

## CASOS CLÍNICOS

# Paracoccidioomicosis juvenil diseminada

## *Juvenil disseminated paracoccidioomycosis*

Patricia Giglio<sup>1</sup>, Cynthia Melgarejo<sup>1</sup>, César Ramos<sup>2</sup>, Karinna Feria<sup>2</sup>, Lucie Puell<sup>2</sup>, Martín Salomón<sup>2</sup>, Francisco Bravo<sup>2</sup>, Manuel del Solar<sup>2</sup>, Eduardo Chaparro<sup>3</sup>

### RESUMEN

La paracoccidioomicosis es una micosis profunda prevalente en Latinoamérica y de presentación clínica muy variada. La forma juvenil diseminada, como su nombre lo señala, es prevalente en población pediátrica y adulta joven, su presentación está en relación con el estado inmunológico del huésped. Se reporta el caso de un varón de siete años con lesiones cutáneas tipo molusco, compromiso del sistema retículo endotelial, pulmonar, pericárdico y óseo; con el objetivo de remarcar la importancia de su inclusión en el diagnóstico diferencial especialmente en las zonas endémicas de esta enfermedad. Por otro lado, al revisar la literatura con respecto a paracoccidioomicosis encontramos que aún existe controversia con respecto a la elección del tratamiento ideal, su duración y sobre los parámetros de seguimiento tanto clínicos como exámenes auxiliares.

**Palabras clave:** Paracoccidioomicosis, Hongo dimórfico, Timón de barco, Molusco-like.

### SUMMARY

Paracoccidioomycosis is a deep mycosis prevalent in Latin America with a variety of clinical presentations. The juvenile disseminated type, as its name tells, is prevalent in pediatric and young adult population, and its clinical manifestations depend on the immunological response of the host. We report the case of a 7 year old child with molusco-like cutaneous lesions, as well as reticuloendotelial, pulmonary, pericardic and bone involvement, with the purpose to emphasize the inclusion of paracoccidioomycosis in the differential diagnosis, especially in endemic areas. On the other hand, when we reviewed the literature regarding paracoccidioomycosis, we realized that there is still controversy regarding the ideal treatment and its duration, as well as the clinical and laboratorial parameters for patients' follow up.

**Key Words:** Paracoccidioomycosis, Dimorphic fungus, Ship wheel, Molusco-like.

### INTRODUCCION

La paracoccidioomicosis es una de las infecciones por hongos profundos más prevalentes en Latinoamérica<sup>1</sup>. Es endémica en regiones tropicales y subtropicales húmedas, particularmente en Brasil, Argentina, Perú, Venezuela y Colombia<sup>2</sup>.

La enfermedad es producida por un hongo dimórfico, *Paracoccidioides brasiliensis*, que se caracteriza por ser una levadura de gemación múltiple cuya base de división es angosta, lo que la diferencia de otras micosis profundas y por lo que se le ha atribuido la denominación de "timón de barco" o "sombbrero de Mickey Mouse".

Reportado por primera vez en 1908 por Adolf Lutz<sup>3</sup>, Splendore profundizaría años después en el estudio de su

morfología y sus diferencias con la blastomicosis americana para que posteriormente, en 1930, Floriano de Almeida estableciera un nuevo género, *Paracoccidioides*. El primer reporte de un caso de paracoccidioomicosis en el Perú data de 1937<sup>4,5</sup>.

La paracoccidioomicosis es una micosis sistémica, granulomatosa y supurativa, que puede presentarse como una infección subclínica o ser de evolución aguda, subaguda o crónica. Su curso clínico y pronóstico están en relación con el sistema inmunológico del huésped. La forma juvenil representa del 5 al 10% de los casos<sup>6</sup>. Esta forma es la consecuencia de una extensión linfática y hematogena rápida de un foco infeccioso pulmonar primario y su pronóstico es grave y el curso puede ser letal<sup>7</sup>. Se caracteriza por deterioro rápido y progresivo, linfadenomegalias generalizadas,

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

<sup>2</sup> Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

<sup>3</sup> Médico asistente del Servicio de Pediatría. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

fiebre alta, hepatoesplenomegalia y compromiso dérmico variado, desde lesiones tipo molusco hasta úlceras y abscesos subcutáneos. Estas lesiones son de fácil acceso diagnóstico, secundario a la eliminación transepidérmica del hongo por parte del huésped<sup>8</sup>. La biopsia cutánea y las pruebas serológicas también son de utilidad diagnósticas pero el cultivo es el examen que nos da el diagnóstico definitivo de la entidad.<sup>6</sup>

## CASO CLINICO

Paciente varón de siete años, nacido en Santa Cruz, Bolivia, procedente de Jaén, provincia de Cajamarca, Perú, una región de clima subtropical. Sin antecedentes de importancia, su enfermedad actual comienza cuatro meses antes de su ingreso, con fiebre (39°C) intermitente, hiporexia y pérdida ponderal progresiva.

Tres meses antes de su hospitalización en nuestro servicio, durante unas vacaciones, es internado en un establecimiento de salud en la ciudad de Beni, Bolivia, con el diagnóstico presuntivo de dengue clásico. Durante este internamiento desarrolla linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y mayor compromiso general, lo cual prolonga su hospitalización por un mes, tiempo en el que se le realizan diversos exámenes auxiliares, para posteriormente ser transferido a un centro de salud de mayor complejidad en la ciudad de Santa Cruz. En dicha ciudad se le realizan exámenes auxiliares exhaustivos, entre ellos una laparoscopia exploratoria donde evidencian linfadenopatías intraabdominales, retroperitoneales y visceromegalia, realizándose toma de biopsia hepática y de ganglios intraabdominales. En el post-operatorio inmediato se le diagnostica clínicamente de una neoplasia avanzada metastásica, indicándosele quimioterapia lo cual es rechazado por los padres del menor, retornando a su ciudad de procedencia, Jaén.

La evolución del paciente fue progresivamente deteriorante presentando, dos semanas antes de su hospitalización en nuestro servicio, lesiones papulares múltiples, algunas umbilicadas, otras ulceradas y costrosas, distribuidas en todo el cuerpo y predominantemente en cara y cuello; además progresa con disnea a moderados esfuerzos y edemas periféricos, siendo internado en el Hospital Docente Belén de Lambayeque para posteriormente ser transferido al Hospital Nacional Cayetano Heredia en Lima.

En el examen físico de ingreso, encontramos un paciente taquicárdico, polipneico, adelgazado, con lesiones papulares de centro deprimido tipo molusco predominantemente en cara, algunas ulceradas y costrosas (**Fotografía 1**) y distribuidas de forma difusa en tórax (**Fotografía 2**), abdomen (**Fotografía 3**) y extremidades. Además de linfadenopatías cervical, axilar

e inguinal, bilaterales, de más de 0.5cm, móviles y dolorosas (**Fotografía 4**), presentaba también distensión abdominal con dolor a la palpación y hepatoesplenomegalia. El examen del sistema neurológico no mostró alteraciones.



**Fotografía 1.** Lesiones papulares en rostro, de centro umbilicado tipo molusco, algunas ulceradas y costrosas.



**Fotografía 2.** Lesiones tipo molusco distribuidas en tórax.

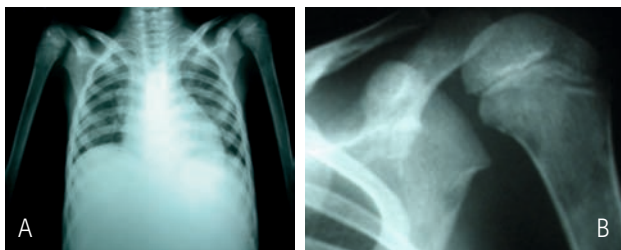


**Fotografía 3.** Lesiones tipo molusco distribuidas en abdomen.



Fotografía 4. Linfadenopatías palpables a nivel cervical.

La radiografía de tórax presentaba infiltrados perihiliares bilaterales, además de cardiomegalia e imágenes radiolúcidas múltiples en huesos largos (Fotografía 5). La ecografía abdominal mostró bazo e hígado aumentados de tamaño. Se realizó una tomografía abdomino-pélvica que evidenció hepatosplenomegalia, páncreas engrosado y múltiples adenopatías paraaórticas y retroperitoneales (Fotografía 6). Debido al hallazgo de cardiomegalia, se realizó una ecocardiografía la cual mostró pericarditis efusiva constrictiva.



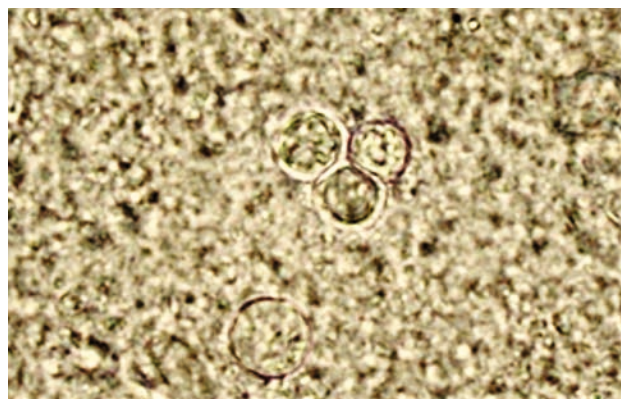
Fotografía 5 a y b. Radiografía de tórax que muestra infiltrado perihiliar bilateral, cardiomegalia e imágenes radiolúcidas óseas.



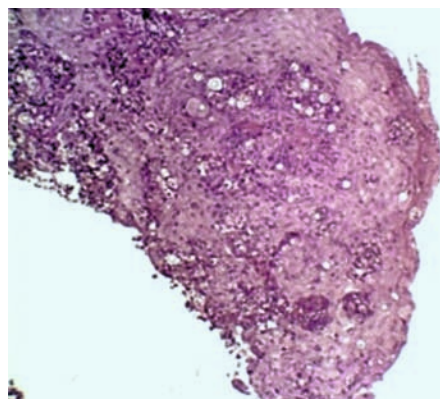
Fotografía 6. TEM abdomino-pélvica que muestra hepatosplenomegalia, linfadenopatías intraabdominales y retroperitoneales.

El perfil hematológico mostró anemia moderada microcítica e hipocrómica (hematocrito en 25.4%), leucocitosis ( $11\ 100\text{células}/\text{mm}^3$ ) y eosinofilia marcada (14%); en el perfil bioquímico se observó fosfatasa alcalina en 2 116U, proteínas totales 6.8g/dl, albumina 2.0g/dl, glicemia, uremia y examen de orina normales. Las pruebas de ELISA para VIH y VDRL fueron no reactivas.

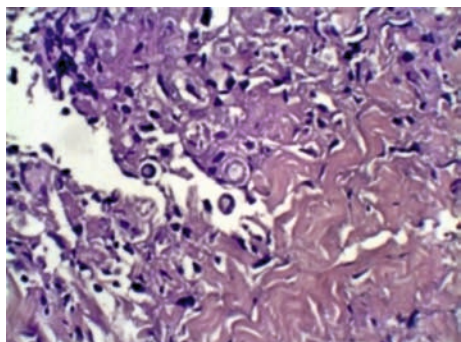
Uno de los primeros exámenes en realizarse por su accesibilidad y alto rendimiento fue el examen directo (KOH) de las lesiones cutáneas obteniéndose levaduras multigemantes (Fotografía 7). Además se realizaron KOH de esputo, BK esputo y BK orina, todos éstos negativos. En la biopsia de piel se observaban, en regular cantidad, unas estructuras levaduriformes tanto en la dermis papilar como reticular insinúan estructuras levaduriformes (Fotografías 8 y 9). El cultivo realizado de las lesiones cutáneas posteriormente fue positivo para *Paracoccidioides brasiliensis* con lo cual se confirmó el diagnóstico de paracoccidioidomycosis juvenil diseminada. Durante su evolución el paciente presentó además abscesos subcutáneos, derivados del compromiso óseo a nivel clavicular (Fotografía 10).



Fotografía 7. Examen directo (KOH) de lesión tipo molusco donde se observan levaduras con múltiples gemaciones (cabeza de Mickey Mouse). 40X.



Fotografía 8. Biopsia de piel donde se insinúan estructuras levaduriformes. Cortesía Dr. Ignacio, R. Hospital Provincial Docente de Belén, Lambayeque. HE 10X.



**Fotografía 9.** Formas levaduriformes en la dermis. Cortesía Dr. Ignacio, R. Hospital Provincial Docente de Belén, Lambayeque. HE 40X.



**Fotografía 10.** Paciente en decúbito dorsal, se observan dos abscesos subcutáneos a nivel clavicular y esternal.

El paciente recibió tratamiento endovenoso con anfotericin B (0.7mg/kg/día) por un mes, el cual fue interrumpido debido a alteraciones en la función renal y posteriormente continuó con itraconazol 200mg/día (10mg/kg/día). Permaneció hospitalizado por tres semanas, siendo dado de alta con evolución favorable (**Fotografía 11**). Al momento del reporte continúa en tratamiento con itraconazol 200mg/día de manera ambulatoria, con evolución favorable.



**Fotografía 11.** Lesiones en rostro al mes de tratamiento.

## DISCUSIÓN

La paracoccidioidomicosis es una micosis profunda, granulomatosa y supurativa, la cual es endémica en Latinoamérica. Fue descrita por primera vez en 1908 por Adolf Lutz en Brasil<sup>3</sup>, años después Splendore estudió su morfología y sus diferencias con la blastomicosis americana y, en 1930, Floriano de Almeida estableció un nuevo género, *Paracoccidioides*. En 1937, Weiss y Zavaleta reportan el primer caso en el Perú<sup>4,5</sup>.

El agente etiológico es el *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimórfico (25°C forma de filamento y a 35-37°C forma de levadura) que se encuentra en forma de conidia o filamento en los suelos húmedos de climas tropicales y subtropicales y bajo la forma de levadura en sus huéspedes. Las regiones de ceja de selva y selva baja amazónica reúnen las condiciones ecológicas apropiadas para la supervivencia de la vida saprofítica del *Paracoccidioides brasiliensis*, la cual es la forma infectante<sup>7-9</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas, siendo la forma crónica, principalmente el compromiso mucocutáneo y pulmonar, la presentación más frecuente, representando alrededor del 90% de los casos. La forma juvenil diseminada, representa del 5 al 10% de los casos, es de curso rápido, cuadro agudo y subagudo, compromete al sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea) y los huéspedes suelen tener alteración del sistema inmunológico, predominantemente de tipo celular. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de esta presentación son linfadenomegalias (97.4%), fiebre (81.6%), hepatomegalia (71.1%), lesiones cutáneas (44.7%) y esplenomegalia (36.8%)<sup>10</sup>.

Dentro del compromiso cutáneo, el cual tiene una frecuencia no despreciable, suele asemejar lesiones de tipo molusco; recordemos que éstas pueden presentarse como manifestación de diversas patologías, entre ellas criptococosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, molusco contagioso, esporotricosis, enfermedad de Hansen y peniciliosis (*Penicillium marneffe* en pacientes inmunocomprometidos en regiones de China y sureste de Asia).

En el caso que presentamos, encontramos además dos manifestaciones poco frecuentes, el compromiso pericárdico y óseo. En cuanto al primero, no se pudo realizar la confirmación con estudio de la efusión o tejido pericárdico, debido al mal estado general del paciente, pero su evolución seguida con ecocardiografías seriadas en el transcurso del tratamiento evidenciaron la disminución de la efusión pericárdica y mejoría en la función cardíaca.

Cabe recordar, en este punto, la asociación de paracoccidioidomicosis con tuberculosis la cual fluctúa en el rango de 5.5 a 19% de los casos<sup>11</sup>, por lo cual el plan de trabajo incluyó la búsqueda de una coinfección, la cual fue descartada.

Respecto del compromiso óseo, el cual tiene una frecuencia de 5.9%<sup>12</sup>, es de diseminación hematogena y causante de fracturas patológicas. En el paciente que reportamos, se observaron abscesos subcutáneos, derivados del compromiso óseo a nivel clavicular, lo cual también ha sido reportado en la literatura<sup>6</sup>. Cuando se punzó uno de los abscesos se evidenció una secreción amarillenta característica la cual fue positiva al examen directo con KOH.

Pruebas como el examen directo con KOH para la visualización directa del hongo pueden realizarse de múltiples especímenes, tales como lesiones dérmicas, esputo y ganglio, siendo una prueba de gran rendimiento, bajo costo y fácil accesibilidad (sensibilidad del 82% y una especificidad del 90%). Esta accesibilidad es dada por una de las tantas propiedades epidérmicas para su defensa ante elementos extraños como es la eliminación transepidérmica.<sup>8</sup> La eliminación transepidérmica no sólo ha sido descrita en paracoccidioidomicosis sino también en otros hongos como cromomicosis, criptococosis y esporotricosis. Asimismo, en bacterias como tuberculosis, lepra y botriomicosis, y en protozoarios como schistosomiasis o leishmaniasis<sup>13,14</sup>.

La biopsia cutánea característicamente nos muestra hiperplasia pseudocarcinomatosa con formación de granulomas, focos supurativos en donde observamos estructuras levaduriformes multigemantes con base de gemación angosta característicamente en timón de barco o sombrero de Mickey Mouse<sup>8</sup>.

Las pruebas serológicas, como la detección del antígeno de la proteína GP43, no sólo tiene valor diagnóstico, sino también valor como parámetro de seguimiento para los pacientes. Se cuenta además con otras pruebas serológicas, como inmunofluorescencia indirecta (IFI), ELISA, e inmunoblot con una sensibilidad entre 85 y 100%. Pero el diagnóstico definitivo se obtiene con la presencia de *Paracoccidioides brasiliensis* en el cultivo.

En relación a los esquemas terapéuticos, la revisión de la literatura nos muestra que existe una tasa alta de complicaciones y recaídas. En los caso de enfermedad severa los fármacos antimicóticos endovenosos usados con éxito son el anfotericin B y el sulfametoxazol-trimetoprin (SMX/TMP)<sup>15</sup>. En el caso del anfotericin B, presenta una tasa de curación del 60%, pero una alta frecuencia de efectos adversos principalmente renales, 20%. Las sulfonamidas tienen una tasa de curación de 70%, pero 30% de recaídas. Sus efectos

adversos son su toxicidad asociada a supresión medular, trombocitopenia y leucopenia<sup>15</sup>. En las formas no severas o como terapia posterior a la vía endovenosa puede utilizarse itraconazol, ketoconazol y SMX/TMP, teniendo el itraconazol tasas de curación que oscilan entre 88% y 100%<sup>15</sup>.

Los criterios para determinar la cura del paciente son tanto clínicos (desaparición de la sintomatología), micológicos (negativización de los especímenes previamente positivos) e inmunológicos (negatividad o títulos bajos de prueba de inmunodifusión en dos muestras de suero en un intervalo de seis meses luego del tratamiento).

Cabe resaltar que la mejoría clínica en el caso de la forma juvenil diseminada depende del parámetro clínico que se esté evaluando, por ejemplo, la desaparición de la fiebre y de las lesiones dérmicas ocurre en los primeros 30 días de tratamiento mientras que la hepatoesplenomegalia ocurre por encima de los 180 días de tratamiento<sup>10</sup>. Lo mismo ocurre al evaluar los parámetros de laboratorio, por ejemplo, la leucocitosis, linfocitosis y la elevación de los eosinófilos disminuyen lentamente siendo evidente recién a partir de los 12 hasta los 30 meses de tratamiento, a pesar de que se pueda evidenciar mejoría significativa del paciente a las primeras semanas de tratamiento<sup>16</sup>.

## CONCLUSIONES

Se presenta este caso por su riqueza clínica, enfatizando en el compromiso dérmico, tipo molusco, como una de las manifestaciones dérmicas de paracoccidioidomicosis. Además, para recordar el concepto de la eliminación transepidérmica y la accesibilidad y rentabilidad de un examen directo con KOH en las lesiones cutáneas las cuales nos brindan un resultado de forma rápida y nos ahorran el paso a pruebas más complejas en la búsqueda del diagnóstico definitivo del paciente. También para recalcar la importancia de incluir la paracoccidioidomicosis en el diagnóstico diferencial en el caso de compromiso sistémico que abarque el sistema reticuloendotelial, en especial en aéreas endémicas. Finalmente, para revisar los diferentes esquemas terapéuticos que se reportan en la literatura y respecto del seguimiento a los pacientes y sus parámetros, para considerar la curación definitiva de esta patología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MACKINNON JE. Geographical distribution and prevalence of paracoccidioidomycosis. Paracoccidioidomycosis (Scientific Publications, Pan American Health Organization, Washington DC) 1972;254:45-52.
2. NEGRONI R. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis, Lutz's mycosis). Int J Dermatol 1993;32(12):847-59.
3. LUTZ A. Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. Bras Med. 1908;22:121-4.
4. WEISSP,ZAVALETAT.Sobre un caso de linfogranulomatosis mucosica por P. brasiliensis encontrado en Lima. Act Med Per. 1937;11:442-54.
5. RESTREPO A. Coccidioides Immitis Rixford et gilchrist 1895, y Paracoccidioides brasiliensis (splendore 1912) almeida 1930: dos hongos patógenos restringidos al continente americano. Rev. Acad. Colomb. Cienc 2006;30(116):367-86.
6. SHIKANAI-YASUDAMA, TELLES FQ, MENDES RP, COLOMBO AL, MORETTI ML. Consenso em paracoccidioidomycose: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2006;39(3):297-310.
7. GIRALDO M, RESTREPO A, GUTIÉRREZ F, ROBLEDO M, LONDOÑO F, HERNÁNDEZ H, et al. Pathogenesis of paracoccidioidomycosis: a model based on the study of 46 patients. Mycopathologia. 1976;58(2):63-70.
8. DE BRITO T, FURTADO J, CASTRO R, MANINI M. Intraepithelial Parasitism as an infection mechanism in human paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis). Virchows Arch A Pathol Pathol Anat 1973;361(2):129-38.
9. BURSTEIN Z. Aspectos clínicos de la blastomycosis sudamericana (Paracoccidioidomycosis) en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2002;19(1):43-7.
10. NOGUEIRA MG, ANDRADE GM, TONELLI E. Clinical evolution of paracoccidioidomycosis in 38 children and teenagers. Mycopathologia 2006;161(2):73-81.
11. BASTA C. Aspectos epidemiológicos da tuberculose na população indígena Suruí, Amazônia, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop 2004;37(4):338-42.
12. SILVA AF. Contribuição aos estudos da paracoccidioidomycose no Parana e das lesões osseas e articulares paracoccidioidicas. Thesis. 1976.
13. RAMDIAL PK, CALONJE E, SINGY, CHOTEY NA, ABOOBAKER J. Molluscum-like cutaneous cryptococcosis: a histopathological and pathogenetic appraisal. J Cutan Pathol 2008;35(11):1007-13.
14. URIBE F, ZULUAGA A, LEON W, RESTREPO A. Histopathology of chromoblastomycosis. Mycopathologia 1989;105(1):1-6.
15. MENEZES VM, SOARES BG, FONTES CJ. Drugs for treating paracoccidioidomycosis. The Cochrane Library, 2007;4. Oxford: Update Software.
16. NOGUEIRA M, QUEIROZ G, TONELLI E, NOGUEIRA S, MIRANDA A, SILVA P. Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidioidomycose. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2006;39(5):478-83.