

# Paracoccidioidomycosis crónica diseminada

Yusmay Katerine Berbeo-Velásquez<sup>1</sup>; Natalia Vélez-López<sup>2</sup>; Gloria Andrea Vargas-Suaza<sup>3</sup>; Juan David Ruiz-Restrepo<sup>4</sup>

## RESUMEN

Varón de 59 años, agricultor, residente en el área rural de Valparaíso, Antioquia, Colombia. Antecedente de tabaquismo excesivo hasta hace seis meses. Consultó por cuadro de cinco años de evolución de lesiones en la cavidad oral y desde hace cinco meses presenta pérdida no intencionada de 10 kg, disnea, sialorrea, dolor articular y lesiones en las extremidades. Se realizaron múltiples estudios que mostraron úlceras en la cavidad oral y en la piel, lesiones friables en la vía aérea superior, imágenes en árbol de gemación en los lóbulos pulmonares superiores y osteomielitis crónica del maxilar. Se tomaron nuevas biopsias de piel y estudios de histoquímica, que permitieron confirmar el diagnóstico de paracoccidioidomycosis crónica diseminada.

**PALABRAS CLAVE:** Membrana mucosa; Micosis; Paracoccidioidomycosis.

## DISSEMINATED CHRONIC PARACOCIDIOIDOMYCOSIS

## SUMMARY

59-year-old male, farmer, resident in the rural area of Valparaíso, Antioquia, Colombia. History of heavy smoking up to six months ago. He consulted for five years of evolution of lesions in the oral cavity and for five months he presented unintentional weight loss of 10 kg, dyspnea, hypersalivation, joint pain and skin lesions on the limbs. Multiple studies were performed showing ulcers in the oral cavity and on the skin, friable lesions in the upper airway, tree-in-bud sign in the upper lung lobes in the rx, and chronic maxillary osteomyelitis. New skin biopsies and histochemical studies were taken, which allowed to confirm the diagnosis of chronic disseminated paracoccidioidomycosis.

**KEY WORDS:** Mucous membrane; Mycosis; Paracoccidioidomycosis.

1. Residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9904-4422>
2. Residente de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3894-5934>
3. Dermatólogo, docente de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3638-3771>
4. Patólogo, docente de Dermatopatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3000-2942>

**Correspondencia:** Yusmay Katerine Berbeo-Velásquez; **email:** [katerine.berbeo@udea.edu.co](mailto:katerine.berbeo@udea.edu.co)

**Recibido:** 02/08/21; **aceptado:** 14/02/22

**Cómo citar:** doi

**Financiación:** Universidad de Antioquia, **conflictos de interés:** ninguno

## ENFOQUE CLÍNICO

En el contexto de un hombre de mediana edad, residente en un país tropical, agricultor, inmunocompetente y con lesiones mucocutáneas de evolución crónica, de aspecto verrucoso y ulceradas que predominan en la línea media y comprometen la vía aérea superior, se pensó inicialmente en entidades clínicas con capacidad destructiva de la línea media facial y granulomatosas, principalmente aquellas de naturaleza infecciosa, de tal manera que la primera impresión diagnóstica fue una infección micótica profunda para finalmente contemplar una granulomatosis de Wegener. Ante el riesgo de aspiración en la vía aérea, se decidió el inicio temprano de nutrición parenteral y la realización de laringoscopia más traqueostomía. Durante este procedimiento se describió: vía aérea edematizada, con múltiples lesiones friables que inician desde la columela hasta la supraglotis y comprometen labio superior, paladar, orofaringe, epiglotis (con amputación casi total por lesiones), bandas ventriculares y gran cantidad de secreciones. En cuanto a los estudios de extensión, los más relevantes fueron: leucocitos, 9,56; hemoglobina (Hb), 15,90; hematocrito (Hto), 47,40; volumen corpuscular medio (VCM), 98,30; hemoglobina corpuscular media (HCM), 33,10; concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), 33,60; trombocitos, 448; N, 6,46; L, 1,58; E, 0,18; M, 1,10; B, 0,05; ADE, 13,00; velocidad de sedimentación globular (VSG), 36,00; virus linfotrópico T humano (HTLV) 1 y 2, negativo; VIH 1 y 2, negativo; VDRL, no reactivo; ANCAS, negativos; y baciloscopias, negativas. Del estudio imagenológico se resaltan: tomografía axial computarizada (TAC) de tórax: engrosamientos pleuroparenquimatosos difusos. Hay focos de infiltrado micronodular, centrilobulillar e imágenes de árbol en gemación, que comprometen principalmente lóbulos superiores; TAC de cuello: osteomielitis crónica del maxilar; y lavado broncoalveolar: leve inflamación crónica, Ziehl-Neelsen: negativo para bacilos ácido-alcohol resistentes. Plata metenamina: negativo para hongos; PCR para *Mycobacterium* negativa. Biopsia de labio superior y paladar blando: displasia escamosa intraepitelial de alto grado, sin invasión del estroma. A pesar de estos hallazgos, no estaban completamente relacionados con el cuadro clínico actual.

Ante la falta de esclarecimiento de la etiología a través de estos estudios, se decidió realizar dos biopsias cutáneas para estudio histopatológico, las cuales reportaron reacción granulomatosa, con presencia de células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño,

y en la tinción de plata metenamina se identificaron abundantes estructuras micóticas con gemación múltiple de base ancha en aspecto de “timón de barco”. Además, el servicio de infectología ordenó serología para hongos por técnica de inmunodifusión y fijación de complemento, que fueron reactivas para paracoccidioidina, con lo que se confirma el diagnóstico de paracoccidioidomicosis. Se inició manejo inmediato con anfotericina B liposomal dada la extensión de las lesiones. Al sexto día de manejo ya había una notable mejoría de las lesiones en la piel y mucosas, y recuperación del reflejo nauseoso, por lo que se reinició gradualmente la alimentación por vía oral, y al día 11 se hizo transición del antifúngico a itraconazol oral, con el que fue dado de alta.

Actualmente el paciente ha tenido recuperación gradual, y está en espera del control con las especialidades tratantes y la posibilidad de decanulación de la traqueostomía a corto plazo.

## ANÁLISIS

La primera descripción de paracoccidioidomicosis y su agente etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis*, fue hecha en 1908 en Brasil por Adolpho Lutz. Es una infección micótica sistémica, granulomatosa y es la principal infección de este tipo en individuos inmunocompetentes en Latinoamérica <sup>(1)</sup>. El principal agente causante es el *Paracoccidioides brasiliensis* y la mayoría de los datos epidemiológicos, fisiopatológicos y manifestaciones clínicas no diferencian entre especies. Sin embargo, estudios genotípicos recientes han identificado variaciones de *P. brasiliensis*, con la descripción de especies crípticas en diferentes países de Latinoamérica, así como también la identificación de nuevas especies, como *P. lutzii*, encontrada principalmente en el centro-oeste de Brasil <sup>(2)</sup>. Para el año 2000 en Colombia, la tasa de incidencia se estimó en 0,1-2,4 casos/1.000.000 habitantes/año; no obstante, dado que en nuestro país no es una enfermedad de notificación obligatoria, se desconocen los datos exactos sobre su incidencia y prevalencia; los casos reportados en las últimas dos décadas han sido pocos <sup>(3)</sup>.

*Paracoccidioides* es un hongo termodimórfico, que crece saprofiticamente en el suelo de ambientes húmedos con gran pluviosidad, cultivos agrícolas, con presencia de ríos y bosques cercanos, por lo que los residentes de zonas rurales representan el grupo de mayor riesgo. Los seres humanos y el armadillo de

---

## Puntos clave

---

- Infección micótica sistémica y granulomatosa, que es la principal infección de este tipo en individuos inmunocompetentes en Latinoamérica.
  - El principal agente etiológico es el *Paracoccidioides brasiliensis*, que es un hongo termodimórfico y saprófito, y la infección es adquirida principalmente a través de la inhalación de conidias.
  - Su infección siempre debe sospecharse en pacientes con lesiones verrucosas en piel y mucosas, en asociación con síntomas respiratorios.
  - En cuanto a los métodos diagnósticos, la prueba de referencia es la presencia del hongo en el tejido con la clásica apariencia en “timón de barco” resaltada por tinciones especiales.
  - El tratamiento es prolongado y el hongo es sensible a varios tratamientos antifúngicos, de los cuales los más usados son la anfotericina B, para los casos más graves, y el itraconazol, por su fácil administración y monitorización ambulatoria.
- 

nueve bandas son los huéspedes accidentales primarios, y la infección es adquirida principalmente a través de la inhalación de conidias <sup>(4)</sup>.

La enfermedad tiene dos formas de presentación clínica: aguda y subaguda, que ocurre principalmente en las primeras dos décadas de la vida, con una distribución similar entre hombres y mujeres; sin embargo, solo en aproximadamente el 10 % de esta población hay manifestaciones clínicas o evolución de la enfermedad. Cuando la presentan, esta se da semanas a meses después de la adquisición del hongo y predomina una respuesta celular tipo  $T_H2$  con una contención ineficiente de la infección, que se manifiesta con linfadenomegalia generalizada o intraabdominal, hepatoesplenomegalia, lesiones en piel, hueso y mucosas; la eosinofilia periférica también es característica y está presente en el 30 %-50 % de los casos. Por otro lado, la forma crónica ocurre años después por la reactivación de un foco latente, principalmente en hombres adultos, con una relación hombre:mujer de 22:1. Se manifiesta con lesiones en vía aérea superior, pulmones, piel y mucosas adyacentes a la boca y nariz. Esta última forma puede ser clasificada como leve, moderada y grave, siendo la grave aquella que se presenta con pérdida mayor del 10 % del peso corporal normal, afectación pulmonar extensa, compromiso de glándulas suprarrenales, sistema nervioso central (SNC) y hueso, enfermedad ganglionar extensa o profunda y títulos altos de anticuerpos <sup>(5)</sup>.

La afectación mucosa puede llevar a fibrosis, con secuelas que alteran anatómica y funcionalmente los sitios afectados.

El abordaje de estos pacientes incluye una exploración física completa, dado el potencial compromiso multiorgánico de esta infección. La realización de estudios bioquímicos y las imágenes diagnósticas resultan útiles, aunque inespecíficas para establecer la etiología del cuadro, por lo que el diagnóstico se basa principalmente en la identificación histopatológica de *Paracoccidioides* spp. En los estudios histopatológicos, los hallazgos consisten principalmente en granulomas con disposición nodular de células epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y cuerpo extraño. También puede encontrarse un área central de supuración y exudado rico en linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, hallazgos que refuerzan la sospecha de una infección por hongos, que es confirmada con la demostración de estructuras micóticas multigermantes que tengan la clásica apariencia en “timón de barco” con la utilización de tinciones especiales, como la plata metenamina <sup>(6)</sup>.

En cuanto al tratamiento, que es de mínimo un año para todos los casos, la *Paracoccidioides* spp. es sensible a la mayoría de los antimicóticos, como la anfotericina B y los azoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), terbinafina, e incluso las sulfonamidas. De estos, el itraconazol ha

sido el más usado por sus altas tasas de respuesta, su buena tolerancia, pocos efectos adversos comparado con los otros tratamientos y su fácil monitorización ambulatoria. Sus efectos adversos más frecuentes son hepatotoxicidad, hipopotasemia y edema palpebral y, con menor frecuencia, insuficiencia cardíaca.

La anfotericina B liposomal se reserva para los pacientes con enfermedad grave o extensa, especialmente como terapia de ataque con posterior transición a itraconazol.

A pesar de las recomendaciones anteriores, cabe resaltar que, hasta ahora, solo se han llevado a cabo dos estudios clínicos aleatorizados para determinar el tratamiento óptimo; sin embargo, ambos han tenido poco poder para establecer la respuesta a los tratamientos y las tasas de curación<sup>(7, 8)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Canteros CE. [Paracoccidioidomycosis: Chronicle of a neglected disease]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(3):180-4.
2. Martínez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(1):1-13. <https://doi.org/10.3390/jof3010001>
3. Arias Ramos D, Alzate JA, Giraldo Montoya ÁM, Trujillo YA, Arias Ramos LY. Thinking in paracoccidioidomycosis: A delayed diagnosis of a neglected tropical disease, case report and review of clinical reports and eco-epidemiologic data from Colombia since the 2000. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):4-9. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4864-8>
4. de Arruda JAA, Schuch LF, Abreu LG, Silva LV de O, Mosconi C, Monteiro JLG, et al. A multicentre study of oral paracoccidioidomycosis: Analysis of 320 cases and literature review. *Oral Dis*. 2018;24(8):1492-502. <https://doi.org/10.1111/odi.12925>
5. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, de Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(5):715-40. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2017>
6. Fortes MRP, Miot HA, Kurokawa CS, Marques MEA, Marques SA. Immunology of paracoccidioidomycosis. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):516-25. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000300014>
7. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol*. 2002;40(4):411-7. <https://doi.org/10.1080/mmy.40.4.411.417>
8. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich J, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda M. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45(11):1462-9. <https://doi.org/10.1086/522973>