

Paracoccidioidomycosis

A propósito de un caso

Karina P. Basterreix¹, María de los Ángeles Michelena², María Victoria Garritano², Gabriela Arena², Roxana Maradeo², Eleonora Alves¹ y Ana María Chiavassa³

RESUMEN

La paracoccidioidomycosis es una enfermedad sistémica causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*. Es una micosis profunda, granulomatosa crónica o subaguda, que excepcionalmente tiene evolución aguda. Se adquiere por inhalación y puede localizarse en el aparato respiratorio o diseminarse a la mucosa buconasofaríngea, el sistema reticuloendotelial, la piel, los huesos o las vísceras. Presentamos un paciente con lesiones mucosas granulomatosas. Se arriba al diagnóstico de paracoccidioidomycosis y se instala tratamiento con itraconazol oral.

Palabras clave: micosis profundas, paracoccidioidomycosis, *Paracoccidioides brasiliensis*

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis: case report

Paracoccidioidomycosis is a systemic disease caused by dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. It is a deep, chronic granulomatous or subacute mycosis. Acute evolution is exceptional. It is acquired by inhalation and may be located in the respiratory tract or spread to oral mucosa, reticuloendothelial system, skin, bones or viscera. A male patient with granulomatous lesions on oral mucosa is reported. Paracoccidioidomycosis diagnosis is made and treatment with oral itraconazole is installed.

Key words: deep mycoses, paracoccidioidomycosis, *Paracoccidioides brasiliensis*

► INTRODUCCIÓN

La **paracoccidioidomycosis** es una enfermedad micótica sistémica causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*. También denominada enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida o blastomycosis sudamericana, es una micosis profunda, granulomatosa crónica o subaguda, que excepcionalmente tiene evolución aguda. Se adquiere por inhalación y puede localizarse en el aparato respiratorio o diseminarse a la mucosa buconasofaríngea, el sistema reticuloendotelial, la piel, los huesos o las vísceras¹.

La mayoría de los casos son subclínicos y dentro de su evolución pueden causar incluso la muerte². Dentro de las

causales de muerte se encuentra la asociación con otras patologías como el VIH/SIDA y la tuberculosis cutánea TBC.

La enfermedad está geográficamente restringida a América Latina, ya que no se han detectado casos autóctonos en otras partes del mundo.

El diagnóstico definitivo se establece mediante su cultivo en medio agar dextrosa Sabouraud y biopsia de la lesión.

El tratamiento estándar consiste en la administración de itraconazol y en las formas sistémicas, anfotericina B³.

El motivo de esta presentación es mostrar el abordaje dermatológico de un paciente con lesión localizada en un contexto de enfermedad sistémica.

¹ Médica concurrente

² Médica de planta

³ Médica Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología Hospital Interzonal General de Agudos "General San Martín". La Plata, Buenos Aires, Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: kari18629@hotmail.com

Recibido: 4-12-2015.

Aceptado para publicación: 9-5-2016.

► **CASO CLÍNICO**

Paciente masculino, de 53 años de edad, oriundo de Pergamino, taxista, que consultó al Servicio de Dermatología del H.I.G.A. "General José de San Martín" de La Plata, derivado del Servicio de Otorrinolaringología, por una lesión en mucosa oral de cuatro meses de evolución, aparentemente originada por la quemadura de un cigarrillo.

Antecedentes personales: tabaquista de noventa cigarrillos diarios desde los 18 años.

Al **examen físico** presentaba severa tumefacción labial con áreas papilomatosas rezumantes cubiertas por costras melicéricas y petequias. Mucosa yugal y piso de lengua de aspecto cerebriforme, granulomatoso. Adenopatías subangulomaxilares bilaterales (Figs. 1 y 2).

Se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: micosis profundas, leishmaniasis, papilomatosis oral florida, sífilis, granuloma centrofacial, tuberculosis, carcinoma epidermoide, por lo que se solicitaron los siguientes estudios complementarios:

Laboratorio de rutina: ERS 65 mm en la 1° hora, PCR elevada, serologías: VDRL no reactiva, VIH negativo. **Radiografía de tórax:** infiltrado basal y parahiliar derecho con tendencia a la consolidación. Se realizó biopsia de piel enviándose muestras para estudio histopatológico, micológico y bacteriológico.

El **estudio histopatológico** de biopsia cutánea (Protocolo: 4753/12) informó: hiperqueratosis, acantosis, papilomatosis, reacción inflamatoria activa con presencia de histiocitos y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño. PAS y Grocott, negativas para gérmenes específicos (Fig. 3).

Estudio micológico: (examen directo) levaduras redondas con múltiples brotes, en "rueda de timón" (Fig. 4). El cultivo en agar Sabouraud a 25°C al décimo día de incubación mostraba macroscópicamente colonias blanquecinas de aspecto levaduriforme, tornándose con el transcurso de los

días pardoamarillentas, de aspecto velloso y a la microscopía, micelios finos, tabicados con abundantes artroconidios. Se informó *Paracoccidioides brasiliensis*.

Se inició **tratamiento** con itraconazol 200 mg/día por 6 meses.

Evolución: desaparición de las lesiones mucocutáneas y mejoría del compromiso pulmonar a las 16 semanas de iniciado el tratamiento (Fig. 5).

► **COMENTARIO**

La **paracoccidioidomicosis** (PCM) es una micosis profunda, granulomatosa crónica o subaguda, que excepcionalmente tiene evolución aguda, causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*¹.

La PCM es endémica de las áreas rurales tropicales y subtropicales de América del Sur y Central, desde México a la Argentina, con excepción de Chile, Surinam, Guayanas y Nicaragua⁴. En nuestro país el área endémica comprende las provincias de Santa Fe, Chaco, Formosa, Entre Ríos, Corrientes y Misiones (Noreste) y Salta (Noroeste). La mayor incidencia se puede observar en áreas rurales con mayor densidad de población relacionada con las plantaciones de café, té, tabaco, yerba mate, mandioca y algodón.

La micosis afecta a individuos de cualquier edad, raza y sexo, con franco predominio en hombres (relación hombre-mujer de 9:1) entre 30 a 50 años de edad, dedicados a labores del campo⁵.

Se consideran factores predisponentes la depresión del sistema inmunitario, la desnutrición y procesos hormonales o fisiológicos. Suele asociarse con alcoholismo, tabaquismo y en pacientes con SIDA puede ser la primera manifestación de inmunodepresión⁶.

El **agente causal** es el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*, perteneciente a la familia *Monilaceae*, clase *Hyphomycetes* y subphylum *Deuteromycotina*. En el ambiente, el hongo produce micelios con conidios, que quizá



Figs. 1-2: Tumefacción labial con áreas papilomatosas rezumantes cubiertas por costras melicéricas y petequias. Mucosa yugal y piso de lengua de aspecto cerebriforme, granulomatoso.

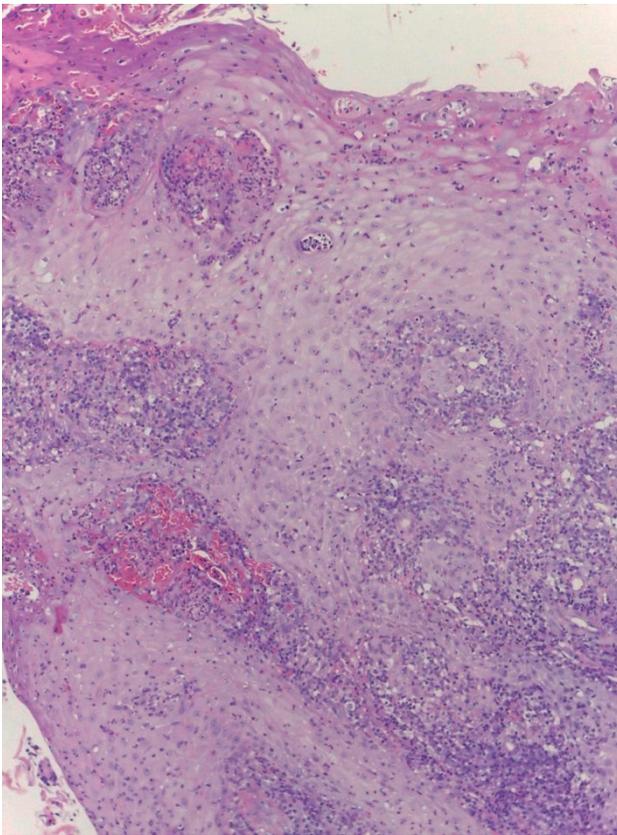


Fig. 3: (HE 40x) Hiperqueratosis, acantosis, papilomatosis, reacción inflamatoria activa con presencia de histiocitos y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño.

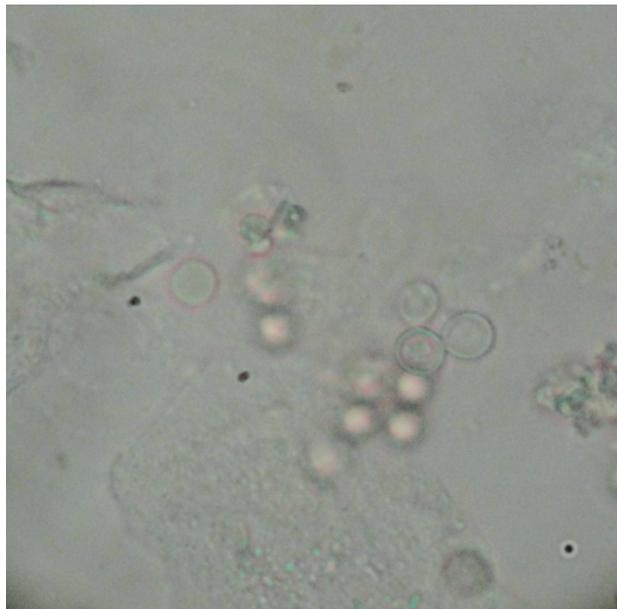


Fig. 4: (Examen directo) Levaduras redondas con múltiples brotes, en "rueda de timón".



Fig. 5: Desaparición de las lesiones mucocutáneas a las 16 semanas de iniciado el tratamiento.

funcionan como propagadores, y se inhalan hacia los pulmones, donde se transforman en la forma patógena (levaduriforme)⁷.

Se presenta como paracoccidiomicosis infección y paracoccidiomicosis enfermedad (formas clínicas: aguda-subaguda; crónica, unifocal, multifocal y residual o secular)¹. Los pacientes inmunocompetentes manifiestan formas regresivas: infección subclínica o primaria pulmonar. Cuando es adquirida por individuos con depresión de la inmunidad mediada por células, siendo la modificación de esta condición de un enorme valor pronóstico, se dan formas clínico-inmunológicas polares, con una amplia gama de formas intermedias².

Todas las formas clínicas pueden ser tipo infanto-juvenil o tipo adulto. La forma clínica más frecuente es la crónica multifocal con afectación pulmonar y mucocutánea⁸.

Los pacientes adquieren la infección a la edad de 10 a 20 años y entre los 30 y 50 años aparecen las manifestaciones clínicas por reactivación de algún foco latente. El periodo de incubación varía desde semanas hasta 60 años.

Cuando la evolución es subaguda, se observa deterioro rápido del estado general y muerte, aunque algunos casos se hacen crónicos. Las formas generalizada y tegumentaria primitiva son excepcionales. En los niños predomina la forma diseminada; la localización en mucosas y pulmones es rara.

La afección pulmonar ocurre en 51 a 100% de los pacientes, con infiltrados moteados bilaterales y adenopatías parahiliares⁹. En la forma progresiva suelen afectarse los lóbulos inferiores y en las etapas tardías se produce fibrosis intersticial. Los síntomas son inespecíficos: tos productiva, disnea, hemoptisis, fiebre y síndrome de repercusión general.

La **cavidad oral** se afecta en 51% de los casos y puede aparecer sin manifestaciones pulmonares, con aumento de volumen, deformación, nódulos y úlceras que se agrupan

para formar placas con tejido de granulación, lo que constituye la llamada estomatitis moriforme. Las lesiones gingivales se observan en 52 a 76%, linguales en 71% y labiales en 62% de los casos. Los dientes se aflojan y algunos se pierden; la masticación y deglución son dolorosas, lo que resulta en desnutrición y trismus. Las lesiones centofaciales producen aumento de volumen, lo que se denomina "boca de tapir"^{1,2}.

En la piel peribucal y perinasal pueden observarse lesiones nodulares, ulceradas, vegetantes o verrugosas, de evolución lenta y asintomática. Es rara la afección de los ojos. Cuando hay afección ganglionar ocurre aumento de volumen, induración, dolor o fluctuación y formación de fistulas en las regiones cervical, axilar, inguinal y supraclavicular³.

Puede afectarse el esófago, el estómago, el páncreas, los huesos y las articulaciones; cuando se afectan las glándulas suprarrenales, los pacientes manifiestan el síndrome de Addison, con astenia, adinamia, hipotensión y cambios pigmentarios. En los huesos puede haber mielopatía infiltrativa con formación de granulomas. La afección del sistema nervioso central se manifiesta por epilepsia.

Las principales manifestaciones en niños son: linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, abdominales, cutáneas y fiebre, anemia, eosinofilia e hipoalbuminemia. En 35.7% ocurre desnutrición moderada a grave. La afección de los huesos es frecuente, con lesiones líticas.

Usualmente la presentación clínica en pacientes VIH/SIDA suele ser una forma atípica con características de enfermedad aguda, subaguda y crónica y es el *gold standard* para el diagnóstico el examen micológico directo. Suelen cursar con fiebre prolongada, pérdida de peso, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y manifestaciones cutáneas. Se puede manifestar como una enfermedad oportunista. Estos pacientes quedan protegidos si reciben profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) para *Pneumocystis jiroveci*. El diagnóstico se realiza mediante la detección del hongo en el examen directo y cultivo de las lesiones cutáneas, de los ganglios, esputo, sangre, líquido cefalorraquídeo y muestra de médula ósea. Los anticuerpos para *Paracoccidioides brasiliensis* ocasionalmente son detectados, por lo que la serología negativa no descarta la enfermedad. Debido a que la mortalidad es elevada, el pronóstico puede mejorarse ante un tratamiento precoz y agresivo con anfotericina B y posteriormente, tratamiento supresivo con TMP/SMX por largos períodos. En 10% de los casos la micosis se asocia con tuberculosis, cáncer y enfermedad obstructiva crónica¹⁰. Estos pacientes evolucionan más rápido a cuadros graves, las recaídas son más frecuentes y tienen mayor tasa de mortalidad. Algunos autores sugieren considerar la PCM en América Latina como enfermedad marcador de VIH/SIDA¹¹.

Diagnóstico (micológico): se realiza el examen directo en esputo, exudado o tejidos triturados y se tiñen con hidróxido de potasio, lugol o negro de clorazol. Los hallazgos microscópicos incluyen levaduras esféricas u ovals de doble pared, de 30 a 60 μ de diámetro, con gemación múltiple. Las blastosporas miden de 2 a 20 μ de diámetro y pueden formar cadenas de 4 a 12 esporas, o agruparse alrededor

de las de mayor tamaño y formar una imagen en "rueda de timón" u "orejas de ratón". Pueden hacerse frotis y teñirse con Giemsa o Wright.

Se ha utilizado la inhibición de inmunoensayo enzimático con moléculas de 43 y 70 kDa en lavado bronquial, y citología exfoliativa de lesiones orales. También se ha utilizado el blanco de calcoflúor para estudios de fluorescencia en ratones infectados.

Los cultivos se realizan en medio Sabouraud con antibióticos o en gelosa-chocolate a 25 °C; el extracto de levadura mejora los resultados, aunque el crecimiento es lento (uno a tres meses). Al principio, las colonias son glabras y blanco-amarillentas, después se pliegan y se hacen aterciopeladas, de color rosado, beige o ligeramente marrón, con el reverso marrón-amarillento. La fase levaduriforme se logra en gelosa-chocolate, agar-sangre o agar-cerebrocorazón adicionados con tiamina, a 37 °C.

El examen microscópico de las colonias de la fase micelial no es característico: se encuentran filamentos septados y ramificados, hifas en espiral y microaleuriosporas.

Histopatología: con hematoxilina y eosina se observan las levaduras multigermantes, pero se aprecian mejor con las tinciones de PAS o Gomori-Grocott.

En pacientes con lesiones mucocutáneas se observa hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis o pseudoepiteliomatosis, espongirosis y exocitosis con microabscesos de polimorfonucleares; reacción inflamatoria aguda y crónica, con linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, células gigantes a cuerpo extraño, de Langhans y fibrosis con áreas de necrosis caseosa. Se encuentran granulomas bien o escasamente organizados; los primeros contienen menos levaduras, lo que indica una respuesta inmunitaria más efectiva^{2,3}.

Estudios de laboratorio: se ha obtenido un antígeno de la fase levaduriforme para intradermorreacciones (paracoccidiodina); la prueba es positiva si mide más de 10 mm e indica hipersensibilidad. En pacientes graves o con SIDA hay anergia y la prueba resulta negativa; la histoplasmosis y coccidiodomicosis originan resultados falsos positivos.

Se utilizó la glucoproteína purificada de 43 kDa (gp43) que demostró mejor especificidad que la de paracoccidiodina. Las pruebas serológicas ayudan a establecer el diagnóstico y evaluar la respuesta del huésped al tratamiento. La glucoproteína utilizada con mayor frecuencia es gp43, reconocida por el suero de todos los pacientes con PCM y es altamente específica. Su identificación es particularmente útil en pacientes inmunocomprometidos. La glucoproteína gp43 del hongo se utiliza para pruebas de inmunodifusión; es el estudio serológico más usado para el diagnóstico y seguimiento postratamiento, cuya especificidad es de 100%, con sensibilidad de 90%. El inmunoblot permite detectar casos negativos para inmunodifusión o casos con infección inactiva, con sensibilidad de 100%. Un antígeno alternativo para esta prueba es la proteína de 28 kDa de *Paracoccidioides brasiliensis*¹².

El **diagnóstico diferencial** debe establecerse con tuberculosis pulmonar, histoplasmosis y coccidiodomicosis. En pacientes con lesiones ganglionares se realiza con linfoma de Hodgkin y tuberculosis colicuativa; las faciales con

leishmaniasis cutáneomucosa, enfermedad de Wegener, actinomicosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, lupus tuberculoso, cromoblastomicosis y esporotricosis. Las de la mucosa oral deben diferenciarse de los carcinomas y de la candidiasis hiperplásica¹³.

Los pacientes con formas subclínicas se curan espontáneamente. El **tratamiento** consiste en dos fases: inducción y mantenimiento. El de ataque tiene como objetivo hacer un inmediato control de los signos y síntomas de la PCM, reduciendo la carga de hongos circulante. El tratamiento de mantenimiento es siempre de larga duración desde muchos meses hasta años.

El primer tratamiento consistió en el uso de sulfonamidas; de hecho, aún se prescriben cuando no es posible recetar azoles por su costo elevado. Se recomienda su administración por vía intravenosa en casos graves y que ameriten hospitalización, o por vía oral cuando el estado del paciente lo permita. Las dosis son: trimetoprima de 160 a 240 mg y sulfametoxazol de 800 a 1,200 mg por vía oral cada 12 horas, seguido de 400/80 mg cada 12 horas, hasta un año después de que la serología se haga negativa^{14,15}. En niños, trimetoprima de 8 a 10 mg/kg y sulfametoxazol de 40 a 50 mg/kg, por vía oral, cada 12 horas; si decide administrarse por vía intravenosa, deberá realizarse cada ocho horas en las mismas dosis. En los casos graves, anfotericina B (1 mg/kg/día). El periodo de tratamiento continúa hasta que el paciente mejore y su estado permita la administración de medicamentos por vía oral. La dosis máxima de anfotericina B no debe ser superior a 3g por día. El tratamiento de elección es itraconazol a dosis de 100 a 300 mg/día durante 6 a 12 meses.

El pronóstico en pacientes con formas subclínicas es benigno. Los pacientes que presentan lesiones mucocutáneas presentan excelente evolución si el tratamiento se instaura de forma oportuna.

En los cuadros clínicos crónicos pueden generarse diferentes discapacidades, como fibrosis pulmonar, estenosis del tubo respiratorio y digestivo. En los pacientes con diseminación juvenil es grave y puede causar la muerte. En el huésped inmunocomprometido, como en el caso de los pacientes infectados por VIH, con recuento CD4 menor a 200 cel/mm³ y que no estén realizando profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* con TMP/SMX, el pronóstico es grave y puede causar la muerte^{14,15}.

Para considerar una respuesta favorable al tratamiento se deben realizar evaluaciones periódicas que incluyan criterios clínicos, micológicos, radiológicos e inmunológicos.

En el paciente con formas sistémicas el retraso terapéutico aumenta la mortalidad hasta un 30% y permite aparición de secuelas potencialmente incapacitantes, como fibrosis a nivel del aparato respiratorio¹⁵.

► CONCLUSIÓN

La PCM es una micosis profunda, altamente endémica en América del Sur. Posee diversas formas de presentación.

Nosotros presentamos una PCM en un paciente inmuno-competente proveniente de área no endémica, por lo que su diagnóstico representó una labor de sospecha clínica. El diagnóstico definitivo se establece mediante el cultivo micológico y el itraconazol es la mejor opción terapéutica.

Se podría disminuir los riesgos de contraer esta enfermedad en la población de regiones endémicas, mejorando los sistemas de saneamiento y ambiental rural y brindando educación informática, científica y socio-sanitaria a dichos pobladores expuestos, para evitar el contacto con el agente causal y pesquizando tempranamente los signos y síntomas de esta enfermedad para acceder a la consulta precoz y, a través de ella, al diagnóstico temprano y a la instauración del tratamiento oportuno, evitando de esta manera las nombradas secuelas.

► BIBLIOGRAFÍA

1. Padilla Desgarenes, M.C.; Lavalle Aguilar, P.; Navarrete Franco, G.; Espinosa Alonzo-Romero, L.: Paracoccidioidomicosis en el Centro Dermatológico Pascua. **Dermatología Rev Mex** 2009; 53: 7-11.
2. Fernández, R.; Arenas, R.: Paracoccidioidomicosis. Actualización. **Dermatología Rev Mex** 2009; 53: 12-21.
3. Tichelo, A.; Mangiaterra, M.; Giusiano, G.: Paracoccidioidomicosis en la Provincia de Formosa, Argentina. **Rev Argent Microbiol** 2008; 40: 24-29.
4. Pilli, F.; Salinas, V.; Piccirilli, G.; Chorzepa, C.; Grosi, G.; Kantor, B.; Gorosito, M.; Centis, D.; Estrella, V.; Sánchez, A.; Bergero, A.; Fernández Bussy, R.: Paracoccidioidomicosis A propósito de dos observaciones. **Arch Argent Dermatol** 2009; 59: 205-210.
5. Ramos-e-Silva, M.; Savaira, L.: Paracoccidioidomycosis. **Dermatol Clin** 2008; 26: 257-269.
6. Burstein Alva, Z.: Aspectos Clínicos de la Blastomicosis sudamericana (paracoccidioidomicosis) en el Perú. **Rev Perú Med Exp Salud Pública** 2002; 19: 43-47.
7. González, L.; Di Martino, B.; Rodríguez, L.; Rodríguez, M.; Knopfmacher, O.; Bolla, L.: Paracoccidioidomicosis: análisis clínicos-patológicos de 16 casos, 2005-2011. **Folia Dermatol Perú** 2011; 22: 11-16.
8. Agüero Zaputovich, F.; Cardozo, L.; Di Martino, B.; Valdovinos, G.; Rodríguez Masi, M.; Knopfmacher, O.; Bolla, L.: Paracoccidioidomicosis en paciente HIV+. **Rev Esp Patol** 2008; 41: 150-153.
9. Krawer Wigoda, A.; Madrigal Rodríguez, L.; Mata Castro, F.: Paracoccidioidomicosis en lengua. **Rev Med de Costa Rica y Centro América** 2011; 68: 505-508.
10. Pegoraro, L.E.; Paniagua, B.A.; Iliovich, E.M.; Bit Chakoch, E.; Giménez, M.F.: Paracoccidioidomicosis, TBC y SIDA. **Dermatol Argent** 2014; 20: 344-346.
11. Guilarte, C.; Pardi, G.; De, Stefano, A.; Hernández, M.: Casuística de las micosis de la cavidad oral (2002-2006). **Acta Odontológica Venezolana** 2010; 48 (3).
12. Borges, S.R.; Silva, G.M.; Chambela, Mda C.; Oliveira, Rde V.; Costa, R.L.; Wanke, B.; Valle, A.C.: Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. **Med Mycol** 2014; 52: 303-310.
13. Janete Grandó L.; Somacarrera Pérez M.L.; Luckmann Fabro, S.M.; Meurer, M.L.; Riet Correa Rivero, E.; Modolo, F.: Paracoccidioidomicosis: Manifestaciones orales e implicaciones sistémicas. **Avances en Odontostomatología** 2010; 26: 287-293.
14. Cavalcante, Rde S.; Sylvestre, T.F.; Levorato, A.D.; de Carvalho, L.R.; Mendes R.P.: Comparison between itraconazole and cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis. **Plos Negl Trop Dis** 2014; 8: e2793.
15. Morón Guglielmino, C.; Ivanov, M.; Vereá, M.A.; Pecotche, D.: Paracoccidioidomicosis. Presentación de la casuística de diez años y revisión de la literatura. **Arch Argent Dermatol** 2012; 62: 92-97.