

Paracoccidioidomycosis A propósito del primer caso uruguayo en un paciente de sexo femenino

Dres. Mary Laguna¹, Ismael A. Conti Díaz², Héctor D. Navarrete³

Resumen

Se refiere el primer caso uruguayo autóctono de paracoccidioidomycosis en paciente de sexo femenino, habiendo correspondido los 77 previamente diagnosticados a pacientes del sexo masculino.

Se destaca la presencia de lesiones granulomatosas orales ricas en células del agente etiológico que son interpretadas como de origen metastásico a punto de partida de lesiones pulmonares de larga data.

La diseminación extrapulmonar del hongo pudo haber sido favorecida por un bajo tenor de estrógenos circulantes, propio del perfil hormonal climatérico comprobado en la paciente con una menopausia de corta duración.

La infección primaria de la enferma probablemente tuvo lugar antes de los 14 años de edad, época en que vivió sobre costas del arroyo Sacra, afluente del Río Uruguay, en plena área endémica.

Palabras clave: *Paracoccidioidomycosis*
Mujeres
Uruguay

Introducción

La paracoccidioidomycosis (PCM) es una micosis sistémica por regla general grave, causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*.

Descrita por Lutz en 1908⁽¹⁾, afecta a personas de Sur y Centro América entre los grados 23 de latitud norte y 34,5 de latitud sur. Aproximadamente 10 millones de individuos se hallarían infectados por este patógeno⁽²⁾.

1. Médico Dermatólogo. Hospital Escuela del Litoral, Paysandú.

2. Médico Dermatólogo. Ex-Profesor Director de la Cátedra y Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

3. Profesor Director de la Cátedra y Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Ismael A. Conti Díaz. Ayacucho 3314. Montevideo.

Presentado: 20/3/1998

Aceptado: 24/4/1998

En Uruguay la enfermedad fue descrita en 1940 por Cancela y colaboradores⁽³⁾. Desde entonces hasta el presente, han sido diagnosticados un total de 77 casos, correspondiendo todos ellos a pacientes del sexo masculino, en su gran mayoría leñadores de montes de árboles autóctonos de las costas de los ríos Uruguay y Negro⁽⁴⁾.

El objetivo principal de esta comunicación es dar a conocer el primer caso nacional en una paciente del sexo femenino.

Observación clínica

Mujer de 46 años, raza blanca, proveniente de barrio suburbano de la ciudad de Paysandú, enviada al Servicio de Dermatología del Hospital Escuela del Litoral el 27 de febrero de 1997 por lesiones ulcerativas de boca y aliento fétido, odinofagia y sialorrea.

Examen físico: paciente adelgazada, apirética, polipneica, con lesiones orales intensamente dolorosas que di-



Figura 1. Lesiones vegetantes y granulomatosas sobre punta y bordes laterales de lengua, encía superior, labio superior y comisuras labiales. Falta de dientes por extracción de los mismos como consecuencia de la gingivitis paracoccidioidica causante de su movilidad exagerada.

ficultan tanto el interrogatorio como el examen. Sobre punta y bordes laterales de la lengua, mucosa yugal, cara interna de labios, encías, piso de boca y paladar duro, así como parte del paladar blando, se observan lesiones vegetantes, granulomatosas, abollonadas, erosionadas y cubiertas parcialmente por exudado gris amarillento (figura 1). La gingivitis fácilmente sangrante llevó a la extracción de piezas dentarias por movilidad excesiva de las mismas. Abundante sialorrea. A la palpación se aprecia induración de las lesiones. Adenopatías subángulo-maxilares sin caracteres inflamatorios, indoloras.

Resto del examen: piel pálida, sin lesiones; marcado hipocratismo digital. En la observación otorrinolaringológica no se aprecian lesiones nasales ni faringolaríngeas. Al examen pleuropulmonar, ruidos bronquiales secos. Sin hepato ni esplenomegalia.

Evolución del cuadro clínico actual: aproximadamente 18 meses.

Con estas características lesionales se plantea el diagnóstico clínico de PCM, orientando el interrogatorio sobre antecedentes personales y ambientales, solicitándose los correspondientes estudios confirmatorios.

Antecedentes personales

- ❑ Ambientales: paciente nacida en Paysandú en 1951, vivió en costas del arroyo Sacra del mismo Departamento, afluente del río Uruguay hasta la edad de 14 años, trasladándose luego a la ciudad de Montevideo donde residió hasta los 39 años. De regreso a Paysandú (1990), habita desde entonces en barrio suburbano con aserradero y depósito de leña de monte contiguos a su casa.

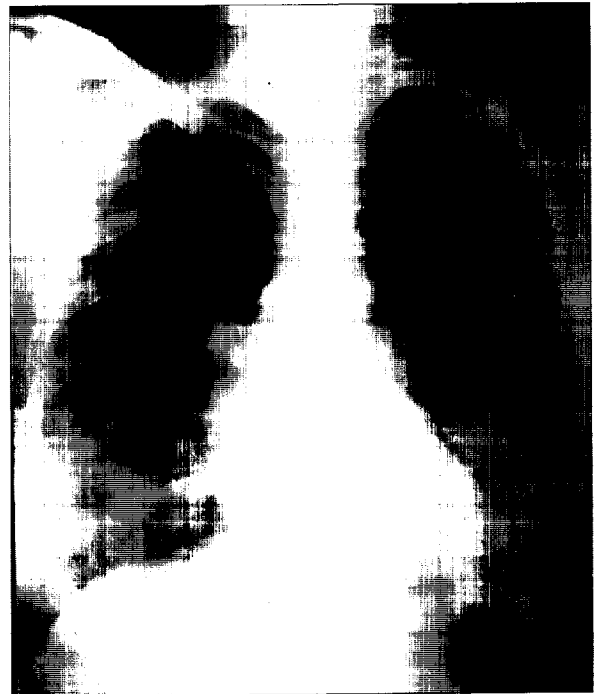


Figura 2. Radiografía simple de tórax de nuestra paciente, tomada en 1988, mostrando imágenes infiltrativas y nodulares múltiples de ambos hemitórax a predominio basal. No se realizó diagnóstico etiológico en ese momento.

- ❑ Laborales: se desempeñó siempre en tareas domésticas.
- ❑ Patológicos: desde 1985 episodios de tos seca atribuida en principio a su intenso tabaquismo; una radiografía de tórax tomada en 1987 en el Hospital Maciel mostró nódulos múltiples, algunos cavitados, distribuidos difusamente en ambos campos pulmonares, con ligero predominio basal (figura 2). La baciloscopia fue negativa. En el año 1988 fue estudiada en el Instituto de Tisiología por tos y hemoptisis; la fibrobroncoscopia no mostró lesiones, realizándose biopsia transbrónquica y lavado bronquial para estudios baciloscópicos y micológicos que resultaron negativos. La histopatología mostró zonas de fibrosis que se interpretaron como secuelas de neumopatía aguda. La velocidad de eritrosedimentación (VES) fue de 28 mm en la primera hora. Se le recomendó vigilancia médica pero se traslada a Paysandú donde acude sólo esporádicamente a consultas en policlínicas periféricas.

Exámenes complementarios (marzo de 1997)

- ❑ Radiografía simple de tórax: lesiones pulmonares bilaterales difusas de tipo intersticial con aspecto reticular y áreas de patrón en panal, compatible con fibrosis pulmonar (figura 3).



Figura 3. Radiografía simple de tórax obtenida nueve años después que la anterior, en marzo de 1997. Revela lesiones intersticiales bilaterales y difusas con aspecto reticular y áreas de patrón en panal, compatibles con fibrosis pulmonar.

□ Examen micológico: el examen microscópico en fresco entre lámina y laminilla de material de raspado de lesiones orales reveló abundantes estructuras levaduriformes, la mayoría esféricas de 10 a 25 micras de diámetro, con imagen doble contorno y muchas de ellas multibrotantes. Tales características, típicas de *Paracoccidioides brasiliensis*, permitieron naturalmente certificar el diagnóstico de PCM en el caso en cuestión.

Una biopsia de lesión lingual conteniendo numerosas células de *P. brasiliensis* en el examen en fresco de su triturado, originó típicas colonias del agente en fase levaduriforme sobre tubos de agar glucosado de Sabouraud conteniendo antibióticos antibacterianos y cicloheximida e incubados a 30°C (cepa 2054 en micoteca del Instituto de Higiene de Montevideo). Ratones blancos suizos inoculados vía intraperitoneal con suspensión del triturado de la biopsia mostraron en sus autopsias realizadas dos meses después, pequeños nódulos paratesticulares y epiploicos conteniendo muchas células del parásito; sus cultivos fueron también positivos para *P. brasiliensis*.

Estudio serológico: la reacción de doble difusión en agar (DDA) realizada con paracoccidioidina y suero de la paciente, en la Sección Micología del Departamento de Parasitología del Instituto de Higiene, originó dos bandas de precipitación con reacciones de identidad total con bandas de suero control de PCM.

Estudio histopatológico: en secciones de mucosa lingual teñidas con hematoxilina-eosina y con PAS, se ob-

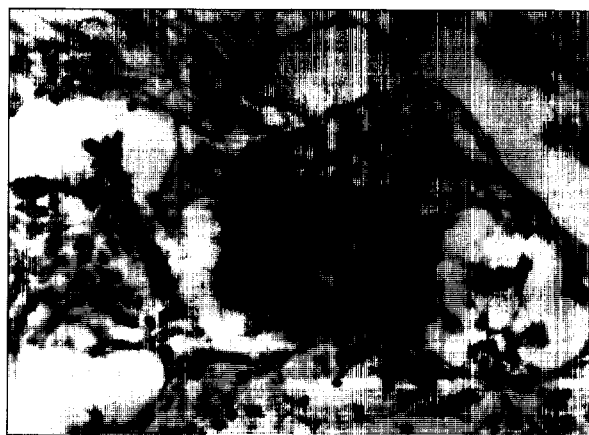


Figura 4. Sección de mucosa lingual. Se aprecia una reacción inflamatoria granulomatosa de tipo tuberculoide con células gigantes multinucleadas conteniendo en su interior elementos levaduriformes PAS positivos y multibrotantes, característicos de *P. brasiliensis* PAS-hematoxilina. Aumento original x 120.

servó una intensa reacción inflamatoria crónica granulomatosa de tipo tuberculoide, identificándose en el citoplasma de células gigantes, estructuras levaduriformes redondeadas y otras ligeramente ovoideas, de doble contorno, algunas de ellas multibrotantes, con las características de *P. brasiliensis* (figura 4).

Funcionalidad respiratoria (espirometría): capacidad vital y capacidad vital forzada disminuidas en forma severa (1.781 y 3.571, respectivamente). Índice de Gaensler-Tiffenau, 85%. Flujos forzados FEVI, 2.781 (55%). Flujos 25-75 (33%). En suma: valores de volúmenes pulmonares dinámicos compatibles con patrón restrictivo moderadamente severo a nivel de gran vía aérea y muy severo a nivel de pequeña vía aérea. Curva flujo-volumen compatible con restricción.

Estudios de laboratorio actuales

Hemograma: glóbulos rojos 3.800.000 elementos/mm³; glóbulos blancos 5.000 elementos/mm³ (neutrófilos 61%; eosinófilos 12%; basófilos 0%; monocitos 4%; linfocitos 23%). VES: 75 mm en la primera hora (otra de 130 mm en la primera hora). Proteinograma electroforético: inversión albúmina-globulina con hipergamaglobulinemia. Funcional hepático, glicemia y azoemia, dentro de valores normales. VDRL y VIH negativos.

Dosificación hormonal por técnica de ELISA automatizada: Prolactina, 8,9 ng/ml (valor de referencia, VR = 3-23) hormona folículo estimulante (FSH), 39 m UI/ml (VR = 0,9-17) hormona luteoestimulante (LH), 14 m UI/ml (VR = 0,3-8) Estradiol, 32 ng/ml (VR = 47-231) Progesterona, 0,10 ng/ml (VR = 0,1-24)

Estudio de ecografía con Doppler de arterias periféricas de ambas manos: A nivel de arteria humoral se obser-

van registros trifásicos; a nivel del pulso radial, registros monofásicos, no obteniéndose señal de arterias digitales a pesar de una ecosonda de 8 megaergios.

Tratamiento

Confirmado el diagnóstico de PCM, se inició de inmediato tratamiento con itraconazol 200 mg/día vía oral durante una semana, continuándose luego con 100 mg/día hasta completar una dosis total de 19 g en un período de seis meses.

Evolución

Luego de la primera semana de tratamiento se observó una franca mejoría de las lesiones orales, con desaparición de la sialorrea y el aliento fétido, así como de la odinofagia, lo que permitió una correcta alimentación. En las semanas subsiguientes las lesiones continuaron regresando paulatinamente hasta lograrse la cicatrización de las mismas. Las lesiones pulmonares se mantuvieron prácticamente incambiadas en su imagenología.

Comentarios

La sospecha de PCM diseminada crónica, en este caso fue planteada en base a la presencia de lesiones granulomatosas orales junto a lesiones pulmonares de larga data, sin sintomatología clínica llamativa e imágenes radiológicas de nódulos múltiples bilaterales a predominio basal y baciloscopías negativas. La presunción diagnóstica fue confirmada mediante la demostración de *P. brasiliensis* en material de raspado lesional y biopsia, con obtención de cultivos del agente.

Las lesiones granulomatosas de la PCM crónica diseminada del adulto representan metástasis a partir de focos pulmonares primarios, de acuerdo a estudios pioneros realizados en Uruguay, hipótesis hoy día universalmente aceptada^(5,6). Las lesiones pulmonares iniciales habitualmente regresan y curan espontáneamente⁽⁷⁾. La mayoría de las veces son paucisintomáticas pero a veces son imágenes radiológicas de entidad. Tal cosa habría sucedido en nuestra paciente en la que importantes lesiones pulmonares fueron comprobadas 10 años atrás, sin haberse realizado diagnóstico etiológico en ese momento. Lamentablemente como es de norma, en una gran mayoría de casos el diagnóstico etiológico se hace recién luego de la diseminación linfohemática, con consecuencias desfavorables severas para el paciente. Entre tales consecuencias no es menos relevante la fibrosis pulmonar presente también en este caso.

Luego de la diseminación, *P. brasiliensis* puede colonizar no sólo las mucosas aerodigestivas superiores sino también otras vísceras. Llamó la atención en la paciente

las alteraciones comprobadas a nivel de la circulación arterial de miembros superiores; si bien excepcionales, han sido descritas localizaciones del parásito en grandes arterias^(8,9).

El predominio de varones sobre mujeres en la PCM varía entre 7:1 a 70:1, según opinión de diferentes autores^(8,10), contrastando con lo que sucede en la PCM infección en la que, por el contrario, ambos sexos tendrían similares índices de infección^(11,12). Tal predominio ha sido explicado por el efecto inhibitorio de hormonas sexuales femeninas, en particular el 17-betaestradiol, sobre la transformación de la fase micelial a la levaduriforme del hongo, fenómeno considerado fundamental para el desarrollo de la acción patógena⁽¹³⁾. El efecto inhibitorio sería consecuencia de la unión de aquellas hormonas al citosol del hongo a través de receptores proteicos^(10,14). Es probable, sin embargo, que los estrógenos actúen también directamente contra la forma levaduriforme del hongo, inhibiendo su multiplicación y diseminación.

El perfil hormonal climatérico de nuestra paciente, portadora de una menopausia de corta duración y caracterizado por un valor descendido del estradiol con aumento relativo de los valores de las hormonas FSH y LH, constituiría un factor explicativo de la diseminación extrapulmonar del hongo. Entre otros factores favorecedores figura el deficitario estado nutricional de la paciente, habiéndose descartado la presencia del VIH.

El análisis de la casuística nacional de PCM revela que la gran mayoría de los pacientes trabajaron por períodos prolongados como leñadores en montes de árboles indígenas, lo que sugiere una íntima relación del agente etiológico con la vegetación autóctona⁽¹⁵⁾. Por este motivo y recordando que el período de incubación de la enfermedad es comúnmente de varios años, planteamos la hipótesis de que la enferma aquí analizada se haya infectado antes de los 14 años de edad, época en la que vivió sobre costas del arroyo Sacra, afluente del río Uruguay en plena área endémica.

A los 77 casos de PCM previamente diagnosticados en el Uruguay, todos ellos en el sexo masculino, debe sumarse el de la paciente objeto del presente trabajo. Entre 1933 en que se describiera el primer caso nacional y hasta 1972, existió un aumento progresivo de la incidencia por decenios de la afección: a partir de 1973 comenzó un descenso en el número de casos registrados por causas aún no bien determinadas.

El seguimiento evolutivo de nuestros pacientes reveló la severidad reconocida de la enfermedad en virtud del alto número de muertes, la frecuencia de las recidivas lesionales a pesar de correctos tratamientos y la también elevada incidencia de importantes secuelas fibróticas⁽⁴⁾.

Agradecimientos

A los Dres. L. Araújo, S. Echeverrigaray, W. Lozano y A. Lanfranconi por su valiosa colaboración en el estudio de nuestra paciente. Al Profesor Dr. J. Bonifacio por su interpretación de los resultados de la investigación hormonal. A los Dres. E. Gezuele y R. Ballesté, integrantes del Departamento de Parasitología del Instituto de Higiene por su colaboración en la inoculación de animales de laboratorio y estudio serológico del caso, respectivamente. Al laboratorio Dispert-Janssen por haber suministrado sin costo alguno el Itraconazol empleado para el tratamiento completo de la paciente.

Summary

A report is made of the first Uruguayan autochthonous case of paracoccidioidomycosis in a female patient, the 77 previously diagnosed cases corresponding to males. Stress is laid on the presence of oral granulomatous lesions rich in cells of an etiologic agent interpreted as of metastatic origin stemming from long-dating pulmonary lesions. Extrapulmonary dissemination of the parasite is likely to be favored by the relatively low amount of circulating estrogens intrinsic to the climateric hormonal profile noted in the patient with a short-duration menopause. The primary infection probably took place before age 14, when the patient lived on the border of Sacra stream, a river Uruguay tributary, in a distinct endemic area.

Résumé

Il s'agit du premier cas uruguayen autochtone de paracoccidioidomycose chez un patient de sexe féminin, les 77 cas diagnostiqués auparavant se présentant au sexe masculin.

On signale la présence de lésions granulomateuses orales riches en cellules de l'agent étiologique, interprétées comme d'origine métastatique, point de départ de lésions pulmonaires de longue date.

La dissémination extrapulmonaire du champignon a pu se voir favorisée par le bas niveau d'oestrogènes circulants, caractéristique du profil hormonal ménopausique constaté chez la patiente ayant une ménopause à courte durée.

L'infection primaire de la malade avait probablement eu lieu avant ses 14 ans, période où elle a vécu sur les rives du ruisseau Sacra, affluent du Rio Uruguay, en pleine zone endémique.

Bibliografía

1. **Lutz A.** Uma mycose pseudococcidióidica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyfoblastomycoses americanas. *Brasil Med* 1908; 22: 121-4.
2. **Mc Ewen JG, García AM, Ortiz ABL, Botero S, Restrepo A.** In search of the natural habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Arch Med Res* 1995; 26: 305-6.
3. **Cancela Freijo J, Zelada LA; Mateo A.** Granuloma paracoccidióidico. Primer caso autóctono observado en el Uruguay. *An O.R.L. (Montevideo)* 1940; 10: 175-202
4. **Conti Díaz I A.** Contribución al conocimiento y progreso científico en Micología Médica. Montevideo; Nuevo Sur, 1997: 80 p.
5. **Mackinnon, JE.** Blastomycosis sudamericana experimental por via pulmonar. *An Fac Med Montevideo* 1959; 44: 355-8.
6. **Conti Díaz IA, Yarzabal L, Mackinnon JE.** Lesiones cutáneas, orofaríngeas, rectales y musculares por inoculación intracardíaca de *Paracoccidioides brasiliensis* al cobayo y al conejo. *An Fac Med Montevideo* 1959; 44: 601-7.
7. **Alves dos Santos JW, Michel GT, Londero AT.** Paracoccidioidoma: case record and review. *Mycopathologia* 1997; 137: 83-5.
8. **Rippon JW.** Tratado de Micología Médica, 3a ed. Mexico: Nueva Editorial Interamericana, 1990.
9. **Angulo Ortega A.** Anato-clinical aspects of paracoccidioidomycosis. In: Pan American Health Organization. Pan American Symposium of Paracoccidioidomycosis, 1, Washington DC, 1972: Scientific Publication 254. Washington: WHO, 1972: 129-33.
10. **Carrada - Bravo T, Corrales Sánchez JS, Corrales Sánchez JD, Ramírez Raya E.** *Paracoccidioides brasiliensis*; avances recientes y perspectivas. *Piel* 1995; 10: 520-35.
11. **Greer DL, Estrada DC, Trejos LA.** Dermal reactions to paracoccidioidin among family members of patients with paracoccidioidomycosis. In: Pan American Health Organization. Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis, 1., Washington DC 1972. Scientific Publication 254. Washington: WHO, 1972: 76-83.
12. **Restrepo A, Robledo M, Ospina S, Restrepo M, Correa A.** Distribution of paracoccidioidin sensitivity in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1968; 17: 25-37
13. **Muchmore HG, Mc Kown BA, Mohr JA.** Effect of steroid hormones on the growth of *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Pan American Health Organization. Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis, 1, Washington DC 1972. Scientific Publication 254. Washington: WHO, 1972: 300-4.
14. **Rubinstein P, Negroni R.** Micosis broncopulmonares del adulto y del niño. 2ª ed. Buenos Aires: Beta, 1981: 523 p.
15. **Conti Díaz I A, Calegari L.** Paracoccidioidomycosis en el Uruguay: su estado y problemática actuales. *Bol Of Sanit Panam* 1979; 86 (3): 219-29.