

# Osteomielitis por *Paracoccidioides brasiliensis* en España. A propósito de un caso

## *Paracoccidioides brasiliensis* osteomyelitis: A case report

Picallo Lombardía P<sup>1</sup>, Vázquez Seoane D<sup>3</sup>, Pereiro Sánchez M<sup>1</sup>, Sastre Moral JL<sup>1</sup>, Díaz López MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y hemoterapia. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Unidad de infecciosas. <sup>3</sup>Servicio de Traumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

### RESUMEN

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad micótica causada por hongos termo-dismórficos del género *Paracoccidioides*. Típicamente endémica de países como Brasil, Colombia, y otros países de América del sur, su prevalencia varía según la zona, siendo prácticamente exclusiva de dichos países. Puede crecer tanto en forma de levadura como micelas, ocasionando infecciones generalmente asintomáticas, localizadas típicamente en mucosas y tracto respiratorio superior. Presentamos el caso de una paciente inmunodeprimida con diagnóstico de osteomielitis por dicho patógeno.

**Palabras clave:** osteomielitis, linfoma, infección, *Paracoccidioides*.

### ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is a mycotic disease caused by thermo-dismorphic fungi, from *Paracoccidioides* family. Usually endemic from countries such as Brazil, Colombia and another south America countries; its prevalence oscillates depending on the area, being almost exclusive of these countries. It can grow like yeast, also like micelle, causing usually asymptomatic infections at mucosae and upper respiratory tract. We present a case of an immunosuppressed patient, diagnosed of osteomyelitis by this pathogen.

**Keywords:** osteomyelitis, lymphoma, infection, *Paracoccidioides*.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años, procedente de Medellín, Colombia. Residente en España desde hace tres años, sin viajes a su país natal desde entonces. Diagnosticada de Linfoma de células de Hodgkin en 2018, tipo esclerosis nodular. Inmunosupresión severa conocida, secundaria a múltiples líneas de tratamiento quimioterápico recibidas desde el diagnóstico por recaída de la enfermedad.

La paciente acude a la consulta de Hematología por dolor en tobillo izquierdo de 48 horas de evolución, que limitaba la deambulación. Fue derivada a urgencias desde consulta, donde fue dada de alta a domicilio con inmovilización de la extremidad y tratamiento anti-álgico, tras la realización de pruebas complementarias que fueron normales.

A los 3 días consultó nuevamente por dolor intenso en articulación afectada a pesar de analgesia pautada. Se comentó el caso con el Servicio de Traumatología, que solicitó radiografías en carga y resonancia magnética (RMN) del tobillo.

La RMN describía una osteomielitis del peroné distal izquierdo con afectación metafisaria y epifisaria. Rotura de la cortical lateral, con masa asociada de partes blandas, alcanzando el maléolo. Edema reactivo que se extiende hacia la diáfisis. Datos de miositis asociada en la región distal de los músculos peroneos y la región distal del flexor del primer dedo. Tenosinovitis de los peroneos en el nivel inframaleolar (*Imagen 1*).

Ante la sospecha de osteomielitis, y dados los antecedentes de la paciente, se inició el trámite para un ingreso de forma programada, de manera consensuada con Traumatología, para realización de limpieza quirúrgica en dos tiempos.

Se realizó la intervención programada, con extracción de cultivos de la zona afectada, así como muestra de tejido óseo para Anatomía Patológica. La paciente inició tratamiento antibiótico con

Ceftazidima 2g/8h durante 14 días y Linezolid 600mg/12h hasta completar 4 semanas.

Los resultados de todas las muestras microbiológicas fueron negativos. En la muestra enviada a Anatomía patológica se observaba tejido con hemorragia e inflamación necrotizante/abscesificante, compatible con absceso de tejidos blandos.

La paciente es dada de alta a domicilio con curas semanales por parte del servicio de Traumatología, y con el mismo tratamiento antibiótico realizado en el ingreso (Ceftazidima 2g/8h hasta completar 14 días + Linezolid 600mg/12h hasta completar las cuatro semanas) según las recomendaciones del servicio de Infecciosas.

Fig. 1. RMN Tobillo izquierdo



Se cita en la consulta de Hematología para revisión, en espera de ingreso programado para una limpieza en segundo tiempo como se había acordado.

A los diez días de la intervención, antes de la fecha prevista del segundo ingreso, acudió nuevamente al servicio de Urgencias por dolor en la zona afectada, fiebre termometrada en domicilio de hasta 38.5°C y supuración por la zona de la herida quirúrgica. Ingresó a cargo de Traumatología para una limpieza quirúrgica en un segundo tiempo. A la exploración, presentaba dolor a la flexo-extensión del pie izquierdo. Fuerza y sensibilidad conservadas. Herida quirúrgica con supuración blanquecina, y datos activos de infección; edema y calor local. El resto de la exploración física era normal. La analítica presentaba una proteína C reactiva (PCR) de 11.0 mg/dL (Valores normales 0.1-0.5), una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 108 mmHg (Valores normales 0.0-15.0). El resto de los parámetros se encontraban dentro de la normalidad.

Se mantuvo la pauta antibiótica que ya se había pautado para domicilio, dado que aún no había sido finalizada, de manera consensuada con el servicio de Infecciosas: Linezolid 600mg/12h, según las recomendaciones del servicio de Infecciosas, hasta completar las 4 semanas de tratamiento, así como la Ceftriaxona 2g/8h a completar 14 días.

Durante este ingreso, el resultado del cultivo del material quirúrgico fue positivo para *Paracoccidioides brasiliensis*. De manera consensuada con el servicio de Enfermedades infecciosas, se mantiene la antibioterapia por la inmunosupresión basal de la paciente, y se inicia terapia dirigida con Amfotericina B Liposomal 3mg/Kg/24h.

Se observó una mejoría significativa de la zona de la herida con la cobertura antifúngica con Amfotericina B, con la que cumplió 14 días de tratamiento. Una vez completada también la pauta de antibioterapia, fue dada de alta a domicilio, con colocación de PICCO (Terapia de presión negativa con dispositivo portátil) para drenaje por parte de Traumatología, así como curas semanales, y tratamiento antifúngico con Itraconazol 200mg/24h, hasta completar 12 meses.

De esta manera, estamos ante un caso de osteomielitis por *Paracoccidioides brasiliensis* en una paciente gravemente inmunodeprimida, debido a su neoplasia hematológica de base.

## DISCUSIÓN

La paracoccidioidomycosis es una enfermedad micótica causada por hongos termo-dismórficos del género *Paracoccidioides*. Con un crecimiento levaduriforme a 37°C, o como micelas en tejidos mamíferos, se engloban dentro de la familia de *Ajellomycetaceae*<sup>1,2</sup>.

Esta familia engloba otros patógenos conocidos, tales como *Histoplasma capsulatum*. Hasta 2006, *P. brasiliensis* era reconocido como el único microorganismo perteneciente a este género, y a su vez, endémico en América latina<sup>1</sup>. Hoy en día existen dos microorganismos bien reconocidos: *P. brasiliensis* y *P. lutzii*, endémicos en toda la zona de América Central y del Sur<sup>3</sup>.

Actualmente, hasta tres especies están reconocidas (S1, S2, S3). Mientras que las dos primeras especies son típicas en la mayoría de países de América del Sur, la especie S3 se restringe mayormente al territorio de Colombia<sup>4,5</sup>.

La infección por *P. brasiliensis* suele cursar de manera asintomática, aunque se difunde por el organismo tanto por vía linfática como hematológica, ocasionando infecciones normalmente diseminadas. El hongo presenta un aspecto de célula madre, con células inmaduras adheridas a su citoplasma, con aspecto de "rueda de coche".

La presentación unifocal ocurre sólo en un 25% de los pacientes, localizada normalmente a nivel pulmonar<sup>6</sup>. Tos seca, dolor de garganta y otros síntomas respiratorios suelen relacionarse con la Paracoccidioidomycosis respiratoria.

Otros lugares menos frecuentes son los órganos genitales, globos oculares, el hueso o las articulaciones, como es el caso de nuestra paciente<sup>7,8</sup>.

La afectación ósea es más común en varones, entre 30 y 60 años, con profesiones normalmente relacionadas con el ámbito agrario (ganaderos, agricultores, granjeros) y no se ha visto una mayor incidencia en pacientes inmunodeprimidos o con tratamiento quimioterápico activo<sup>9</sup>.

Estudios retrospectivos reportan que existe mayor prevalencia de esta micosis en los pacientes con tumores sólidos, que aquellos con hemopatías malignas. Sin embargo, la evolución clínica y la mortalidad se suele relacionar con un peor pronóstico en el caso de las patologías hematológicas y metastásicas, así como aquellas que se encuentran bajo un tratamiento quimioterápico con alta citotoxicidad<sup>10</sup>.

El tratamiento de estas infecciones varía según la presentación de la enfermedad y el contexto clínico, individualizando a muchos de los pacientes que deben ser tratados. Existe un amplio espectro de tratamientos dirigidos a estas infecciones, especialmente aquellos que reciben quimioterapia o trasplante de médula ósea<sup>11</sup>.

A pesar de estos nuevos tratamientos, la infección fúngica invasiva (IFI) ha aumentado en las últimas décadas, afectando más a pacientes oncohematológicos, suponiendo en la mayoría de los casos la principal causa de muerte para estos pacientes<sup>12</sup>.

Sin embargo, el tratamiento de primera línea estándar que ha demostrado ser más efectivo contra este tipo de infecciones sigue siendo la Amfotericina B deoxicolato (D-Amb), pero debido a su alto precio y toxicidad, ha pasado a un segundo plano, siendo la forma Liposomal (L-Amb) la más utilizada para las infecciones fúngicas, al menos en nuestro país. Otros antifúngicos de amplio espectro, especialmente la familia de los azoles, han demostrado una eficacia al menos similar al de la Amfotericina y una mejor tolerancia<sup>13</sup>.

Varias opciones terapéuticas son válidas en el tratamiento de la paracoccidioidomycosis, especialmente en inmunodeprimidos donde las infecciones oportunistas fúngicas prácticamente conviven con este tipo de pacientes. La elección del tratamiento va a depender del tipo de fármaco, la dosificación, y del tiempo de uso<sup>13</sup>.

El tratamiento dirigido suele ser entre uno y dos años de duración, dada la complejidad de alcanzar la curación debido a la tendencia de los títulos serológicos a elevarse después de largos periodos de tiempo<sup>13</sup>.

Por desgracia, y a pesar de estos nuevos tratamientos, la infección fúngica invasiva ha aumentado en las últimas décadas, especialmente en pacientes hematológicos o neutropénicos, suponiendo en la mayoría de los casos la principal causa de muerte para estos pacientes<sup>13</sup>.

A pesar de que la paciente no ha viajado a su país en los últimos 3 años, se trata de una paciente originaria de un país endémico para esta enfermedad. Es posible que la situación basal de la paciente, debido a su enfermedad hematológica, haya favorecido el crecimiento de este microorganismo, más característico de pacientes inmunodeprimidos.

Actualmente la paciente, tras darnos su consentimiento para la publicación de este artículo, se encuentra asintomática y cumpliendo la

pauta de antifúngico con Itraconazol 200mg/24h, hasta completar 12 meses. Realiza curas semanales de la herida quirúrgica en el servicio de Traumatología, y los reactantes de fase aguda en las analíticas de control se han normalizado. Los cultivos microbiológicos de control han sido negativos y continúa con su tratamiento para el Linfoma de Hodgkin.

#### CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

#### FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

#### ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Franco M et al. Host-parasite relationships in Paracoccidioidomycosis. *J Med Vet Mycol.* 1987 25: 5–18.
2. McEwen JG, Bedoya V, Patino MM, Salazar ME, Restrepo A. Experimental murine Paracoccidioidomycosis induced by the inhalation of conidia. *J Med Vet Mycol.* 1987 25: 165–175.
3. Molina-Morant, D, Sánchez-Montalvá, A, Salvador F, et al. Imported endemic mycoses in Spain: Evolution of hospitalized cases, clinical characteristics and correlation with migratory movements, 1997-2014. *PLoS Negl Trop Dis* 2018.
4. S, Ribolla PM, et al. Genus Paracoccidioides: Species Recognition and Biogeographic Aspects. *PLoS ONE* 2012 7 (5).
5. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:89.
6. Amstalden EM, Xavier R, Kattapuram SV, et al. Paracoccidioidomycosis of bones and joints. A clinical, radiologic, and pathologic study of 9 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:213
7. Doria AS, Taylor GA. Bony involvement in paracoccidioidomycosis. *Pediatr Radiol* 1997; 27:67.
8. Ellane M.I. Amstalden, Ramnick Xavier et al. Paracoccidioidomycosis of bones and joints. *Medicine.* 1996. 75 (4)
9. M. A. Shikanai-Yasuda, Y. M. T. Conceicao et al. Neoplasia and paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2008. (165):303–312
10. Denning, D.W. (1998). Invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases* 26, 781-805
11. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM – 2004 study. *Hematologica* 2006;91:1068-1075
12. Maschmeyer G. New Antifungal agents- treatment standards are beginning to grow old. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* (2002) 49, 239-241.
13. Negro GMB, Pereira CN, Andrade HF, Palacios SA, Vidal MMS, et al. Evaluation of tests for antibody response in the follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. *Journal of Medical Microbiology* 2000;49(1):37-46