

Infecciones micóticas sistémicas o profundas: paracoccidioidomicosis.

Sistemic or Deep fungal infections: Paracoccidioidomycoses

Leonardo Sánchez-Saldaña¹, Carlos Galarza ², Rebeca Matos-Sánchez³.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones micóticas sistémicas o profundas, son infecciones por hongos cuya puerta de entrada al cuerpo es habitualmente un sitio profundo como mucosas o un órgano interno como el pulmón, tracto gastrointestinal o los senos paranasales, cuyo mecanismo de diseminación es por vía linfohemática, con afección uni o multiparenquimatosas¹.

Las infecciones sistémicas se clasifican de acuerdo a la capacidad infectiva del hongo en dos grupos: Tabla 1.

1. Micosis sistémicas por hongos verdaderos (patógenos primarios)
2. Micosis sistémicas oportunistas.

Las micosis sistémicas por patógenos verdaderos, son en general producidas por hongos dimorfos, lo que significa que el microorganismo puede tener dos formas: mohos (con hifas septadas y conidias) y otra forma habitualmente de levadura (en tejidos vivos), y producen infección en huéspedes con situación inmunológica normal. El contacto inicial suele producirse por inhalación del hongo, y ocasiona síntomas respiratorios. Las manifestaciones clínicas iniciales pueden variar según el estado subyacente del huésped, y muchas se desarrollan en presencia de un estado de inmunodeficiencia. La mayor parte de las infecciones se resuelven y deja en los pacientes una intensa inmunidad específica^{1,2}. Las micosis sistémicas producidas por hongos verdaderos son: ***Paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis norteamericana***.

Las ***micosis sistémicas oportunistas*** afectan a pacientes que padecen enfermedades graves como el SIDA o que presentan neutropenia asociada con una enfermedad

-
1. Profesor Invitado de Post grado de Dermatología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú. Dermatólogo de la Clínica Gonzales
 2. Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima-Perú.
 3. Médico Asistente del Policlínico Militar Chorrillos.

Recibido: 16-12-09

Aceptado: 06-01-10

maligna, o que son sometidos a trasplante de órganos o cirugía extensa^{1,2}.

Las micosis oportunistas más importantes observadas en los seres humanos son la candidiasis sistémica o profunda, aspergilosis diseminada, criptococosis y la cigomicosis sistémicas.

Las manifestaciones clínicas de las micosis sistémicas oportunistas también son variables, dependiendo del sitio de entrada del microorganismo y de la enfermedad subyacente.

En este número se revisa la **paracoccidioidomicosis**, conocida también con el nombre de «**Blastomicosis sudamericana**», una micosis sistémica granulomatosa progresiva, producida por el **Paracoccidioides brasiliensis**, un hongo dimorfo que se adquiere por la inhalación de esporas de la fase micelial del hongo responsable, que causa una infección respiratoria, con tendencia a diseminarse hacia las mucosas y los ganglios linfáticos. Está confinada a América Central y del Sur, y es la más importante y frecuente en América Latina, representando un problema de Salud Pública.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Sinonimia:

- Blastomicosis sudamericana
- Blastomicosis brasileña
- Granuloma paracoccidioides
- Enfermedad de Lutz-Splendore Almeida
- Blastomicosis latinoamericana.

Definición

La «**paracoccidioidomicosis (PCM)** o **Blastomicosis sudamericana**» es una micosis sistémica granulomatosa crónica o

TABLA N° 1.
Clasificación de las micosis sistémicas

- Micosis sistémicas por hongos patógenos verdaderos.
 - Paracoccidioidomicosis
 - Histoplasmosis
 - Coccidioidomicosis
 - Blastomicosis norteamericana.
- Micosis sistémicas oportunistas
 - Por hongos levaduriformes
 - ✦ Candidosis
 - ✦ Criptococosis
 - ✦ Geotricosis
 - ✦ Neumocistosis
 - Por hongos mohos
 - ✦ Aspergilosis
 - ✦ Zigomicosis
 - ✦ Feohifomicosis
 - ✦ Hialohifomicosis

subaguda, excepcionalmente de evolución aguda, causado por un hongo dimorfo, «**Paracoccidioides brasiliensis**», caracterizada clínicamente por afectar cualquier órgano, sobre todo pulmones, de donde se disemina a los ganglios linfáticos, piel, mucosa orogáringea y nasal y diversos órganos internos; sin tendencia a la curación espontánea^{3,8}.

Aspectos históricos

La primera descripción de la paracoccidioidomicosis fue hecha en 1908 por **Adolpho Lutz** (1855-1940) en Brasil, quién estudio pacientes con lesiones nasofaríngeas y adenopatías cervicales, observando microscópicamente al hongo en su estado parasitario como un microorganismo multigemente, obtuvo los cultivos y comprobó el dimorfismo, pero no le dio el nombre al agente etiológico y reportó la patología como «**hifoblastomicosis pseudococcidioides**»^{5,6,9}. En 1912

Adolpho Splendore (1871-1953) condujo experimentos sobre el agente etiológico de dicha micosis y demostró claramente que se trataba de un hongo dimorfo, distinguió su forma de levadura *in vivo* y logró cultivar la forma micelial *in vitro*, el cuál fue clasificado como *Zymonema brasiliensis*^{6,10}. Los médicos de la época no reconocieron la importancia de los descubrimientos de Lutz y Splendore y creyeron que la enfermedad era la *coccidioidomycosis* y su agente etiológico el *Coccidioides immitis*¹⁰.

Las primeras pruebas inmunológicas se practicaron en 1916 por **Moses**, quién introduce la precipitación y fijación de complemento⁶. **Fonseca y Leao** en 1927 producen el primer antígeno para uso intradérmico, obteniendo buenos resultados en la mayoría de pacientes⁶.

Los estudios sistematizados de **Florentino de Almeida** (1927-1930) dieron grandes aportes al conocimiento de esta micosis, aclararon la confusión que existía con respecto de la etiología; denominó la enfermedad *granuloma paracoccidioidico*, y al hongo *Paracoccidioides brasiliensis*^{2,5,6,10}.

En 1940 **Ribeiro** utilizó por primera vez sulfonamidas de eliminación lenta en el tratamiento de la paracoccidioidomycosis. Sampaio y Lacaz en 1956 utilizan la anfotericina B; y últimamente se ha investigado la eficacia de los antimicóticos imidazólicos y triazoles sistémicos.

En el Perú, en 1937 **Pedro Weiss Harvey y Teodoro Zavaleta** describen el 1° caso como linfogranulomatosis micósica por *Paracoccidioides brasiliensis* encontrado en Lima (variedad linfático abdominal)¹¹⁻¹⁴. **Hugo Pesce** (en su revisión sobre Micosis profunda, Curso de Medicina Tropical), recopila los primeros 20 casos peruanos descritos de 1937 a 1955^{14,16}. **Pedro Weiss y Luís Flores** en 1948 describen tres casos¹⁵,

corresponde al 2° caso peruano de forma clínica ganglionar, 3° caso la variedad linfático-respiratoria y el 4° caso forma clínica linfático visceral; en 1950 **Pedro Weiss** escribe dos casos más, el 5° de forma mucosa) y el 6° de forma ganglionar; en el año 1951 **Weiss** reporta el 7° caso mucoso asociado a compromiso ganglionar y bazo; y en el año 1952 el 8° con invasión a laringe-tráquea y 9° con amplia invasión pulmonar¹⁶. **Boisset** en 1952 reporta el 10° caso, la invasión tomó faringe, ganglios linfáticos regionales y pulmón, el 11° es reportado por **Eguren** en 1954 (mucocutáneo: compromiso ganglionar local). En 1954 **Morales** describe dos casos, el 12° de forma tegumentaria y el 13° ambos con compromiso cutáneo, ganglionar y pulmonar; **O'Hara - Casavilca** reporta el 14° caso en 1954 con afectación de piel y pulmones. El 15° caso es reportado por **Weiss y Casavilca** 1954 con compromiso de piel y pulmones.

Casavilca en 1954 reportó el 16° con afectación de ganglios, codo, médula; **Morales** en 1955 reporta el 17° caso con afección linfático-visceral¹⁷; en 1955 **Casavilca** reporta los casos 18° que afectan piel, ganglios y pulmones, 19° ganglios y pulmones y el 20° con invasión progresiva de labios, boca, faringe, laringe y pulmones.

Posteriormente otros autores nacionales Romero Rivas¹⁸⁻²⁰, Arellano²¹, Morales¹⁷, Bonilla²², Burstein^{14,23-25}, Celis E²⁶, Soria¹³, Mayorga¹⁴, Subauste²⁷ y Casquerio²⁸ han contribuido con sus trabajos en el conocimiento de esta micosis profunda en nuestro medio.

La mayor casuística publicada en nuestro medio sobre blastomicosis sudamericana la recoge el Dr. **Zuno Burstein**¹⁴ totalizando 111 casos, recopilando la información de **Hugo Pesce**^{14,16} desde el año 1937 hasta 1965 con 71 casos, y la del Servicio Asistencial

de Dermatología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Hospital Dos de Mayo) con 40 casos (reportados hasta 1971), en las que detalla la distribución geográfica, edad, sexo, ocupación y aspectos clínicos.¹⁴ . En 1972 **F. Mayorca** presenta 36 nuevos casos de blastomicosis sudamericana atendidos en Tarma (Perú)¹⁴. **Juan. Soria** en 1991 reporta 7 casos diagnosticados en el Instituto de Medicina Tropical (1976-1986), en los que detalla la distribución geográfica, edad, ocupación y aspectos clínicos¹³ . **J. Casquero** en 1998 reporta 6 nuevos casos de pacientes procedentes de los Departamentos de Ucayali, Huánuco, Cerro de Pasco y Junín²⁸.

Hay que resaltar que la mayor información sobre las micosis en el Perú se la debemos al Prof. Dr. Oscar Romero Rivas, cuyos trabajos están recogidos en la bibliografía de Hugo Pesce y en otras publicaciones.

Epidemiología

Distribución geográfica:

La *paracoccidioidomicosis* es una enfermedad principalmente restringida a zonas húmedas de Latinoamérica, se sitúa entre los 30° de latitud Sur y 34° Norte, con precipitaciones fluviales de 500 a 2000 mm, temperatura de 14 a 30 °C , altitud de 500 a 2,000 msnm^{1,6,30}. Su distribución geográfica está limitada por los trópicos de Cáncer y de Capricornio; se extiende desde el Centro de México hasta Argentina y Uruguay. La mayor incidencia se reporta en Brasil, Venezuela, Colombia y Argentina donde es endémica. También han sido reportadas en Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay, Guatemala, México, Honduras, Costa Rica, Guayana Francesa y Bolivia^{1,8,10,29}.

En el Perú la distribución geográfica se limita a zonas tropicales de la ceja de selva y selva baja amazónica (clima tropical), afectado a

zonas de 13 departamentos. Las regiones geográficas han sido perfectamente delimitadas por el Dr. Oscar Romero³⁰. Figura N° 1 y Tabla N ° 2. La mayor incidencia se ha reportado en los Departamentos de Junín (La Merced, Chanchamayo), Huanuco (Tingo María), Ucayali (Pucallpa), Loreto (Iquitos, Maynas), Cerro de Pasco (Oxapampa) y San Martín (Lamas).

TABLA 2: Distribución geográfica de la Paracoccidioidomicosis en el Perú^{13,14,28,30}

Departamento	Lugar de Contagio
• San Martín	Moyomamba Tarapoto Lamas
• Amazonas	Chachapoyas
• Iquitos	Iquitos Maynas Requena Coronel Portillo
• Ucayali	Pucallpa Contamana
• Piura	Huancabamba
• Cajamarca	Jaén
• Huanuco	Tingo María Huánuco Monzón
• Cerro de Pasco	Oxapampa
• Junín	La Merced Chanchamayo San Ramón Satipo
• Ayacucho	Huanta Anco San Miguel
• Cusco	Quillabamba Marcapata
• Madre de Dios	Puerto Maldonado Tahuamanu Madre de Dios
• Puno	Sandia

Distribución por edad

La enfermedad se ha observado en todas las edades, teniendo mayor incidencia entre los 30 y 50 años⁶. La mayor ocurrencia en adultos (más del 95% de casos), probablemente sea secundaria al largo periodo de latencia de la PCM. En niños la PCM es menos frecuente, algunos autores consideran que esta enfermedad se encuentra subestimada, la proporción de casos es muy pequeña en los primeros 10 años (3% en niños), continúa baja en la segunda década y en los adultos jóvenes es aproximadamente del 10%^{10,14,27}.

Distribución por sexo:

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en hombres, predominando en una relación de 10:1; esto ha sido fundamentado por el efecto protector de las hormonas sexuales femeninas, en particular el 17 beta-estradiol, que inhibe la transformación de la fase micelial a la forma levaduriforme del *Paracoccidioides brasiliensis*^{5,6,10}.

Distribución por raza:

Es difícil determinar con precisión las características raciales, en especial en latinoamérica; para algunos autores no existe ninguna preferencia por determinada raza¹⁰. En general la PCM se encuentra con mayor frecuencia en los nativos y mestizos que viven en las áreas endémicas, por ser los que están más expuestos al contacto con el hongo. Algunos autores como Lacaz y Negroni indican que la enfermedad es más severa en algunos grupos raciales de inmigrantes japoneses, caucásicos y esclavos negros o mulatos¹⁰.

Distribución por ocupación:

La PCM es propia de agricultores y campesinos de las áreas endémicas, en

especial los que trabajan expuestos a la tierra en áreas de cultivo sobre todo cafetales, jardinería y transporte de productos vegetales. En nuestro medio los casos reportados por ocupación corresponden con más frecuencia a agricultores, comerciantes y carpinteros, en menor frecuencia militares y otras ocupaciones^{10,13,14}.

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para contraer la infección son las actividades agrícolas, en especial en áreas cafetaleras^{3,6}.

Factores predisponentes:

La mayoría de pacientes con PCM cursan con enfermedades crónicas, especialmente tuberculosis, alcoholismo y desnutrición.

Fuente de infección y hábitat

La fuente de infección es aún debatida, el *Paracoccidioides brasiliensis* ha sido aislado pocas veces de la naturaleza, en especial del suelo y detritus vegetales donde viviría como saprofito. Albornoz lo encuentra en el suelo de áreas cafetaleras^{6,10}. La supervivencia de *P. brasiliensis* en la naturaleza ha sido asociada con la proximidad del agua o con la humedad atmosférica elevada¹. En general todas las zonas endémicas de la enfermedad son tropicales, ubicadas entre los 200 y 1500 metros sobre el nivel del mar, con una precipitación fluvial entre los 500 y 2,000 mm por año, y una temperatura entre 15 y 30 °C⁶. **Conti y Rilla** publican en 1989 una hipótesis sobre el verdadero hábitat del *P. brasiliensis*; ella estaría basada en un importante reservorio en animales heterotérmicos de agua dulce y a partir de allí una vida transitoria de duración variable en el suelo donde los aleuriosporos tendrían una amplia distribución con capacidad de infectar al hombre y a diversos animales^{31,32}.

Puerta de entrada:

Se discute la puerta de entrada, pero parece la más viable a través de la piel y las mucosas. Se ha observado inoculación directa por traumatismos en la piel y mucosas, en especial mucosas oral y anal; esto se explica porque la mayoría de los enfermos son trabajadores rurales que tienen la costumbre de masticar hojas de coca, limpiarse los dientes con fragmentos de vegetales, así como limpiarse la zona ano-rectal con ramas u hojas^{3,6}, pero hay argumentos para pensar que el *Paracoccidioides brasiliensis* penetra al organismo humano por vía respiratoria, dando un cuadro asintomático o subclínico, y posteriormente se disemina a la piel u otros órganos^{6,10,27}. No se ha demostrado la transmisión directa de persona a persona.

Etiología

El agente etiológico es la *Paracoccidioides brasiliensis*. Es un hongo dimorfo dependiente de la temperatura y nutrientes. Su clasificación taxonómica es la siguiente:

CLASE	:	Deuteromyces
SUBCLASE	:	Hyphomycetidae
ORDEN	:	Monilia
FAMILIA	:	Moniliaceae
GENERO	:	Paracoccidioides
ESPECIE	:	Brasiliensis

Presenta dos fases de desarrollo:

- (1) Fase filamentosa
- (2) Fase levaduriforme.

La *fase filamentosa* (Forma micelial, forma infectante), se encuentra en la naturaleza; la infección ocurre por inhalación de las partículas infectantes (conidias) producidas por el micelios y luego en los tejidos adopta la forma levaduriforme, estableciéndose la infección^{6,33}.

La *fase filamentosa* se obtiene en el laboratorio en medios de cultivo como Sabouraud y extracto de levadura agar incubados a temperatura ambiente. Las colonias se desarrollan lentamente entre 20 – 30 días, son limitadas, de aspecto algodonoso, membranosas, rugosas y de color blanco amarillento, que con el tiempo toman una tonalidad café. Al microscopio se observa abundante micelio macrosifonado de 2 a 4 micromicras de ancho, con hifas tabicadas y hialinas, presentan clamidoconidias intercalares o terminales; esporádicamente forman aleurioconidias (aleuriosporas) piriformes de pared lisa⁶.

La *fase levaduriforme* se obtiene en los medios de cultivo ricos como gelosa sangre y gelosa chocolate, incubados a 37 °C. Las colonias se desarrollan entre 10 y 12 días, son limitadas, de aspecto cremoso, rugosas o cerebriformes, de color blanco amarillento. Al microscopio se observan células levaduriformes de doble membrana, que miden de 5 a 30 µm de diámetro, redondas o ligeramente alargadas, con gemas múltiples de 2 a 6 µm de diámetro.

Patogenia

La penetración de las esporas del hongo en el organismo es pulmonar si la vía es por inhalación, genera una infección primaria pulmonar (primocontacto) que se caracteriza por dar una reacción inflamatoria aguda, posteriormente se infectan los ganglios linfáticos regionales (complejo linfático pulmonar primario). La primoinfección se presenta en forma silenciosa o asintomática, dependiendo del estado inmunológico del huésped, se disemina al tegumento cutáneos (piel y mucosas) y ganglios linfáticos, pero también puede afectar vísceras, en especial estómago,

intestinos, bazo, suprarrenales, etc^{34,35}. Hay factores que juegan importante papel para que se establezca la enfermedad, tales como el tamaño del inóculo, la virulencia del hongo, y la temperatura.

Manifestaciones clínicas

Existe gran variabilidad en las manifestaciones clínicas que dependen del sitio donde predomina el compromiso clínico. En personas sanas (inmunocompetentes) el hongo puede permanecer inactivo durante un periodo prolongado de tiempo, pero en personas debilitadas, con compromiso de la inmunidad o enfermedad sistémica, puede activar la infección³⁶. La PCM se presenta generalmente como enfermedad pulmonar. La forma clínica juvenil compromete principalmente el sistema linfático, con presentación aguda o subaguda; mientras la forma clínica del adulto tiende a ser crónica y afecta principalmente a hombres mayores de 30 años,^{6,12,37,38}.

La PCM puede presentarse en un solo lugar del cuerpo, generalmente los pulmones, o en varios sitios. Si no reciben tratamiento, quienes padecen la forma adulta mueren a los pocos años y las que presentan formas juveniles mueren a los pocos meses. La infección micótica produce úlceras que se propagan. Las lesiones pueden localizarse en la piel, mucosa nasal, oral, tubo digestivo; y pueden producir úlceras, tumefacción, dolor, náuseas, vómitos, cefalea y fiebre. Si las lesiones se localizan en los pulmones, la mayoría puede cursar en forma asintomática o subclínica, o presentar síntomas que incluyen tos, dificultad para respirar, dolor torácico, pérdida de peso y puede progresar hacia la insuficiencia respiratoria y la muerte^{1,2,6}.

Diversas clasificaciones se han propuesto para describir la enfermedad, basados en

diversos criterios como clínicos, topográficos, forma de presentación, y resultado de pruebas serológicas. Existe un amplio rango de formas clínicas. Tabla N° 3.

TABLA N° 3. Clasificación de la paracoccidioidomicosis

I. Clasificación clínica:

1. Forma mucocutánea
2. Forma linfática
3. Forma visceral
4. Forma mixta.

II. Clínica

1. Forma subclínica
2. Forma pulmonar pura o diseminada
 - a. Tegumentaria o cutáneo mucosa
 - b. Ganglionar o linfática
 - c. Visceral
 - d. Mixta.

III. Forma de presentación

1. Regresiva
 - a. Infección asintomática
 - b. Infección pulmonar primaria
2. Progresiva
 - a. Aguda o subaguda (juvenil)
 - b. Crónica (adulto)

IV. Por su localización

1. Localizada (unifocal)
Un solo órgano y/o + 2 cadenas linfáticas
2. Diseminada (multifocal)
Más de un órgano y/o
Dos o más cadenas linfáticas.

V. También puede clasificarse:

1. PCM Infección
 - a. Asintomática o subclínica
 - b. Primaria sintomática
2. PCM Enfermedad
 - a. Tipo juvenil (aguda y grave)
 - b. Tipo adulto (crónica)
 - Unifocal
 - Multifocal
3. Formas residuales.

La mayoría de autores brasileños (Connant, De Almeida y otros investigadores)³⁴: clasifican la enfermedad desde el punto de vista clínico en cuatro formas :

1. Muco-cutánea
2. Linfagítica
3. Visceral
4. Forma mixta.

Forma cutáneo-mucosa: Paracoccidioidomycosis cutáneo mucosa

Esta forma clínica afecta por lo general la mucosa bucofaringea (80%), la nariz y esporádicamente anorrectal.; en casos crónicos se puede extender a la faringe, laringe y tráquea, originando diversos tipos de lesiones ulceromicronecróticas granulomatosas , con un «**puntillado hemorrágico**» dando la apariencia característica de una **mora**^{4,6,7,14}.

La enfermedad se inicia de manera insidiosa, casi siempre en el paladar, donde se presenta como una pequeña pápula que rápidamente se exulcera, plana, de bordes irregulares, con aspecto de tejido de granulación, color rojo – violáceo y con algunos microabscesos; estas se pueden extender a las encías, cara interna de los carrillos del paladar, mucosa labial y geniana, lengua, piso de la boca y pilares amigdalinos^{4,6,7,14}. Conforme el proceso se hace crónico, se observa úlceras profundas de bordes netos, con fondo sucio y granulomatoso, en especial en las comisuras labiales. El enfermo refiere sialorrea, odinofagia, y disfonía. Las ulceraciones de los labios y la boca son muy dolorosas. Los dientes se aflojan y se pierden con facilidad, por lo que la boca toma el aspecto típico y similar a la del «**tapir**»^{6,7}. Figura N° 2 y 3

En un alto porcentaje de pacientes se afecta la mucosa faríngea, en particular la epiglotis

y zona supraglótica, con lesiones de tipo morbiliforme, muy molestas para el paciente y que impiden una adecuada alimentación. En ocasiones se observa hipertrófia de las amígdalas⁶. Los ganglios linfáticos del cuello son invadidos, sufriendo hipertrofia considerable; estos ganglios infartados sufren fenómenos de necrosis, con ruptura espontánea formando en casos avanzados, trayectos fistulosos múltiples. Figura N° 4.

Las formas clínicas **cutáneas puras** son raras, se pueden originar de manera primaria o por diseminación del foco pulmonar, básicamente asientan alrededor de los labios y la nariz, son lesiones pápulo ulcerocostrosas, ectimatoideas, nódulo granulomatosas, verrucosas o vegetantes. Son sumamente destructivas. Figura N° 5. La sintomatología es variable, algunos pacientes refieren prurito y dolor, en otros el cuadro cutáneo es asintomático^{6,14}.

Forma Linfática: Paracoccidioidomycosis ganglionar

Esta forma clínica afecta exclusivamente los ganglios linfáticos, en especial los ganglios supraclaviculares, cervicales, axilares e inguinales, sin lesión aparente en mucosas, siendo esta la única manifestación de la enfermedad. Estos se manifiestan con aumento de volumen, induración y son dolorosas a la palpación; cuando el proceso se hace crónico se fistulizan, dando paso a abscesos fríos y úlceras muy similares a los de la tuberculosis cualicuativa^{4,6}. Figura N° 6 y 7

Forma visceral: Paracoccidioidomycosis visceral

En esta forma clínica, se cree que la puerta de entrada es a partir de un foco pulmonar; dependiendo de las condiciones del paciente

se disemina a prácticamente todos los órganos de la economía. Pueden afectar la laringe, intestino, hígado, bazo con hepatoesplenomegalia, las serosas con derrame pleural y peritoneal.^{4,6}

Los pulmones son invadidos en el 80% de los pacientes, cursa de forma asintomática o subclínica, manifestándose con síntomas inespecíficos como tos, expectoración mucopurulenta y fiebre moderada⁵, con muy pocos hallazgos al examen clínico, siendo indispensable el examen radiológico para establecer el diagnóstico.

El compromiso **gastrointestinal** se inicia invadiendo el esófago, estómago e intestinos, donde presenta extensas zonas ulceradas en la mucosa gastrointestinal que se manifiestan por dolor abdominal difuso, anorexia, vómitos y fiebre; conforme la infección avanza se afectan el hígado, bazo, páncreas, etc. Se ha observado hasta en un 50% de los enfermos con PCM visceral, el compromiso de la glándula suprarrenal, cuya manifestación clínica es la insuficiencia suprarrenal en grados variables, presentándose un cuadro clínico similar y que se puede confundir con la enfermedad de Addison .

Forma Mixta: Paracoccidioidomicosis mixta

Las afecciones anteriormente mencionadas se presentan en conjunto. La forma clínica **mucocutánea linfática visceral** es de gran frecuencia en nuestro medio¹⁴, con localizaciones en diferentes órganos internos. Otra presentación es la **pulmonar mucocutánea y linfática** donde destacan las lesiones macro y micronodulares e hiliobasales en los pulmones, observándose en algunos casos formaciones cavitarias de localización apical en ausencia de tuberculosis.

En la **paracoccidioidomicosis diseminada** se pueden afectar otros tejidos como el testicular, muscular, óseo y cartilaginoso; la diseminación puede llegar a los genitales, corazón, ojos y sistema nervioso central. El pronóstico en este estadio es grave y conduce rápidamente a la muerte⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico de PCM depende de la localización de las lesiones; en vista del marcado polimorfismo clínico y el ataque a numerosos órganos y sistemas, solo puede ser diagnosticado con precisión mediante los exámenes de laboratorio.

El diagnóstico de laboratorio comprende el examen micológico (directo y cultivo), biopsia, pruebas inmunológicas, serología y rayos X.

Examen directo:

Se realiza con KOH al 10% o solución de lugol. Al microscopio se observa células multigemantes compuestas de una levadura de mayor tamaño de doble membrana (refringente), con múltiples yemas dispuestas a su alrededor; esta imagen es patognomónica, y de acuerdo al número y forma de distribución de las blastoconidias toma diferentes formas, por ejemplo si se encuentra varias alrededor de una célula madre, simula una «rueda de timón»; cuando tiene dos o tres gemas localizadas en el polo, la célula semeja una «huella de oso», o si se presentan dos se parece a la imagen del «ratón Miguelito»^{6,9,29}. Figura N° 8.

Cultivo

Los cultivos se realizan en gelosa glucosada de Sabouraud o micosel agar a una temperatura ambiente de 25 a 28 °C. Se obtienen mejores resultados en gelosa

FIGURA N° 1. DISTRIBUCION GEOGRÁFICA DE LA PARACOCCIDIOIDOMICO EN EL PERU

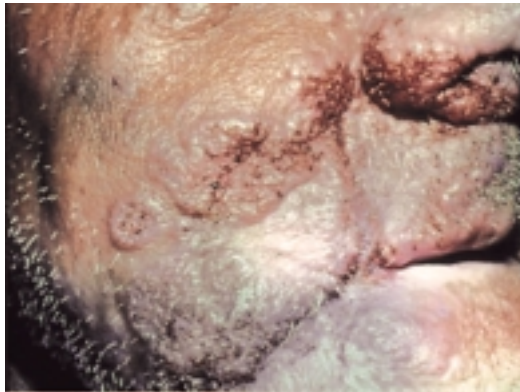
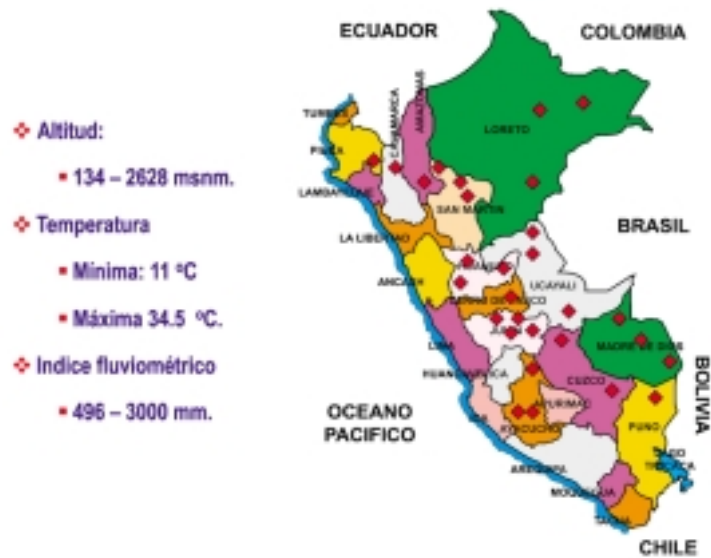


Figura 2: Lesiones granulomatosas que afecta mucosa oral, nasal y cutánea.



Figura 3: Compromiso de la cavidad oral con pérdida de los dientes.



Figura 4: Gorma clínica linfático-cutánea. Placa granulomatosa cerca de la comisura labial izquierda y Nódulo linfático submaxilar.

sangre y gelosa chocolate adicionando extracto de levadura y a una temperatura de 37 °C. El tiempo de desarrollo es variable, las colonias se observan de 3 a 4 semanas hasta los 3 meses. Las características micológicas son colonias blancas y vellosas; al microscopio se observan hifas septadas, clamidoconidios y algunas aleuriosporas²⁷.

Biopsia

Es de gran utilidad para el diagnóstico. La imagen histológica muestra granulomas crónicos con numerosas células gigantes, pueden contener el microorganismo que pueden ser observados con tinciones especiales de PAS y Grocott. También se observa áreas necróticas rodeadas de macrófagos, linfocitos y fibroblastos. Una muestra obtenida de la piel muestra epidermis con hiperplasia pseudoepiteliomatosa e hiperqueratosis superpuesta a un infiltrado celular inflamatorio agudo o crónico de la dermis. Figura N° 9. En la dermis se observan granulomas tuberculoides formados por células gigantes de tipo Langhans, a cuerpo extraño y epiteliodes, linfocitos y microabscesos de polimorfonucleares; a este nivel se encuentran elementos fúngicos (Figura 10) Es rasgo característico es la presencia de pequeñas y grandes levaduras germinando, que miden entre 5 y 60 µm de diámetro. Las yemas están distribuidas sobre la superficie de tal manera que dan el aspecto de «timón». Los microorganismos a menudo tienen una pared gruesa a modo de doble contorno.^{6,29,39}.

Pruebas inmunológicas

La intradermoreacción (IDR) a la paracoccidioicina tiene poco valor diagnóstico, genera muchos falsos positivos⁶. Las pruebas de fijación de complemento son positivas en el 97% de los casos graves y

los títulos aumentan a medida que la enfermedad se hace más grave, y descienden los títulos con la mejoría clínica^{29,40}.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas son de ayuda, sin embargo deben apoyarse en otros datos de laboratorio (exámenes directos, cultivos, biopsia, IDR), por sí solas no deben tomarse en cuenta debido a que se ha observado cruces inmunológicos con otros tipos de hongos (B. dermatitis, C. neoformans, H. capsulatum y S. schenckii). Las pruebas más empleadas son: (1) en estadios iniciales, la **precipitación en tubo** (con antígeno polisacárido de Fava). (2) en estadios crónicos de la enfermedad se utilizan: **Inmunodifusión** en gel (IDD), la **fijación de complemento** y la **CIEF** (de preferencia con el uso de antígeno metabólico de Restrepo)^{6,29,33}. Actualmente se están empleando métodos de PCR.

Rayos X

Los rayos X son de utilidad para los casos pulmonares. Se observan infiltración de tipo granulítico en los campos pulmonares. El compromiso osteoarticular es raro, debe ser investigado con radiografías, hallándose en algunos casos lesiones osteolíticas sin reacción esclerótica⁴¹. El centellograma óseo corporal total puede ser de utilidad en casos de radiografías normales.

Otros exámenes de laboratorio

No son muy importantes. La velocidad de sedimentación esta elevada y hay leucocitosis con eosinofilia. Se han reportado anemia, eosinofilia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia.

Diagnóstico diferencial

Dependerá de la forma clínica de PCM.:



Figura 5: Lesiones cutáneas ulcero-necróticas de paracoccidioidomicosis.

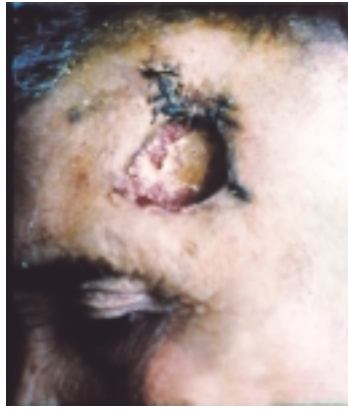


Figura 6: Paracoccidioidomicosis ganglionar.



Figura 7: Niño con forma clínica ganglionar. Nódulo submaxilar y supraclavicular.

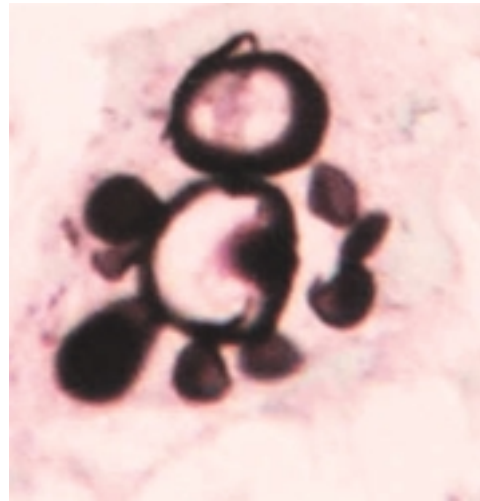


Figura 8: Célula multigemante en forma de "rueda de limón."

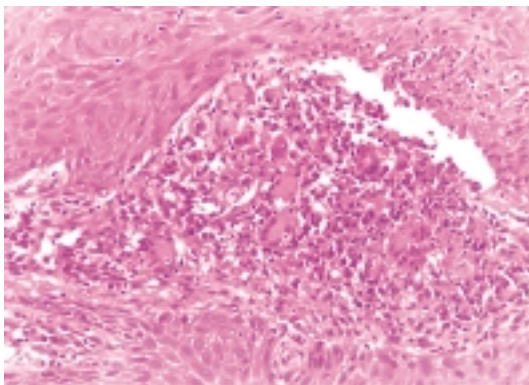


Figura 9: Hiperplasia pseudocarcinomatosa de la epidermis con infiltrado granulomatoso, presencia de múltiples células gigantes.

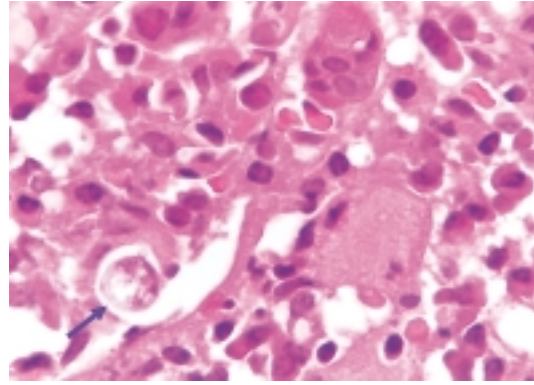


Figura 10: Se aprecia formas fúngicas y células gigantes multinucleadas.

- **Paracoccidioidomicosis pulmonar:**

De la tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y neoplasias.

- **Paracoccidioidomicosis mucocutánea:**

Tuberculosis, leishmaniasis, esporotricosis, coccidioidomicosis, blastomicosis norteamericana, lupus vulgar, sífilis tardía, actinomicosis cervico facial, epitelomas, y pian.

- **Paracoccidioidomicosis ganglionar:**

De la tuberculosis colicuativa y linfomas.

- **Paracoccidioidomicosis visceral:**

Kala-azar, histoplasmosis, blastomicosis norteamericana, enfermedad de Addison, leishmaniasis visceral, tuberculosis peritoneal, enfermedad de Hodgkin, etc.

Pronóstico

Depende de la localización y extensión de las lesiones, cuando el proceso infeccioso es diseminado y visceral, el pronóstico es casi siempre fatal.

Tratamiento

El tratamiento de la PCM es usualmente prolongado, en especial cuando hay diseminación visceral. Se considera a los compuestos azólicos como el tratamiento de elección. De segunda elección constituyen las sulfamidas.

1. Compuestos azólicos:

Los derivados azólicos, fungicidas que actúan en la membrana celular micótica aparecieron en los años setenta. Los principales derivados azólicos son el ketoconazol, itraconazol, fluconazol, saperconazol y el voriconazol, y las formulaciones orales como intravenosas se consideran como los fármacos de elección para el tratamiento de la PCM debido a que son menos tóxicos y tienen tasas de recaídas más bajas.

a. *Itraconazol*

El itraconazol es hoy en día la droga de elección, a la dosis inicial de 200 a 300 mg/día por 2 a 3 meses y posteriormente reducir la dosis a 100 mg/día, por un tiempo mínimo de 6 – 8 meses⁴²⁻⁴⁴. (Niños: 4-10 mg/Kg/día). Es superior al ketoconazol con un éxito del 90 %.

b. *Ketoconazol*

Es igualmente eficaz, se utiliza a la dosis inicial de 400 mg/día durante el primer mes y posteriormente se reduce a 200 mg/día, debe prolongarse por lo menos un año. (Niños: 5 – 7 mg/Kg/día). Es importante el constante control de las pruebas de función hepática^{6,45}.

c. *Fluconazol*

A la dosis iniciales de 400 mg/día por lo menos dos meses y después se reduce la dosis a 200 mg/día por 6 – 8 meses.

d. *Saperconazol*

Es un nuevo triazol que se ha utilizado a la dosis de 100 mg/día por un periodo de tratamiento de 6 meses, con una respuesta dentro de los 2 meses de tratamiento, los cultivos se negataron al primer mes de tratamiento^{46,47}.

e. *Voriconazol*

Ha demostrado ser efectivo en ciertos pacientes con PCM a la dosis de 100 - 200 mg cada 12 horas.; sin embargo no ha sido aprobado por la FDA^{47,48}.

f. *Miconazol:*

Es un derivado imidazólico surgido al principio de los 70, está disponible en la forma parenteral y oral, obviada con el surgimiento del ketoconazol.

Se usa a la dosis de 15 mg/kg/día y está disponible en solución parenteral al 1 % (10 mg = 1 cc).

2. Sulfonamidas de eliminación lenta.

Las sulfonamidas, como la sulfadiazina, sulfametoxipiridazina y sulfametoxazol han sido los tratamientos originales de la PCM y se administra en forma continua durante 2 a 3 años y han dado buenos resultados entre el 60 y 70 %. La combinación sulfametoxazol-trimetoprin a la dosis de 4 tabletas diarias (800/160 mg dos veces al día), o sulfametoxipiridazina 1 g/día ha sido eficaz en el tratamiento de la PCM. El tiempo de tratamiento de ambos es hasta la cura clínica y debe prolongarse de uno a dos años⁶. Dosis en niños: 8-10/40-50 mg/Kg cada 12 horas.

3. Anfotericina B.

Durante muchos años la anfotericina B fue el fármaco de elección, en la actualidad se reserva para los casos graves y es el tratamiento de elección para los casos diseminados graves de paracoccidiodomicosis. Se administra en goteo endovenoso en 6 horas a la dosis de 0.25 – 0.75 mg/Kg/día intrahospitalariamente. Las dosis siguientes se aumentan paulatinamente hasta lograr un máximo de 1 mg/kg, aunque en pacientes severamente enfermos hasta 1,5mg/kg puede necesitarse⁶. La droga es exitosa al inicio pero no evita las recidivas⁴⁹.

4. Otros antimicóticos:

a. *Alilamidas: Terbinafina*

La terbinafina puede ser una opción en el tratamiento de esta micosis. Ollague y Col. comunican un caso de PCM con lesiones perianales,

perineales y escrotales, dolorosas que no había respondido a TMP/SMX, y que fue tratado con terbinafina 250 mg dos veces al día por 6 meses, lográndose resolución completa de las lesiones y desaparición de los síntomas^{49,50}.

En general, cualquiera que sea la elección del antifúngico, el tratamiento es largo, de 6 a 24 meses. A pesar del tratamiento adecuado y haber logrado los criterios de curación no se consigue erradicar totalmente al *P. brasiliensis* del organismo, obteniéndose un equilibrio entre el huésped y el microorganismo que permite la recuperación de la inmunidad celular; los pacientes quedan con riesgo potencial de presentar una reactivación post tratamiento.

Criterios de curación:

Los criterios de curación incluyen: clínico, desaparición de las lesiones y de los síntomas, radiológicos con la estabilización del patrón de imágenes reveladoras de cicatrización pulmonar y serológicos con la negativización de la inmunodifusión o la estabilización de los títulos bajos que se considera como una cicatriz serológica o inmunológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hay R.J., Micosis profundas. En Fitzpatrick TB Dermatología en Medicina General 5ta. Ed. Buenos Aires, ed. Médica Panamericana 2001:2512-30.
2. Sobera JO, Elewski BE. Infecciones por hongos. En Bologna J, Jorizo J, Rapini R. Dermatología. 1er ed. Madrid. Ed. Elsevier 2004: 1171-98.
3. Padilla M del C, Lavallo P, Navarrete G, Espinoza L. Paracoccidiodomicosis en el Centro Dermatológico Pascua. Dermatología Rev Mex 2009;53:7-11.
4. Farina MA., Espinoza CF., Yamanaka W., Bernal M., Villalba J. Paracoccidiodomicosis en la glándula suprarrenal. Reporte de un caso. Rev Chilena de Cirugía 2007;59(4):299-301.
5. Barzallo M, Barzallo E, Tello S. Paracoccidiodomicosis cutáneo-mucosa. Reporte de dos casos. Dermatología 15(2):55-8.

6. Bonifaz A. Paracoccidiodomicosis. En *Micología Médica básica*, 2da. Ed. México, Mendes Editores 2002:275-289.
7. Chinellato LEM., Damante JH., Fleury RN. Manifestaciones bucales de Paracoccidiodomicosis (Blastomicosis sudamericana). *Rev Odontológica Dominicana* 1998;4:97-102.
8. Márquez R, Guerra X, Mérida MT, Gómez F. Estomatitis granulomatosa por Paracoccidiodomicosis *brasiliensis*. *Dermatología Venezolana* 2006;44:22-4.
9. Carrada-Bravo, Corrales JS, Corrales JD, Ramírez E. Paracoccidiodomicosis *brasiliensis*: Avances recientes y perspectivas. *Piel* 1995;10:520-35.
10. Greer DL, Restrepo A. La epidemiología de la Paracoccidiodomicosis. *Boletín Oficina Sanitaria Panamericana* 1977:420-43.
11. Weiss P, Zavaleta T. Sobre un caso de linfogranulomatosis mucosica por *P. brasiliensis* encontrado en Lima. *Act Med Per* 1937; 11: 442-54.
12. Ramos C, Alca E, Melgarejo C, Alvarez P, Puell L y col. Paracoccidiodomicosis diseminada juvenil. *Folia dermatol Perú* 2007;18:140-6.
13. Soria J, Blastomicosis sudamericana. 7 casos diagnosticados en el Instituto de Medicina Tropical *Rev Per Med Trop UNMSM* 1991;5:311-39.
14. Burstein Z, Aspectos clínicos de la Blastomicosis sudamericana (Paracoccidiodomicosis) en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2002;19:43-7.
15. Weiss P, Florez L. Nuevos casos de linfogranulomatosis. Micosis encontradas en Lima. *Rev Med. Exp* 1949;7:1
16. Pesce H. Blastomicosis sudamericana: Bibliografía y casuística peruana; recopilación y ordenación cronológica. *Rev Per Tub Enf Resp.* 1965; 25:196-202.
17. Moraes J. simposio sobre blastomicosis sudamericana: diagnóstico por el laboratorio. *Rev Per Tub Enf Resp* 1965;25:192-93.
18. Romero O. El granuloma apical dentario en la Blastomicosis Sudamericana. *Arch Per Pat Clin* 1960; 14: 203.
19. Romero O. Blastomicosis Sudamericana. Estudio clínico-Terapéutico de 15 nuevos casos. *An Fac Med UNMSM*, 1961;44(3-4):522-30.
20. Romero O. Blastomicosis sudamericana. Distribución geográfica en el Perú. *Arch Per Pat Clin* 1961;30:107-14.
21. Arellano C. Blastomicosis en el Perú. *Rev Per Tub Enf Resp* 1965; 5: 183-91.
22. Bonilla S. A propósito de dos casos de Blastomicosis Sudamericana y tres casos de Histoplasmosis. *Rev Per Tub Enf Resp* 1965; 25: 203-19.
23. Burstein Z. Anatomía patológica de la Blastomicosis Sudamericana; aspectos histopatológicos. *Rev Per Tub Enf Resp* 1965; 25: 194-5.
24. Burstein Z. Aporte al diagnóstico de las Micosis Humanas en el Perú. (Tesis de Doctorado). Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima; 1970.
25. Burstein Z. Blastomicosis Sudamericana en el Perú. *Fol Dermatol Perçu* 1997; 8: 47-8.
26. Céliz E. Estudio de nueve casos de Blastomicosis Sudamericana: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Rev Cuerpo Médico* 1988; 12: 33-5.
27. Subauste A. Paracoccidiodomicosis pediátrica. *Fol Dermatol Perú* 1997; 8: 30-8.
28. Casquero J, Demarini J, Castillo, M. Candella, J. Zurita, S. Nuevos casos de paracoccidiodomicosis. *Rev Med Exp.* 1998;15(1-2):35-38.
29. Arenas R. Paracoccidiodomicosis. En *Dermatología diagnóstico y tratamiento 3er Ed.* México Ed. Mc Graw Hill Interamericana 2005:431-433
30. Romero O. *Dermatología aplicada en Medicina General.* UNMSM. Cátedra de Dermatología. Ediciones San Fernando, Lima. 1993.
31. Conti Díaz IA., Rilla H. Hipótesis sobre el nicho ecológico de Paracoccidiodomicosis *brasiliensis*. *Rev. Med Urg* 1989;52(2-3):97-103.
32. Conti Díaz IA., A propósito del centenario del descubrimiento de la Paracoccidiodomicosis . Principales hitos de la evolución de su conocimiento con especial énfasis en las contribuciones científicas nacionales. *Rev Med Urg* 2010;26:455-50.
33. Olivero R, Domínguez A, Sánchez C, Di-Liberti D Diagnóstico de paracoccidiodomicosis en el laboratorio de micología. *Rev Soc Ven Microbiol* 2007;27:349-363.
34. Connant, Smith, Baker, Calloway, Martin; *Manual of clinical mycology.* Philadelphia: 2da. Ed. WB Saunders, 1954:91.
35. Marquez SA. Paracoccidiodomicosis. *Anais Bras Derm* 1998 ;73 :455-469.
36. Brummer E, Castañeda E, Restrepo A Paracoccidiodomyosis: en update. *Clinical Microbiology Reviews* 1993;6:89-117.
37. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marcos SA, Dillon NL, Mota NG. Paracoccidiodomyosis: a recently proponed classification of its clinical formas. *Rev Soc Bras Med Tropical* 1987;20:
38. Tejos L, Pérez Alonso R, Cavallera E, Oliver M. Paracoccidiodomicosis. Presentación inusual. *Dermatol Venez* 2003;41:19-22.
39. Weedon D. Micosis e infecciones por algas En Weedon *Piel Patología.*, 1er Ed. Madrid. Marbán Libros S.L.2002:555-582.
40. Fernández E. Blastomicosis suramericana (Enfermedad de Lutz-Splendore de Almeida); Reporte del primer caso en Honduras. *Rev Med Hondur* 1963;31:41-49
41. Trad HS, Trad CS, Junior JE, Muglia VF. Revisao radiológica de 173 casos consecutivos de Paracoccidiodomicose. *Radiol bras* 2006;39:175-179.
42. Aquino Fornerón S. Paracoccidiodomicosis: tratamiento con itraconazol *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 2006;4: 7-11.
43. Lupi O Tyring SK, McGinnis MR. Tropical Dermatology: Fungal Tropical Disease. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 931-951.

44. Negrón R; Palmieri, O J; Cha Torea, J C. Tratamiento de la paracoccidioidomicosis y la histoplasmosis con itraconazol por vía oral. *Medicina* 1987;47:505-508.
45. Restrepo A, Stevens DA, Leiderman E, Fuentes J, Arana A, Angel R, et al. Ketoconazole in paracoccidioidomycosis: Efficacy of prolonged oral Therapy. *Mycopathología* 1980;72:35-45.
46. Franco L., Gomez I. Saperconazole in the treatment of systemic and subcutaneous Mycoses. *Int J Dermatol* 1992;31:725-729.
47. Restrepo A. Treatment of tropical mycoses. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:91-102.
48. Naranjo MS, Trujillo M, Restrepo P, Gomez I, Restrepo A. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. *J Med Veterinary Mycol* 1990;28:67-76.
49. Cesaroni E, Gonzales S, Tiraboschi IN., Donatti L, Allevato M, Cabrera H. Paracoccidioidomycosis del adulto, multifocal. *Act Terap Dermatol* 2007;30:178-83.
50. Ollage JM, deZurita AM, Calero G. Paracoccidioidomycosis: successfully treated with terbinafina: first case report. *Br J Dermatol* 2000;143:188-191.

Correspondencia para el autor:

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña
Teléfono: (51-1) 365 1686
E-mail: dr_leonardosanchez@yahoo.es