

## Paracoccidioidomicosis pulmonar

Dr. José Luis Quiroz Alpizar <sup>(1)</sup>  
Dr. Ernesto Jiménez Montero <sup>(2)</sup>  
Srita Lisa Miranda Solís <sup>(3)</sup>  
Dr. Jeffrey Torres Cascante <sup>(4)</sup>

### ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is a disease that usually affects multiple organs and systems, in 75% of the cases the lung, and whose etiologic agent is *Paracoccidioides brasiliensis*, a dimorphic fungus that assumes a multigermant yeast form in host tissues. It usually manifests as cough, expectoration, weight loss, shortness of breath and fever. The lung bases are the most affected, where it forms granulomatous lesions.

### RESUMEN

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad que puede afectar varios órganos, en el 75% de los casos al pulmón, y tiene como agente etiológico al *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimórfico cuya forma parasitaria es una levadura multigermante. Suele manifestarse con tos con expectoración, pérdida de peso, disnea y fiebre. Afecta principalmente a las bases pulmonares, en donde forma granulomas.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 68 años de edad vecino de Limoncito de Coto Brus-Puntarenas, costarricense, conocido agricultor, con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), etilismo crónico, tabaquismo de un paquete por día suspendido hace cinco años, exposición al humo de leña, gastrectomía por úlcera duodenal hace 10 años, quien consulta por un cuadro de un año y medio de evolución de tos con expectoración amarillenta que en los últimos 15 días a su atención médica agregó estrías sanguinolentas, asociado a sudoración y sensación febril nocturna, pérdida de peso de aproximadamente 16 kilogramos, niega contacto con palomas y heces de cerdos. Hay murciélagos donde vive.

Consultó al hospital de San Vito el 25/08/2004 ingresado con diagnóstico de bronconeumonía derecha. Radiografía de tórax PA con infiltrados algodonosos en base derecha. Tratamiento con penicilina sódica y gentamicina IV. Se realizó esputos por BK negativos, frotis en KOH mostró microorganismos con morfología levaduriforme compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis*, por lo que se cambió de tratamiento a fluconazol y trimetoprim-sulfametoxazol (no especificado en expediente dosis ni vía de administración).

Luego de diez días de evolución, debido a inadecuada evolución clínico- radiológica (aumento de infiltrados), se traslada paciente al Hospital de Golfito donde se valora caso y se determina enviar al Hospital San Juan de Dios.

Es valorado en el Servicio de Emergencias Médicas, se describe paciente taquipneico, taquicárdico, con presión arterial de 170/100 mmHg, con ingurgitación yugular a 45°, con campos pulmonares con aumento del murmullo vesicular y crepitaciones bibasales. El paciente se encuentra hipoxémico por gasometría arterial, con un hemograma con leucocitosis sin bandemia, con trombocitosis, anemia microcítica hipocrómica, además presenta hiperglicemia leve, hipoalbuminemia con hiperglobulinemia leve e hiperazoemia prerrenal.

Es intubado e ingresado con los diagnósticos de Paracoccidioidomicosis pulmonar y sospecha de bronconeumonía intrahospitalaria agregada; por lo que se decide ampliar espectro antibiótico a cef-tazidime, un gramo intravenoso cada doce horas, y amikacina, 250 miligramos intravenosos cada doce horas, continúa con fluconazol IV, 200 miligramos cada doce horas.

<sup>(1)</sup> Médico general. Residente de primer año de Patología, Hospital San Juan de Dios.

<sup>(2)</sup> Médico Patólogo. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

<sup>(3)</sup> Estudiante de cuarto año de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica.

<sup>(4)</sup> Médico Asistente, Área de Salud de Coto Brus.

El 5/9/2004 se ingresa paciente a salón de Medicina 4 y fallece a las 2:50 p.m. Se determinaron como causas clínicas de muerte: choque séptico, neumonía por paracoccidioidomicosis, bronconeumonía bacteriana nosocomial y neumopatía crónica, los cuales fueron confirmados en la autopsia 34712 en el Servicio de Patología.

## DISCUSIÓN

La paracoccidioidomicosis se describió por primera vez en el año 1908, cuando el médico brasileño Adolfo Lutz logró aislar de varias lesiones en cavidad oral un hongo de morfología levaduriforme con múltiples gemaciones, llamando a estas lesiones "granuloma pseudococcidioidal", haciendo énfasis en las diferencias entre este y el *Coccidioides immitis*, agente causal de la coccidioidomicosis<sup>1,2</sup>. Entre los años 1908 y 1912 fueron descritos varios casos de esta micosis por Splendore, quien estudia a fondo el agente y lo clasifica como una levadura ascomicetal, un hongo dimórfico. Con estudios posteriores realizados en 1930, Almeida logra una mejor caracterización del agente, y la especie *Paracoccidioides brasiliensis* fue creada<sup>1,2</sup>.

Los estudios más recientes, basados en comunicación de casos, estudio de la respuesta inmune ante el hongo y posible hábitat de este han sido realizados por Ángela Restrepo y cols., desde 1967<sup>1</sup>. Debido a sus múltiples contribuciones, esta enfermedad también se conoce como la enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, aunque el primer nombre con el que se reconoció oficialmente fue Blastomicosis Sudamericana, nombre que fue sustituido en el año 1971 por paracoccidioidomicosis<sup>1,2</sup>.

La paracoccidioidomicosis es una micosis endémica en América Latina, esta afecta más al sexo masculino de edad media en una proporción de 13:1, se han llegado a describir incluso relaciones de 150:1 en zonas donde la incidencia de la enfermedad es muy alta<sup>2</sup>, principalmente a aquellos que laboran en agricultura, en niños y en personas jóvenes es mucho menos frecuente y se observa que la afección es similar en ambos sexos<sup>2</sup>. La mayor parte de los casos publicados provienen de Brasil, Venezuela y Colombia, aunque se ha descrito desde México hasta Argentina, siendo prácticamente inexistente en las islas caribeñas y esporádico en Centroamérica, sin haberse reportado casos en Nicaragua o Belice<sup>1,2</sup>. Se han descrito casos

fuera de estas regiones, con antecedentes epidemiológicos de haber visitado zonas endémicas<sup>1,2</sup>.

A pesar de que se ha aislado este hongo en el suelo<sup>1,3</sup>, y el 70% de los pacientes son agricultores, aún no es claro el hábitat del *P. Brasiliensis*<sup>4</sup>. En animales de experimentación se ha observado que tras la inhalación de conidias (de aprox. 4 m), estas se diseminan hasta las porciones distales de los pulmones, en donde adoptan la morfología levaduriforme y se multiplican<sup>4</sup>. El balance entre la relación huésped parásito determina las diversas presentaciones clínicas. Un huésped inmunocompetente destruye al hongo dejando como secuela una cicatriz fibrosa acompañada de lesión satélite ganglionar (complejo primario)<sup>1,4</sup>. Estos pacientes presentan una infección subclínica, cursan asintomáticos y presentan pruebas cutáneas (paracoccidioidina) positivas<sup>1,3</sup>.

La paracoccidioidomicosis enfermedad se divide en: a) Presentación aguda o subaguda: también conocida como forma juvenil, representa del 3-5% de los casos, tiene un curso rápido (de semanas a meses), con afectación marcada del sistema retículo endotelial (ganglios linfáticos, bazo, hígado, médula ósea). No existe diferencia en la incidencia por sexo, los hallazgos radiológicos en pulmón no son frecuentes; aunque puede ser hallado el hongo en secreciones pulmonares. Los trastornos digestivos son frecuentes, debido a la hipertrofia de los nódulos linfáticos mesentéricos<sup>1,4</sup>. b) Presentación crónica: constituye el 90% de los casos, con un curso de evolución de meses a años. En alrededor del 90% de los pacientes hay compromiso pulmonar, de los cuales 25% sólo afecta a este órgano (unifocal)<sup>4</sup>; se manifiesta como tos con expectoración, disnea, pérdida de peso, fiebre y anorexia. En la radiografía de tórax se puede apreciar infiltrado nodular, infiltrativo, fibrótico o cavitario, bilateral, que afecta los campos medios e inferiores, los vértices usualmente están libres<sup>1</sup>. Hay gran semejanza clínica con tuberculosis, y de hecho, pueden coexistir en un 10% de los casos. La presentación radiológica también puede sugerir neoplasia y enfermedad pulmonar intersticial difusa<sup>1,3,4</sup>.

El 75% de los casos se manifiesta de forma crónica multifocal y puede involucrar a mucosa nasal, piel, nódulos linfáticos, glándulas adrenales, sistema vascular, óseo y sistema nervioso central (este último generalmente es hallazgo de autopsia)<sup>4,5</sup>.

Como pronóstico, cabe destacar que la paracoccidioidomycosis, dado adecuado tratamiento y seguimiento, cura en la mayor parte de los casos, sin embargo, deja fibrosis de extensión variable como daño irreversible en varios de los órganos afectados, principalmente pulmón, el mecanismo de producción de esta aún se encuentra en estudio <sup>2</sup>.

### COMENTARIO

A continuación se plantea una lista de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la paracoccidioidomycosis, su orden está planteado conforme cada fármaco se fue utilizando históricamente <sup>5</sup>. Ver tabla 1. A pesar de que la paracoccidioidomycosis es en la actualidad la única micosis que puede ser controlada con sulfamidoterapia, el tratamiento prolongado que se utiliza lleva en muchas ocasiones al abandono de este y a las recaídas, las cuales se ven en un 15-20% de los pacientes <sup>5</sup>. Se utilizan otras alternativas terapéuticas, como los imidazoles y la anfotericina B, al usar esta última deben recurrirse a las sulfas si se quieren evitar las recaídas <sup>4,5</sup>. La utilización de los imidazoles facilitó la terapia en pacientes con paracoccidioidomycosis, el primer fármaco en utilizarse fue el ketoconazol, con remisión de la enfermedad en el 90% de los pacientes y recaídas en menos del 7%, luego el itraconazol superó las cualidades de su predecesor, reduciendo la longitud del tratamiento a la mitad y logrando el uso de una menor dosis con el mismo efecto, por lo que es el tratamiento de elección en

este momento, con un porcentaje de recaídas menor al 2% <sup>4,5</sup>. Se ha demostrado en varios estudios una eficacia menor del fluconazol en comparación con el itraconazol, aunque se necesitan más estudios, la tasa de recaídas es mucho mayor 5, su ventaja principal es su solubilidad en agua que le permite una rápida distribución en los compartimentos corporales de los pacientes <sup>4</sup>.

La terbinafina ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de lesiones mucocutáneas producidas por *P. brasiliensis*, sin embargo, su utilización en lesiones profundas aún se encuentra en estudio <sup>3,4</sup>.

### CONCLUSIONES

La paracoccidioidomycosis pulmonar es la principal manifestación de la enfermedad producida por el *P. Brasiliensis*. Este hongo produce en pulmón necrosis caseosa con las mismas características de la producida por tuberculosis, por lo que aunque nuestro país no es zona endémica, se puede plantear como diagnóstico diferencial de esta, aunque se diferencian por su afectación del pulmón, la paracoccidioidomycosis respeta los ápices pulmonares. La paracoccidioidomycosis pulmonar con adecuado tratamiento en general tiene buen pronóstico, sin embargo, no son infrecuentes las recaídas y la mayor parte de los pacientes presentan secuelas irreversibles de fibrosis pulmonar.

**Tabla 1. Fármacos utilizados con más frecuencia en el tratamiento de la paracoccidioidomycosis.**

| Fármaco  | Dosis   | Dosis Máxima                     | Duración del Tratamiento (promedio)                              |
|--|---|----------------------------------|--|
| <i>Trimetoprim-Sulfametoxazol</i>                | 160-800 mg / día  | 320-1600 mg / día                | 1 a 2 años   |
| <i>Anfotericina B EV</i>                         | 0.2-1 mg / kg / día <br>Liposomal:<br>4-5 mg / kg / día | No más de 1.5 - 2 g<br>en total. | Ciclo corto +<br>prolongado con sulfas<br>para prevenir recaídas |
| <i>Ketoconazol</i>                               | 10-20 mg / kg / día                                     | Hasta 200-400 mg / día           | 12 meses   |
| <i>Itraconazol Vía oral</i>                      | 100-300 mg / día  | -                                | 6 meses  |
| <i>Fluconazol Vía oral y<br/>endovenosa (EV)</i> | 200 - 400 mg / día                                      | -                                | 6 meses  |
| <i>Terbinafina</i>                               | 500 mg / día  | -                                | Mínimo 6 meses   |

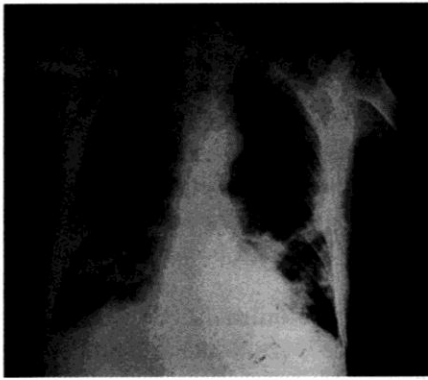


Figura 1. Radiografía PA de tórax. Nótese el infiltrado alveolar bilateral y engrosamiento del mediastino.

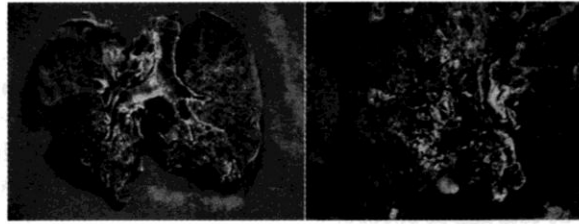


Figura 2. Imagen correspondiente a pulmones, fijados con formalina, donde se observa destrucción del parénquima pulmonar, con espacios aéreos aumentados en ápices, compatible enfisema centrolobulillar, a nivel de bases se aprecian áreas con aspecto de necrosis caseosa.

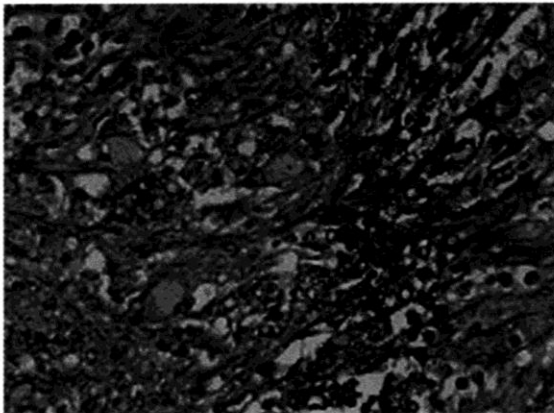


Figura 3. Fotomicrografía de tejido pulmonar donde se observa infiltrado inflamatorio crónico y aumento del tejido fibroso y abundantes estructuras levaduriformes polimórficas, compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis* (tinción PAS, 40X).

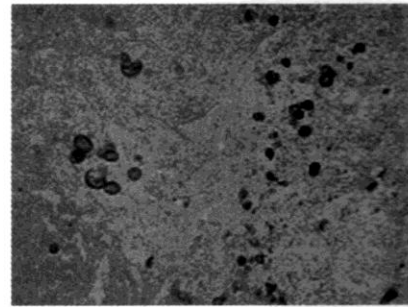


Figura 4. Fotomicrografía de tejido pulmonar donde se aprecian estructuras levaduriformes, polimórficas, algunas multigemantes, semejantes a *P. brasiliensis* (tinción de Grocott, 40X).

## REFERENCIAS

1. Arenas R, Molina D. Paracoccidioidomicosis. En: Actualidades en Micología Médica. México: Editorial de la Facultad de Medicina, UNAM, 2004: 277-284.
2. Bethlem E, Capone D, Maranhao B, Carvalho C, Wanke B. Paracoccidioidomycosis: Interstitial Lung Disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 319-325.
3. Londero A, Chandler F. Paracoccidioidomycosis. En: *Pathology of Infectious Diseases, Volume 2*. Connecticut, US: Appleton & Lange, 1997: 1045-1054.
4. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an Update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 89-117.
5. Restrepo A, Robledo J, Bedoya V, Restrepo M, Botero D, Leiderman E et al. Paracoccidioidomicosis. En: *Enfermedades Infecciosas*. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, 1996: 297-306.