

ADIASPIROMICOSIS HUMANA: PRIMER CASO PANAMEÑO

Martin, Marion C. MD, MSc, FAAM;* Fernández, Edgardo MD; Bertoli, Ferruccio MD;*** Pinilla, Eric MD******

*Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá; **Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá; ***Departamento de Patología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid; ****Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid

Resumen

Informamos el caso de un sastre de 41 años hospitalizado con compromiso pulmonar severo, procedente de una vivienda capitalina infestada de ratas. Los análisis de laboratorio eran negativos para *Mycobacterias*. Los estudios microscópicos de esputos revelaron un hongo de células grandes, con paredes birrefringentes.

El material clínico inoculado intraperitonealmente (IP) a ratoncitos de laboratorio produjo lesiones granulomatosas viscerales, en las cuales se logró observar las adiasporas anteriormente descritas. Después de tres meses de observación desaparecieron las adiasporas de los tejidos de los ratoncitos de laboratorio inoculados. Los animales lograron eliminar la infección producida por *Emmonsia crescens*. Ofrecemos algunos comentarios sobre la epidemiología de la adiaspiromicosis y las consideraciones sanitarias pertinentes.

Palabras clave: ratas, pulmonar, hongos, *Emmonsia crescens*, adiasporas.

HUMAN ADIASPIROMICOSIS: FIRST PANAMENIAN CASE

Abstract

A 41-year-old tailor residing in a rat infested building, consulted with a chief complaint of persistent cough and hemoptysis. Chest X-rays revealed a bilateral granulomatous infiltrate. Family history was negative for tuberculosis. Mycological work-up of sputa obtained from the patient was positive for a fungus growth compatible with *Emmonsia crescens*. Animal (laboratory white mice) inoculation studies performed with the mycelial and yeast phases of the fungus produced histopathologic lesions, in which, fungal yeast elements (adiaspores) were clearly visible. Epidemiologic considerations are set forth relating to this disease in Panama incidence, population at risk, and contributing environmental factors.

Key words: rat infested, cough and hemoptysis, fungus, *Emmonsia crescens*, adiaspores.

INTRODUCCIÓN

La adiaspiromicosis es una micosis pulmonar de los roedores y otros pequeños animales salvajes;^{1,2} descubierta en roedores de Arizona en la década de los años 40 cuando Ashburn y Emmons hacían una búsqueda por *Coccidioides immitis*.³ Se ha demostrado que son varios los animales que se encuentran naturalmente infectados, como son: ratas, armadillos, conejos, representantes de la Orden Insectivora, ratoncitos blancos de laboratorio, aves, monos, perros y ganado ovino se infectan fácilmente en el laboratorio.⁴ En cuanto a la distribución geográfica de esta micosis, señalamos que ocurre en casi toda Europa,^{3,5,6,7,8} América del Norte,^{3,9} América Central,¹⁰ América del Sur^{4,11-14} y África.⁴

Una revisión de la literatura pertinente revela que hay aproximadamente 36 casos humanos informados.^{9,11,12,14-16} El primero ocurrió en un campesino francés de 22 años;^{5,6} el segundo se diagnosticó en un campesino hondureño de 19 años;¹⁰ Jellison mencionó 5 casos en Brasil informados en 1963;⁴ Almeida Barbosa informa 16 en 1997;¹¹ otro paciente es un niño de 11 años de edad de Checoslovaquia;⁷ el primer caso

humano panameño es el que damos a conocer en este informe.

La enfermedad tiene como agente etiológico dos especies del género *Emmonsia* (*Chrysosporium*) *E. parva* y *E. crescens*. De éstas, *E. crescens* es la especie de mayor importancia. Esta micosis se presenta como una neumonitis no específica caracterizada por el crecimiento de las esporas, las cuales tienen un diámetro entre 200 y 700 micras para *E. crescens* en el tejido infectado. Las especies de *Emmonsia* habitan en el suelo como saprófitos, y estas tierras contaminadas constituyen la fuente de infección para el hombre y otros animales, los cuales la adquieren al inhalar las esporas producidas por la fase micelial del hongo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El caso que nos ocupa es el de un hombre de 41 años, de profesión sastre y residente en la Ciudad de Panamá. En 1974, se presentó con síntomas gripales de dos semanas de evolución, experimentando por último tos productiva con esputos hemoptoicos. Cursó siempre afebril. Negó contactos con

tuberculosos e historia familiar de dicha enfermedad. El examen físico sólo reveló disminución de los ruidos pulmonares normales en la base pulmonar derecha. Los frotis y cultivos no revelaron *Mycobacterium tuberculosis*. Las radiografías del tórax fueron informadas como infiltrado difuso en el pulmón derecho (Figura 1). La prueba de tuberculina fue negativa.

El diagnóstico de ingreso fue de tuberculosis pulmonar avanzada de actividad indeterminada; debido a la negatividad de los cultivos para bacterias, se cambió el diagnóstico al de enfermedad granulomatosa crónica pulmonar de probable etiología micótica. Estudios posteriores de fisiología pulmonar revelaron enfermedad pulmonar obstructiva.

Estudios Micológicos e Histopatológicos

En junio de 1974 se recibió una muestra de esputos (No. 6072) "con interés en hongos". A las 3 semanas de incubación a temperatura ambiente en medio de Sabouraud se apreció un crecimiento algodonoso, cremoso, de color pardo claro al reverso. El examen microscópico de este cultivo puso en evidencia elementos redondos, grandes, de pared gruesa y refringente, lo cual interpretamos como formas procedentes del paciente (Figura 2). En otra área del mismo cultivo, encontramos elementos miceliales representados por hifas delicadas y finas, con septación regular y microconidias escasas (Figura 3).

Se indujo la transformación del moho a la fase levaduriforme sembrando en el medio de agar infusión con incubación a 37°C durante cuatro semanas y ésta, junto con la fase micelial suspendida en solución salina fisiológica se inoculó a sendos animales de laboratorio en la forma que se detalla a continuación: el 29 de julio de 1974, se inocularon 12 ratones blancos, adultos jóvenes del sexo masculino, por vía intraperitoneal (IP).

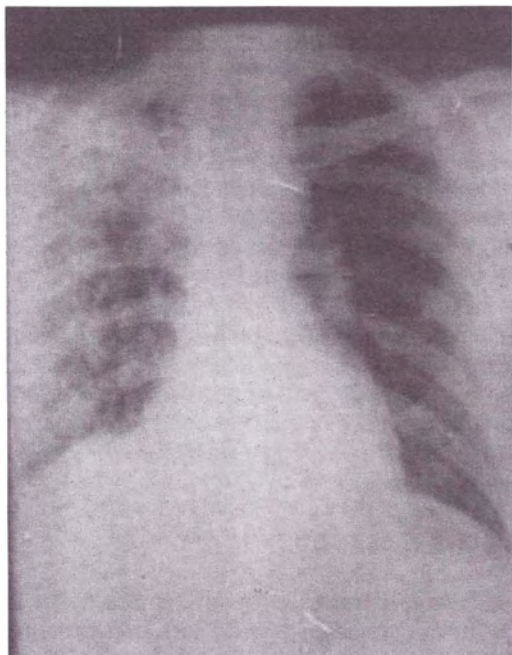


Figura 1. Radiografía del tórax donde se observa infiltrado difuso en el pulmón derecho.

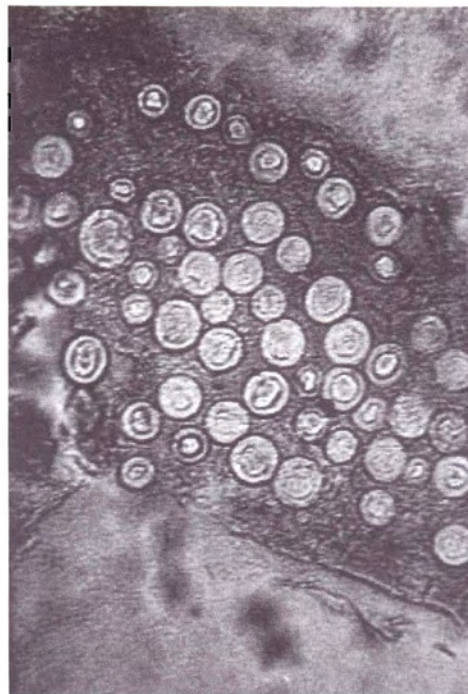


Figura 2. Examen microscópico de la muestra de esputo en cultivo de Sabouraud en donde se muestran elementos redondos y de pared gruesa y refringente.

Seis de los animales se inocularon IP con 0.5 ml de una suspensión de la fase micelial del hongo y 6 se inocularon (IP) con 1.5 ml de una suspensión de la fase levaduriforme del mismo. Las soluciones inyectadas fueron tratadas con antibióticos (estreptomina, cloranfenicol) para eliminar la contaminación bacteriana. Además, se trataron a los animales periódicamente con antibióticos por vía intramuscular. Hubo dos controles.

RESULTADOS

Los animales fueron sacrificados a las 4^a, 5^a, 8^a, 10^a y 12^a semanas post inoculación. A las 4 semanas post inoculación, el examen macroscópico de los pulmones, hígado y bazo de los animales inoculados con ambas fases del hongo presentaban aspecto normal. Los exámenes en fresco (con azul de algodón) hechos de estos órganos no revelaron elementos micóticos. El estudio histopatológico (tinción con hematoxilina y eosina) del hígado reveló infiltración de células plasmáticas, histiocitos y granulocitos (granuloma).

A las 5 semanas post inoculación, no se apreciaron anomalías macroscópicas en los órganos (fase micelial y levaduriforme). Las impresiones hechas del pulmón y teñidas con azul de lactofenol revelaron células esféricas u ovaladas no coloreadas, refringentes, con pared nítida y contenido homogéneo. Llamó la atención que todos los elementos micóticos observados eran más pequeños que aquéllos vistos en el cultivo original (examen directo), el cual se utilizó para fines comparativos. El análisis histopatológico de las secciones de hígado, pulmón y bazo reveló elementos micóticos redondeados de reacción eosinofílica, con pared gruesa multilaminada. También se observaron moderada fibrosis e infiltración de linfocitos y células plasmáticas.

A las ocho semanas, el aspecto macroscópico del bazo, pulmón e hígado era normal para los animales inoculados con las dos fases del hongo. La preparación fresca hecha del hígado reveló estructuras redondeadas, refringentes parecidas a las que se observaron anteriormente. Las impresiones en fresco del pulmón y del bazo fueron negativas para estos elementos fúngicos. La revisión histopatológica del hígado reveló focos de infiltración de células plasmáticas, histiocitos y granulocitos. Dentro de la reacción granulomatosa se apreciaron elementos redondeados que contenían material eosinofílico homogéneo, y que correspondían al hongo (Figura 4).

A las 10 semanas, los animales inoculados tanto con la fase micelial como levaduriforme tenían aspectos normal macroscópicamente. La preparación fresca hecha del hígado (fase micelial) reveló la presencia de los elementos micóticos que nos ocupan; los mismos no se vieron con nitidez en el pulmón, sino que se obtuvo una imagen borrosa. Las preparaciones frescas hechas de los órganos tomados del animal inoculado con la fase levaduriforme del hongo no revelaron los elementos micóticos. Al examen histopatológico, ya se notaba resolución de la lesión, y no se observan casi elementos micóticos reconocibles como tales.

Las autopsias efectuadas a las 12 semanas de los animales inoculados con ambas fases del hongo demostraron órganos de aspecto normal. Las preparaciones frescas hechas de los órganos con ambas fases resultaron negativas para elementos micóticos al examen microscópico con azul de algodón. Al examen histopatológico no se observó reacción granulomatosa ni tampoco elementos micóticos. Hubo resolución completa de las lesiones.

DISCUSIÓN

El paciente que estudiamos presentaba una enfermedad granulomatosa pulmonar de evolución crónica, con hemoptisis, por la cual acudió al centro de salud. Es de notar que el primer caso descrito de adiaspiromicosis humana fue en Francia en 1964,^{5,6} de un campesino de 21 años de edad, con historia de episodios de rinitis y posteriormente crisis asmáticas. El caso de Honduras reportado por Cueva y Little, informado en 1971, fue de un campesino de 19 años de edad que también consultó por episodios de disnea y hemoptisis.¹⁰ Cabe señalar que la gran mayoría de los casos informados ocurren



Figura 3. Se observan elementos miceliales, constituidos por hifas y microconidias.

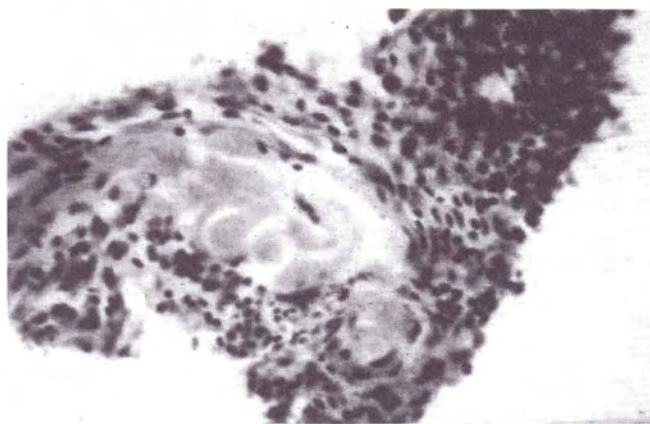


Figura 4. La revisión histopatológica del hígado reveló focos de infiltración de células plasmáticas, histiocitos y granulocitos. Dentro de la reacción granulomatosa se apreciaron elementos redondeados que contenían material eosinofílico homogéneo, y que correspondían al hongo.

en varones, lo cual podría deberse a las actividades que desarrollan en el campo; y presentan con síntomas respiratorios.^{2,9,11,16,17}

Indudablemente, entra la tuberculosis pulmonar avanzada en el diagnóstico diferencial de un paciente que presenta la sintomatología que acabamos de esbozar. En vista de que los cultivos tradicionales bacteriológicos resultaron negativos, se inició la búsqueda de organismos fúngicos, lográndose el aislamiento de *Emmonsia crescens*.

Los animales inoculados experimentalmente con este hongo presentaron cambios histopatológicos que iban de una reacción inflamatoria mínima en la primera semana de la infección hasta una reacción granulomatosa importante y bien caracterizada en la 8ª semana. A las 10 semanas ya observamos resolución de las lesiones histopatológicamente, y a las 12 semanas, dejan de observarse reacciones granulomatosas y elementos micóticos. La evolución de las lesiones en los animales experimentales presenta un paralelo significativo con la enfermedad natural en los animales silvestres; éstos generalmente no reaccionan violentamente a la infección con este hongo, y logran controlarla bien, observándose sólo reacción tisular moderada.^{2,4,18} En el laboratorio, es posible obtener infección de vísceras que no sean el pulmón; en este estudio se observaron los elementos micóticos en hígado y bazo, además de los pulmones.^{2,18}

En 1970 Slais y colaboradores¹⁹ hicieron estudios sistemáticos (necropsias) de los pulmones de humanos en búsqueda de *Emmonsia*. Encontraron las adiasporas en cinco de las necropsias efectuadas. De los cinco pacientes, sólo una (mujer de 36 años) murió de patología pulmonar (fibrosis intersticial). Nosotros no logramos el consentimiento de nuestro paciente para efectuarle biopsia pulmonar, de modo que nos fue imposible comprobar la presencia de adiasporas en el parénquima pulmonar.

Es menester señalar que este paciente era residente del barrio del Maraón, una localidad donde era frecuente que habitaran las ratas y similares juntos con el hombre. Tanto el hombre como el animal adquieren la infección al inhalar las conidias de la fase micelial del hongo. Cada conidia tiene potencial de

desarrollarse hasta una adiaspora dentro del parénquima pulmonar del hospedero infectado; ésta no continúa su desarrollo hasta encontrarse en el suelo o en otro lugar que le permita transformarse en la fase micelial. Esto sucede, aparentemente, cuando muere el hospedero, es ingerido por otro animal y pasa la adiaspora a través del tracto gastrointestinal del cual es expulsada al exterior; o cuando sufre descomposición el cadáver del hospedero y la espora queda directamente liberada al suelo.^{2,10}

Las especies de *Emmonsia* difieren de otros patógenos en que no presentan multiplicación ni diseminación dentro de los órganos del hospedero animal.^{2,12,17-19} Aunque estos hongos no se transmiten directamente de un animal a otro, los animales pueden jugar papel importante en el ciclo vital al dispersarlo a nuevos ambientes y también posiblemente albergarlos cuando las condiciones ambientales externas no resultan favorables para el mantenimiento de *Emmonsia*. Al seguir esta línea de pensamiento, sobresale la abundancia de los ratones en el ambiente del paciente cuya patología informamos, y el posible significado de los mismos en la génesis de este tipo de patología humana. Parece indicado cazar estos mamíferos, sacrificarlos y hacer estudios anatómicos e histopatológicos de sus pulmones para descubrir la infección natural por *Emmonsia* entre ellos.

En vista de la prevalencia de esta micosis entre los animales, y la frecuencia del hongo en los suelos, nos preguntamos si esto no es causa frecuente de mortalidad humana, y si no sería causa frecuente de morbilidad?

Agradecimientos

Agradecemos la asistencia técnica de las licenciadas Markela de Quinzada y Thelma C. de Pardo, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá; La Licenciada Pardo ahora trabaja en el Jackson Memorial Hospital en Miami, Florida.

REFERENCIAS

- Albassan MA, Bhatnagar R, Lillie LE, Roy L. Adiaspiromycosis in striped skunks in Alberta, Canada. *J Wildl Dis* 1986; 22 (1): 13-8.
- Hubalek Z, Zejda J, Svabodova S y Kucera J. Seasonality of rodent adiasporomycosis in a lowland forest. *J Med Vet Mycol* 1993; 31(5): 359-66
- Emmons CV, Ashburn AL. The isolation of *Haplosporangium parvum* N. Sp. and *Coccidioides immitis* from wild rodents. Their relationship to coccidioidomycosis. *Pub Health Rep* 1942; 57(46): 1715-27.
- Jellison W: Adiaspiromycosis in infectious diseases of wild mammals. Iowa: Iowa State University Press, 1970: 321-3.
- Chevrel ML. Polyparasitisme pulmonaire mycosique. Premier cas humain d' adiaspiromycose associée a une aspergillose. *Ann Anat Path Paris* 1964; 9 (3): 463-8.
- Doby-Dubois M. Premier cas humain d' adiaspiromycose par *Emmonsia crescens*, Emmons et Jellison, 1960. *Bull Soc Path Exot* 1964. 57: 240-4.
- Kodousek R. Pulmonary adiaspiromycosis in man caused by *Emmonsia crescens*. *Am J Clin Path* 1971; 56:394-9
- Minami PS, Da Silva Lacaz C. Adiaspiromycose em roedores brasileiros. Registro de um caso em *Akodon arviculoides*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1970; 112 (3): 321-3.
- England DM, Hochholzer L. Adiaspiromycosis: an unusual fungal infection of the lung. Report of 11 cases. *Am J Surg Path* 1993; 17 (9): 876-86
- Cueva JA, Little MD. *Emmonsia crescens* infection (Adiaspiromycosis) in man in Honduras. *Am J Trop Med Hyg* 1971; 20(1): 282-7.
- Almeida Barbosa A, Moreira Lemos AC, Severo LC. Acute pulmonary adiaspiromycosis. Report of three cases and a review of 16 other cases collected from the literature. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14(4): 177-80.
- Echavarría E, Cano EL, Restrepo A. Disseminated adiaspiromycosis in a patient with AIDS. *J Med Vet Mycol* 1993; 31 (1): 91-7.
- Jellison WL, Glesne L y Peterson RS. *Emmonsia*, a fungus, and *Bisnoitia*, a protozoan, reported for South America. *Bol Chileno de Parasit* 1960; 15 (3): 46-7.
- Martins RL, Santos CG, Franca FR, Moraes MA. Human Adiasporomycosis. A report of a case treated with ketoconazole. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30 (6): 507-9.
- Barbas JV, Amato MB, Deheinzeln D. Respiratory failure caused by adiaspiromycosis. *Chest* 1990; 97(5): 1171-5.
- Nuorva K, Pitkanen R, Issakainen J. Pulmonary adiasporomycosis in a 2 – year – old girl. *J Clin Path* 1997; 50(1): 82-5.
- Rippon JW. Adiaspiromycosis. En: Tratado de Micología Médica 3ª ed. 1990. Interamericana McGraw-Hill, México. p: 776-80.
- Slais J. Histopathological changes and the genesis of adiasporomycoma in mice infected intraperitoneally with *Emmonsia crescens* Emmons et Jellison 1960; *Folia Parasit (Prague)* 1976; 23 (4): 373-81.
- Slais J, Dvorak J y Otcenasek M: The morphology of solitary adiaspores of *Emmonsia crescens* from the lung of man. *Folia Parasit (Prague)* 1970;.17: 177-82.