

Aislamiento de *Blastomyces dermatitidis* en líquido pleural

Isolation of *Blastomyces dermatitidis* in pleural fluid.

Obed Márquez-Quiroz

Resumen

ANTECEDENTES: El derrame pleural es la acumulación patológica de líquido entre la pleura visceral y parietal, el síndrome clínico se integra como abolición de fremitos y murmullo vesicular, además de matidez a la percusión. Sus causas son variables, pero es muy útil el análisis de las características macro y microscópicas del derrame que orienta hacia el diagnóstico. El tratamiento varía desde conservador, toracocentesis, toracostomía cerrada y el manejo quirúrgico con lavado y decorticación, todo lo anterior dependiente de la causa y severidad del cuadro. En cuanto al origen infeccioso, los patógenos fúngicos son raros.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 49 años en quien se aisló el hongo *Blastomyces dermatitidis*.

CONCLUSIONES: La infección por *Blastomyces dermatitidis* puede ocurrir en cualquier persona, pero es más severa en sujetos inmunodeprimidos; puede afectar prácticamente cualquier órgano; son más severas las infecciones pulmonares y del sistema nervioso central; el tratamiento de las formas leves a moderadas es con itraconazol, en las formas moderadas a severas se prefieren las formulaciones liposomales de anfotericina B.

PALABRAS CLAVE: Derrame pleural; *Blastomyces dermatitidis*; anfotericina.

Abstract

BACKGROUND: Pleural effusion is the pathological accumulation of fluid between the visceral and parietal pleura, the clinical syndrome is integrated as the abolition of freckles and vesicular murmur, in addition to percussion dullness. Its causes are variable but the analysis of the macro and microscopic characteristics of the spill is very useful to orient us towards the diagnosis. The treatment varies from conservative, toracocentesis, closed thoracostomy and surgical management with washing and decortication, all of the above depending on the etiology and severity of the condition. As for the infectious etiology, fungal pathogens are rare.

CLINICAL CASE: A 49-year-old male patient in who fungus *Blastomyces dermatitidis* was isolated.

CONCLUSIONS: Infection by *Blastomyces dermatitidis* can occur in any person but it is more severe in immunocompromised, being able to affect virtually any organ being more severe pulmonary infections and at the level of the central nervous system; the treatment of mild to moderate forms is with itraconazole, in moderate to severe forms the liposomal formulations of amphotericin B are preferred.

KEYWORDS: Pleural effusion; *Blastomyces dermatitidis*; Amphotericin.

Hospital Regional de Alta Especialidad
Dr. Juan Graham Casasús, Villahermosa,
Tabasco, México.

Recibido: 15 de diciembre 2019

Aceptado: 16 de junio 2020

Correspondencia

Obed Márquez-Quiroz
oamq_22@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Márquez-Quiroz O. Aislamiento de *Blastomyces dermatitidis* en líquido pleural. Med Int Méx. 2021; 37 (6): 1080-1086.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 49 años, de ocupación campesino, sin antecedentes hereditarios de relevancia, mencionó convivencia con aves de corral, se calculó un índice tabáquico de un paquete/año y un índice de exposición a biomasa de 80 horas/año, además, trabajó en minas de carbón durante 4 años. Inició su padecimiento dos semanas previas con dolor punzante en el hemitórax derecho que se incrementaba con la inspiración profunda, con intensidad 6/10 en la escala visual análoga, además de disnea mMrc 2 y pérdida ponderal de 2 kg, se había mantenido afebril. Al momento de su ingreso al área de urgencias los signos vitales eran los siguientes: frecuencia cardíaca 100/minuto, frecuencia respiratoria 24/minuto, temperatura 36.3°, presión arterial 90/60 mmHg. Los hallazgos relevantes a la exploración física fueron abolición de las vibraciones vocales y abolición del murmullo vesicular en el hemitórax derecho, así como matidez a la percusión en esa misma zona; el resto del examen físico fue normal. Los estudios de laboratorio fueron normales incluido el hemograma completo, las pruebas de función renal y hepática, electrolitos séricos, tiempos de coagulación y gasometría arterial (**Cuadros 1 a 3**). En el servicio de urgencias se realizaron radiografía y tomografía de tórax (**Figura 1**) en los que se documentó derrame pleural derecho del 100%, aunque en la tomografía se apreciaron dos zonas de consolidación de aspecto nodular; posterior a los estudios se colocó una sonda endopleural y se tomó radiografía de control a las 72 horas en la que se observó disminución significativa del derrame, pero aún persistía en un 30% (**Figura 2**); se retiró la sonda endopleural y el derrame pleural residual se drenó con toracentesis. Posteriormente fue ingresado a piso de medicina interna, donde se enviaron muestras de expectoración para tinciones, cultivo y pruebas de ácidos nucleicos para tuberculosis, siendo todos estos estudios negativos; también se le

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

Prueba	Resultado
Hemoglobina	13.6 g/dL
Hto	36.8%
Leucocitos	10,400/mm ³
Segmentados	64.4%
Plaquetas	372,000/mm ³
Glucosa	102 mg/dL
BUN	16.7 mg/dL
Creatinina	0.72 mg/dL
Urea	35 mg/dL
Na	140 mmol/L
K	4.36 mmol/L
Cloro	103 mmol/L
TP	13.30 s
INR	1.13 s
TTP	26.60 s

Cuadro 2. Pruebas de funcionamiento hepático

Prueba	Resultado
Bilirrubina total	0.5 mg/dL
Bilirrubina directa	0.2 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0.3 mg/dL
Proteínas totales	6.83 g/dL
Albumina sérica	3.5 g/dL
Globulinas	3.3 mg/dL
Relación A/G	1.1
ALT	14.0 U/L
AST	14.0 U/L
FA	143.0 U/L
DHL	256 U/L

realizaron marcadores tumorales y pruebas de ELISA para VIH 1 y 2, que fueron negativas (**Cuadro 4**). Se enviaron muestras de líquido pleural para análisis citológico y citoquímico (**Cuadro 1**), tinción de Gram, KOH, Ziehl-Neelsen y cultivo, así como tinción de Papanicolaou; en

Cuadro 3. Gasometría arterial

Ph	7.45
PaO ₂	74 mmHg
PaCO ₂	24 mmHg
HCO ₃	22.10 mmol/L
SaO ₂	95.45%
Lactato	1.20
FiO ₂	21%



Figura 1. TAC con derrame pleural derecho, con zonas de consolidación de afecto nodular también derechos.

ese momento no contábamos con ADA en el hospital y el paciente no contaba con el recurso económico para realizarlo de manera particular. Se obtuvieron los siguientes resultados: *Citológico*: líquido pleural de aspecto hemático y turbio, coagulación positiva, leucocitos 1500/mm³, polimorfonucleares 10%, mononucleares 90%, eritrocitos 22,200/mm³. *Citoquímico*: glucosa 84 mg/dL, pH 7.60, proteínas 277 mg/dL, DHL 1251. La relación DHL en líquido pleural/DHL sérica fue de 4.8 y la deshidrogenasa láctica del líquido pleural fue 2/3 superior a la sérica, por lo anterior se consideró exudado de acuerdo con los criterios de Light. Las tinciones de Gram y de Ziehl-Neelsen fueron negativas; la tinción de Papanicolaou fue negativa a neoplasia; el cultivo de líquido pleural reportó crecimiento de *Blas-*



Figura 2. Telerradiografía de tórax con sonda de drenaje pleural con disminución del derrame pleural, pero aún con persistencia del 30%.

Cuadro 4. Estudios de laboratorio

CA 125	73.00 UI/mL
ACE	0.59 ng/mL
ELISA para VIH	No reactivo
HIV Ab	0.223 URL
HIV Ag	0.231 URL
Xpert MTB/ RIF	Negativo

tomyces dermatitidis. Durante su hospitalización recibió tratamiento antibiótico empírico contra derrame paraneumónico durante siete días y, al contar con el resultado del cultivo, se agregó terapia antifúngica con fluconazol, se egresó con tratamiento médico y se le dio seguimiento a la consulta externa de medicina interna.

DISCUSIÓN

El derrame pleural es la acumulación patológica de líquido pleural (el volumen normal de este líquido varía entre 0.1 y 0.2 mL/kg) y puede

ser causado por diversos mecanismos: incremento de la permeabilidad de la membrana pleural, incremento de la presión negativa intrapleural, disminución de la presión oncótica de la circulación microvascular, obstrucción del flujo linfático, movimiento de líquido del peritoneo al espacio pleural y separación de las superficies pleurales.¹ El paciente del caso comunicado acudió al área de urgencias por dolor y disnea, encontrándose a la exploración física un síndrome franco de derrame pleural, observándose el derrame en los estudios de imagen. El cuadro clínico de un paciente con derrame pleural puede variar, desde permanecer asintomático a manifestaciones como tos, disnea y dolor torácico de tipo pleurítico, la sensibilidad y especificidad de los diferentes hallazgos al examen físico son las siguientes: expansión torácica asimétrica: 74 y 91% de sensibilidad y especificidad, respectivamente, disminución de las vibraciones vocales: 82 y 86%; la disminución de las vibraciones vocales tiene sensibilidad del 42 al 88% y especificidad del 83 al 90% y la matidez a la percusión tiene sensibilidad del 30 al 90% y especificidad del 81 al 98%.¹

Por lo general las proyecciones radiográficas posteroanterior y lateral confirman la existencia de líquido en el espacio pleural; sin embargo, si se requiere una evaluación más extensa debe recurrirse a la ecografía, tomografía o ambas.²

Los derrames pleurales se clasifican en exudados y trasudados de acuerdo con la concentración de proteínas, que es más alta en los primeros; sin embargo, los exudados y los trasudados tienen causas diferentes. Los derrames de tipo trasudado, por lo general, se observan en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, hipoalbuminemia, urino-tórax, síndrome de Meigs y diálisis peritoneal. En contraste, los derrames de tipo exudado son causados por procesos infecciosos e inflamatorios,³ son causas muy comunes malignidad,

derrame paraneumónico y tuberculosis; otras causas menos frecuentes son tromboembolia pulmonar, artritis reumatoide, asbestosis, pancreatitis e infarto agudo de miocardio y, entre las causas poco frecuentes, están el síndrome de uñas amarillas, el consumo de fármacos (metotrexato, amiodarona, nitrofurantoína y beta-bloqueadores) e infecciones fúngicas.⁴ Por lo general, los trasudados son bilaterales y los exudados unilaterales.

La toracocentesis es un método útil que se realiza con fines diagnósticos y terapéuticos, es una herramienta importante para el abordaje diagnóstico del derrame pleural; permite mejorar la mecánica ventilatoria en caso de derrames masivos y obtener líquido pleural para su estudio macro y microscópico.² El aspecto normal del líquido es claro, su concentración proteica varía entre 1 y 1.5 g/L, contiene alrededor de 1500 células/mm³ con predominio de monocitos y no debe haber eritrocitos.²

Es importante tener las características macroscópicas, color, olor y apariencia ya que pueden orientar hacia el diagnóstico; por ejemplo, el derrame de aspecto hemático puede deberse a neoplasia, traumatismo, tuberculosis o neumonía; si es turbio a pleuritis; si el líquido tiene coloración y es de aspecto lechoso blanquecino se considera derrame quiloso; el olor pútrido sugiere existencia de microorganismos anaerobios; si hay partículas de comida debe considerarse ruptura esofágica; la ruptura hacia la pleura de un absceso hepático amebiano da al líquido pleural un aspecto de salsa de anchoas y, si el líquido es francamente purulento, se trata de un empiema. En cuanto a la celularidad, por lo general, los trasudados tienen menos de 1000 leucocitos/mm³ y, a groso modo, podemos decir que cuando el líquido tiene entre 5000 y 10,000 leucocitos/mm³ se asocia con exudados, entre 10,000 y 50,000/mm³ se asocia con derrame paraneumónico y mayor a 50,000 con



Figura 3. Telerradiografía de tórax, ya sin sonda de drenaje pleural y en la que se observa persistencia del derrame.

empiema. En cuanto al predominio celular, los derrames neutrofilicos se observan en el derrame paraneumónico, en la tuberculosis, en la tromboembolia pulmonar y en la asbestosis; cuando el líquido tiene predominio de mononucleares > 50% suele pensarse en tuberculosis; pero también pueden encontrarse en enfermedades malignas, linfoma, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide, quilotórax, uremia, sarcoidosis y en el síndrome de las uñas amarillas. Los líquidos pleurales con eosinófilos > 10% se asocian a síndrome de Churg y Strauss, linfoma, infarto pulmonar y malignidad.⁵

Los criterios de Light descritos en 1972 son una herramienta útil para diferenciar exudados de trasudados,² los criterios son: relación proteínas en el líquido pleural/proteínas séricas > 0.5, relación deshidrogenasa láctica del líquido pleural/deshidrogenasa láctica sérica > 0.6 y deshidrogenasa láctica del líquido pleural 2/3 del límite superior normal del suero; el cumplimiento de uno solo de los criterios tiene sensibilidad del 98% y especificidad del 74% para confirmar exudado.⁵

Las concentraciones de glucosa en el líquido pleural menor al 50% de la plasmática y un pH inferior a 7.2 se asocian con empiema, neoplasias y tuberculosis.^{6,7} Existen pruebas adicionales para situaciones específicas, como la amilasa salival en líquido pleural, un valor mayor de 500 U/L tiene valor diagnóstico de ruptura esofágica;⁸ también puede usarse la prueba de azul de metileno. La adenosín desaminasa tiene sensibilidad del 90 al 100% y especificidad del 85 al 95% para el diagnóstico de tuberculosis pleural.⁹

En caso de que se documente derrame paraneumónico, el tratamiento es con toracocentesis evacuadora y antibióticos, en caso de derrame complicado, empiema o ambos es necesario el uso de toracotomía cerrada; sin embargo, si el derrame está multiloculado requerirá lavado y decorticación.²

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimórfico que crece a temperatura ambiente como levadura en los tejidos y a 35 a 37°C en el laboratorio. La fase de moho se observa en el laboratorio a 25°C con colonias de crecimiento lento que adquieren una coloración marrón claro. Las levaduras miden 8 a 20 micras y se caracterizan por una pared celular gruesa y retráctil, así como una base amplia de gemación en la que la célula hija es más grande que la madre. El mecanismo primario de infección es la inhalación directa de las conidias, aunque también puede ocurrir por inoculación directa mediante traumatismo. Las conidias son fagocitadas por macrófagos y neutrófilos, escapan a la respuesta inmunitaria innata al pasar a la forma de levadura. La respuesta neutrofilica inicial y la inmunidad mediada por células subsecuente se manifiestan como un tejido piogranulomatoso en los pulmones, la piel y otros órganos. Posterior a la conversión a levadura, el microorganismo se disemina rápidamente a muchos órganos por vía hematogena. La inmunidad celular es importante para el control de esta enfermedad.¹⁰



Figura 4.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables, desde un cuadro leve, asintomático de curso subclínico, hasta enfermedad diseminada y grave y, menos comúnmente, infección pulmonar fulminante con síndrome de dificultad respiratoria. La enfermedad pulmonar es la más común y los síntomas aparecen en 2 a 6 semanas. La enfermedad diseminada extrapulmonar puede afectar prácticamente cualquier órgano, pero más frecuentemente a la piel, el hueso, las articulaciones, el aparato genitourinario y, con menos frecuencia, el sistema nervioso central; se han reportado infecciones en los ojos, las glándulas endocrinas, la laringe, la mama, el útero y el peritoneo.¹¹ El derrame pleural secundario a infección por *Blastomyces dermatitidis* es una manifestación inusual de la enfermedad¹⁰ y existen pocos casos reportados.

El diagnóstico definitivo se establece mediante cultivo o visualización directa del microorganismo en piezas de histopatología.^{12,13} También están disponibles pruebas serológicas, antígeno urinario y reacción en cadena de polimerasa. Las pruebas serológicas consisten en fijación de anticuerpos, inmunodifusión y análisis inmunoenzimático, el EIA usando antígeno BAD-1 tiene sensibilidad del 88% y especificidad del 99% y tiene una reacción cruzada con *H. capsulatum* del 6%. En cuanto al antígeno urinario se ha reportado sensibilidad del 93% pero baja especificidad. La reacción en cadena de polimerasa tiene sensibilidad y especificidad del 100% con aislamientos de cultivo y del 86 y 99%, respectivamente, usando especímenes clínicos.¹⁴⁻¹⁷

El tratamiento de elección de la blastomycosis pulmonar o diseminada es itraconazol, 200 mg tres veces al día y, posteriormente, 200 mg dos veces al día, una alternativa es fluconazol de 400 a 800 mg al día, se requieren 6 a 12 meses de tratamiento.^{18,19,20} En los casos de blastomycosis moderadamente severa a severa, el tratamiento de elección es anfotericina B formulación lipídica 3 a 5 mg/kg (en caso de que esta formulación no esté disponible, puede administrarse anfotericina B deoxicolato 0.7 a 1.0 mg/kg al día) durante una a dos semanas hasta que ocurra la respuesta clínica; posteriormente continuar con itraconazol 200 mg tres veces al día durante 3 días y, posteriormente, 200 mg dos veces al día, se requieren 12 meses de tratamiento; una alternativa para pacientes que no toleran el itraconazol es el voriconazol a dosis de 400 mg dos veces al día el primer día y posteriormente 200 mg dos veces al día.¹⁰

REFERENCIAS

1. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. *Am Fam Physician* 2014; 90 (2): 99-104.
2. Toro-Rendón LG. Derrame pleural. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 11-26.

3. Karkhanis V. Pleural effusion: diagnosis, treatment and management. *Open Access Emergency Medicine* 2012; (4): 31-52.
4. Hooper C. Investigation of unilateral pleural effusion in adults. *British Thoracic Society of pleural diseases guideline 2010* ;65 2:4-17.
5. Karkhanis V. Pleural effusion: diagnosis, treatment and management. *Open Access Emerg Med* 2012; 4: 31-52. doi: 10.2147/OAEM.S29942.
6. Light RW, Ball WC, Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225: 257-260.
7. Good JT Jr, Taryle DA, Maulitz RM, Kaplan RL, Sahn SA. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980; 78: 55-59. doi: 10.1378/chest.78.1.55.
8. Villena V, Perez V, Pozo F, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas J, et al. Amylase levels in pleural effusions: a consecutive unselected series of 841 patients. *Chest* 2002; 121: 470-474. doi: 10.1378/chest.121.2.470.
9. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 374-381. doi: 10.1258/000456303766477011.
10. Yan L, Rohra P, Cheng L, Gattuso P. Pleural effusion in pulmonary and extrapulmonary blastomycosis. *Acta Cytol* 2020; 64 (3): 241-247. doi: 10.1159/000500973.
11. Castillo C, Kauffman A, Micell M. Blastomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30 (1): 247-64. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.002.
12. Martynowicz MA, Prakash UB. Pulmonary blastomycosis: an appraisal of diagnostic techniques. *Chest* 2002; 121: 768-73. doi: 10.1378/chest.121.3.768.
13. Arenó JP, Campbell GD Jr, George RB. Diagnosis of blastomycosis. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 252-62.
14. Connolly P, Hage CA, Bariola JR, et al. Blastomycosis dermatitidis antigen detection by quantitative enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 53-6. doi: 10.1128/CVI.05248-11.
15. Richer SM, Smedema ML, Durkin MM, Brandhorst TT, et al. Development of a highly sensitive and specific blastomycosis antibody enzyme immunoassay using *Blastomyces dermatitidis* surface protein BAD-1. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 143-6. doi: 10.1128/CVI.00597-13.
16. Babady NE, Buckwalter SP, Hall L, Le Febre KM, et al. Detection of *Blastomyces dermatitidis* and *Histoplasma capsulatum* from culture isolates and clinical specimens by use of real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3204-8. doi: 10.1128/JCM.00673-11.
17. Sidamonidze K, Peck MK, Perez M, Baumgardner D, et al. Real-time PCR assay for identification of *Blastomyces dermatitidis* in culture and in tissue. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1783-6. <https://dx.doi.org/10.1128%2FJCM.00310-12>.
18. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, Bradsher RW, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1801-12. <https://doi.org/10.1086/588300>.
19. Dismukes WE, Bradsher RW, Cloud GC, Kauffman CA, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992; 93: 489-97. doi: 10.1016/0002-9343(92)90575-v.
20. Pappas PG, Bradsher RW, Chapman SW, et al. Kauffman CA, et al. Treatment of blastomycosis with fluconazole: a pilot study. *Clin Infect Dis* 1995;20:267-71. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.2.267>.