos de anticuerpos séricos en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR). Recibe tratamiento con fluconazol durante 3 años, asociado a un corto curso de desoxicolato de anfotericina B por un mes. Al ingreso a nuestra institución, se demuestran títulos de anticuerpos elevados en LCR lumbar y en suero, aunque no en LCR ventricular.

**Conclusiones.** Posteriormente a ser tratado con anfotericina liposomal a dosis de 2 mg/kg durante nueve me-

### Abstract

**Background:** Coccidioidomycosis was first described in the late 18<sup>th</sup> century by Alejandro Posadas. The first case in Sonora was reported in 1948 by Madrid. Coccidioidomycosis is caused by both species of a dimorphic fungus, one limited to the California area (*C. immitis*) and the other a non-California strain (*C. posadasii*).

**Clinical case:** A 6-year-old male patient from Caborca, Sonora presented headache and projectile vomiting. At 2½ years of age he was treated at a hospital with the diagnosis of undetermined hydrocephalus. At 3½ years of age, a diagnosis of coccidioidal meningitis was made without knowing the serum antibody and cerebrospinal fluid (CSF) titers. He received treatment with fluconazole for 3 years with 1 month of amphotericin B deoxycholate. Upon admission to our hospital, elevated antibody CSF titers were present.

**Conclusion:** After being treated with liposomal amphotericin (2 mg/kg) for 9 months, he reached a total dose of 5475 mg, presenting good clinical outcome with decreased serum antibodies and CSF titers. During his treatment no clinical or laboratory data suggested toxicity due to liposomal amphotericin administration.

**Key words:** coccidioidomycosis, cerebrospinal fluid, fluconazole, liposomal amphotericin.

<sup>1</sup> Pediatra Jefe Servicio de Infectología; <sup>2</sup>Jefe Servicio de Urgencias; <sup>3</sup>Pediatra adscrito al Servicio de Infectología; <sup>4</sup>Director médico; <sup>5</sup>Residente de tercer año pediatría, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Hermosillo, Sonora, México.

ses (dosis total de 5475 mg), presentó buena evolución clínica asociada a disminución de los títulos de anticuerpos en suero y en LCR. Durante su tratamiento no se presentaron datos clínicos ni de laboratorio sugestivos de toxicidad secundaria a la administración de anfotericina liposomal.

**Palabras clave:** coccidioidomicosis, líquido cefalorraquídeo, fluconazol, anfotericina liposomal.

## Introducción

La coccidioidomicosis fue descrita en 1892 en un soldado argentino, por Alejandro Posadas; posteriormente Rixford y Gilchrist describen en 1896 al organismo en California.<sup>1,2</sup> En Sonora, el primer caso autóctono fue publicado por Gastón Madrid en 1948.<sup>3</sup>

La coccidioidomicosis es una micosis profunda causada por un hongo dimórfico del género *Coccidioides* spp., del que se reconocen dos especies, una limitada al área de California llamada *C. immitis* y otra especie no californiana conocida como *C. posadasii*.<sup>4</sup> Esta patología se encuentra restringida al hemisferio occidental.<sup>5,6</sup>

A principios de siglo XX, Ophulos describe por primera vez el cuadro clínico meningitis coccidioidal, y Ryfkogel la asocia posteriormente con hidrocefalia.<sup>7</sup>

La meningitis por *Coccidioides* spp. es la presentación clínica más temida; ésta ocurre meses o años después de la infección primaria.<sup>8</sup> Su diseminación se produce a partir de un foco primario, que comúnmente es pulmonar, a través de vía linfática o linfohematogena. Antes de la existencia de la terapia antifúngica, la muerte ocurría en pocos meses, aunque se conocían casos de sobrevida por más de 2 años.<sup>7</sup>

Sin duda, el tratamiento de la meningitis coccidioidal es el punto más importante para un mejor pronóstico. Hace 50 años, Williams administró desoxicolato de anfotericina B intratecal, el cual fue el estándar de oro por mucho años.<sup>7</sup> Posteriormente

se propusieron tratamientos con azoles, como mi- conazol por vía intratecal y esquemas con ketoco- nazol a dosis altas; en 1988, se utiliza inicialmente fluconazol con resultados históricos que superan a la anfotericina intratecal. Sin embargo, esta tera- péutica es considerada no curativa y requiere trata- miento de por vida.<sup>9</sup>

Recientemente se han publicado estudios que han demostrado la potencial utilidad en el tratamiento de infecciones meníngeas por *Coccidioides* spp. con anfotericina liposomal.<sup>9</sup>

El presente trabajo describe un paciente con coc- cidioidomicosis meníngea tratado con anfotericina liposomal con buenos resultados.

## Presentación del caso clínico

Se trata de paciente masculino de 6 años de vida, originario y residente de Caborca, Sonora, zona localizada al norte del estado. Inicia a los 2 años 6 meses al presentar cefalea acompañada de vómito referido en proyectil, por lo acude al hospital de su localidad. Aquí se le diagnostica hidrocefalia de origen no deter- minado y se le coloca válvula de derivación ventrículo- peritoneal. Dos meses después continúa con sinto- matología caracterizada por cefalea y vómito en proyectil, por lo que se le diagnostica hematoma sub- dural frontal que requirió manejo quirúrgico. La válvu- la se ha recolocado por disfunción en 8 ocasiones.

El diagnóstico de coccidioidomicosis se estable- ció a los 3 años 6 meses de edad, sin conocer los títulos de anticuerpos séricos y de líquido cefalorra-

quídeo (LCR), así como la intradermorreacción a la coccidioidina. Fue manejado con fluconazol durante 3 años a dosis de 6 mg/kg/día. Recibió, asociado a fluconazol, un esquema de desoxicolato de anfotericina B durante un mes; sin embargo, presentó nuevamente recaída con los mismos datos clínicos.

Acude a nuestra institución para obtener una segunda opinión, mostrando a su ingreso los siguientes datos clínicos: a la exploración física se encuentra consciente, irritable, con cefalea, desviación de la mirada del ojo derecho hacia fuera y hacia abajo, disminución de la fuerza en brazo derecho y marcha atáxica.

Los exámenes de laboratorio mostraban positividad de anticuerpos al ingreso, en LCR lumbar y séricos, negativos en LCR ventricular. En la Tabla 1 se resume la evolución de los anticuerpos séricos y de LCR durante el tratamiento. En cuanto al citoquímico, sólo se pudo obtener en la última mues-

tra, presentando aspecto xantocrómico, proteínas elevadas y celularidad de 2/mm<sup>3</sup>. Una vez demostrada la positividad para actividad infecciosa en LCR, se inició tratamiento con anfotericina liposomal (Am-Bisome Astellas Pharma US, Inc) a 2 mg/kg, con un tiempo de administración de 9 meses, alcanzando una dosis acumulada total de 5475 mg, a una dosis de 182 mg/kg. No se observaron datos de toxicidad renal. En la Tabla 2 se observa la evolución de los marcadores de toxicidad renal.

La evolución clínica fue hacia la mejoría, disminuyendo los síntomas neurológicos, despareciendo la cefalea, y los títulos de anticuerpos séricos y de LCR lumbar se volvieron negativos.

## Discusión

La coccidioidomycosis es una infección fúngica encontrada endémicamente en algunas regiones de

**Tabla 1. Evolución de los títulos de anticuerpos séricos y en LCR al inicio, durante y al final del tratamiento con anfotericina liposomal**

Fecha	Tipo muestra	Precipitinás	Fijación de complemento
7/mayo/2007	Suero	+	1:16
7/mayo/2007	LCR Lumbar	Sin dato	1:16
24/enero/2008	LCR Ventricular	Sin dato	<1:1
27/febrero/2008	Suero	+	1:4
27/febrero/2008	LCR Válvula	Sin dato	1:1
19/junio/2008	Sérico	-	1:2
19/junio/2008	LCR Válvula	Sin dato	<1:2
19/junio/2008	LCR Lumbar	Sin dato	1:2

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

**Tabla 2. Evolución de los marcadores de toxicidad por anfotericina B al inicio, durante y al final del tratamiento**

Fecha	TGO	TGP	Creatinina	Na	K
17/05/2007	66 U/L	66 U/L	0.4 mg/dL	144 Meq/L	3.7 Meq/L
29/09/2007	38 U/L	66 U/L	0.4 mg/dL	Sin dato	Sin dato
15/01/2008	44 U/L	64 U/L	0.4 mg/dL	140 Meq/L	4.2 Meq/L
17/06/2008	23 U/L	35 U/L	0.3 mg/dL	138 Meq/L	3.5 Meq/L

TGO, TGP: enzimas hepáticas

Méjico. González-Ochoa ha identificado tres zonas principales: la zona norte que incluye el norte de Baja California, Sonora, Chihuahua, Nuevo León y Tamaulipas; la zona litoral pacífico que se extiende hasta Guerrero incluyendo partes de Sonora, Sinaloa, Nayarit y Jalisco; y finalmente la zona central que se extiende desde Coahuila, Nuevo León, Durango y San Luis Potosí.<sup>3</sup> Caborca, Sonora, lugar de residencia de nuestro paciente, se localiza en la zona norte; coincide también con lo descrito por Saubolle, ya que esta zona se encuentra en la parte baja del llamado «Sonoran desert life».<sup>1,2</sup>

En el año 2002 se publicó que existían dos especies del hongo estrechamente relacionadas, referidas como cepas californianas (*C. immitis*) y no californianas (*C. posadasii*); sin embargo, estudios previos Burt y Koufopanou ya habían establecido diferencias.<sup>5,6</sup> Nosotros inferimos que la especie que infectó nuestro paciente fue *C. posadasii*.

Es poco común encontrar descripciones clínicas de meningitis coccidioidal en niños. Catanzaro, en una serie de casos de enfermedad diseminada en niños, demuestra que la evolución es de naturaleza subaguda, desarrollándose durante semanas.<sup>8</sup> Los síntomas incluyen cefalea, vómito, convulsiones y rigidez de nuca. En nuestro paciente se muestra un retraso importante en establecer el diagnóstico, ya que se realiza prácticamente un año después de presentarse obstrucción en la circulación de LCR. Royce considera la hidrocefalia como una expresión clínica tardía de la enfermedad.<sup>7</sup> Por otra parte, desconocemos cuales eran las características del proceso inflamatorio meníngeo antes de su ingreso a nuestro hospital, sin duda un punto importante a discutir como sospecha diagnóstica. Al momento del ingreso en nuestra institución, el paciente se presenta después de 3 años de tratamiento, con irritabilidad, cefalea y lesión del tercer par craneal, acompañado de marcha atáxica, como es descrita por algunos autores.<sup>7</sup>

El diagnóstico de infección meníngea se establece al demostrar la presencia del hongo en LCR por observación directa o en medio de cultivo. Dada la

dificultad de establecer el diagnóstico por estos métodos, la identificación de anticuerpos fijadores de complemento lo establecen virtualmente.<sup>7,10</sup>

En nuestro paciente, después de tres años de recibir tratamiento con fluconazol, y un curso de desoxicolo de anfotericina B intravenosa (IV) por un mes, se encontraron títulos de anticuerpos fijadores de complemento francamente elevados en suero y en LCR lumbar, no así en el LCR ventricular. Esto es particularmente cierto para la terapia de azoles, ya que son considerados como no curativos y deben ser administrados de por vida.<sup>9</sup>

La anfotericina B es un antibiótico poliénico sintetizado de *Streptomyces nodosus*, actúa uniéndose a ergosterol de la membrana citoplasmática del hongo creando poros en la membrana celular, con pérdida de organelos celulares y finalmente lisis celular.<sup>11</sup> Sin embargo, la limitante para su utilización es la toxicidad hepática y renal. En un esfuerzo por mantener su espectro farmacológico, se han desarrollado formulaciones basadas en lípidos que comparten el mismo espectro farmacológico pero con menor toxicidad.<sup>12</sup> Una vez superados los obstáculos de toxicidad hepática y renal más importantes del desoxicolo anfotericina B, la administración de anfotericina de formulación liposomal (AmBisome®) ha demostrado tener potencial utilidad para el tratamiento de infecciones menígeas por *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* y, en estudios experimentales en conejos, para disminuir la carga de unidades formadoras de colonias del hongo en LCR.<sup>9</sup>

En nuestro paciente se administró AmBisome® durante un periodo de nueve meses. Se observó una mejoría clínica importante, la desaparición de la irritabilidad y cefalea, con marcha adecuada, que se asocia a la disminución en los títulos de anticuerpos séricos y en LCR (Tabla 1).

Durante su tratamiento no se observaron datos de toxicidad hepática o renal. Mostró disminución en las cifras de TGO, TGP (enzimas hepáticas) y creatinina sérica, manteniendo cifras estables de K.

Los datos de toxicidad desde el punto de vista clínico son: disminución de las cifras de potasio y duplicación de la basal de la creatinina, ya que los mecanismos conocidos de nefrotoxicidad por anfoterina B son afección de la célula muscular lisa de túbulos y arteriolas, provocando vasoconstricción y, por consecuencia, defectos en el transporte tubular y duplicación de la basal de creatinina.<sup>3,11</sup> Ninguno de estos datos estuvieron presentes en nuestro paciente.

En Sonora, la coccidioidomicosis no es una patología de reporte obligatorio, de tal manera que

el desconocimiento sobre ella condiciona retraso en el diagnóstico y tratamiento oportuno. Por esta razón, el establecimiento de estrategias de educación médica continua y la institución de un programa dirigido a unidades de atención primaria, nos permitirán alcanzar mejores resultados.

*Autor de correspondencia:* Dr. Manuel Alberto Cano Rangel  
*Correo electrónico:* drcano61@hotmail.com

## Referencias

1. Saubolle M, McKellar P, Sussland D. Epidemiological, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007;46:26-30.
2. Einstein H, Johnson R. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. *Clin Infect Dis* 1993;16: 349-356.
3. Cano-Rangel M, Sotelo-Cruz N, Contreras-Soto J. Coccidioidomycosis diseminada con lesión cutánea tipo chancreoide. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59:645-650.
4. DiCudo D. Coccidioidomycosis: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:929-942.
5. Hector R, Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis<sup>3/4</sup>a fungal disease of the Americas. *PLoS Med* 2005;2: 15-17.
6. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002;94:73-84.
7. Johnson R, Einstein H. Coccidioidal meningitis. *Clin Practice* 2006;42:103-107.
8. Kafka JA, Catanzaro A. Disseminated coccidioidomycosis in children. *J Pediatr* 1981;98:355-361.
9. Clemons K, Sobel R, Williams O, Pappagianis D, Stevens D. Efficacy of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) against coccidioidal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2420-2426.
10. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:247-268.
11. Goldman R, Koren G. Amphotericin B nephrotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:421-424.
12. Suresh A, Dominguez D, Sotelo E. Use of liposomal amphotericin B in treatment disseminated coccidioidomycosis. *JNMA* 2003;95:982-984.