

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DEL TEMA

Agosto 2022

Dra. Jhaliany Herrera
Dra. Luciana Noble
Asist. Dr. Santiago Gemelli
Prof. Adj. Dra. Mariana Guirado



I	CASO CLÍNICO
II	INTRODUCCIÓN
III	EPIDEMIOLOGÍA
IV	ETIOLOGÍA
V	¿CÓMO SE ADQUIERE LA INFECCIÓN POR <i>Paracoccidioidomycosis</i>?
VI	CLASIFICACIÓN
VII	INFECCIÓN SUBCLÍNICA

VIII	MANIFESTACIONES CLÍNICAS <ul style="list-style-type: none">• FORMA AGUDA/SUBAGUDA• FORMA CRÓNICA• SECUELAS
IX	DIAGNÓSTICO
X	TRATAMIENTO
XI	SEGUIMIENTO E INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN
XII	PRONÓSTICO
XIII	RECAÍDA
XIV	APRENDIZAJES



CASO CLÍNICO

SM, 39 años. Procedente de ciudad del litoral sur del Río Uruguay.
Trabajador rural.

Antecedentes personales:

- Tabaquismo intenso. No bronquítico crónico.
- Cirugía hace 15 años por tumoración mamaria.

Enfermedad actual: comienza 8 meses previos a la consulta con lesión a nivel de labio inferior que en la evolución compromete encía y piso de boca. Concomitantemente refiere disnea clase funcional II de aproximadamente 6 meses. Niega otros síntomas respiratorios. No fiebre. Niega repercusión general. Sin noción de contacto con tuberculosis. Contacto con monte autóctono.

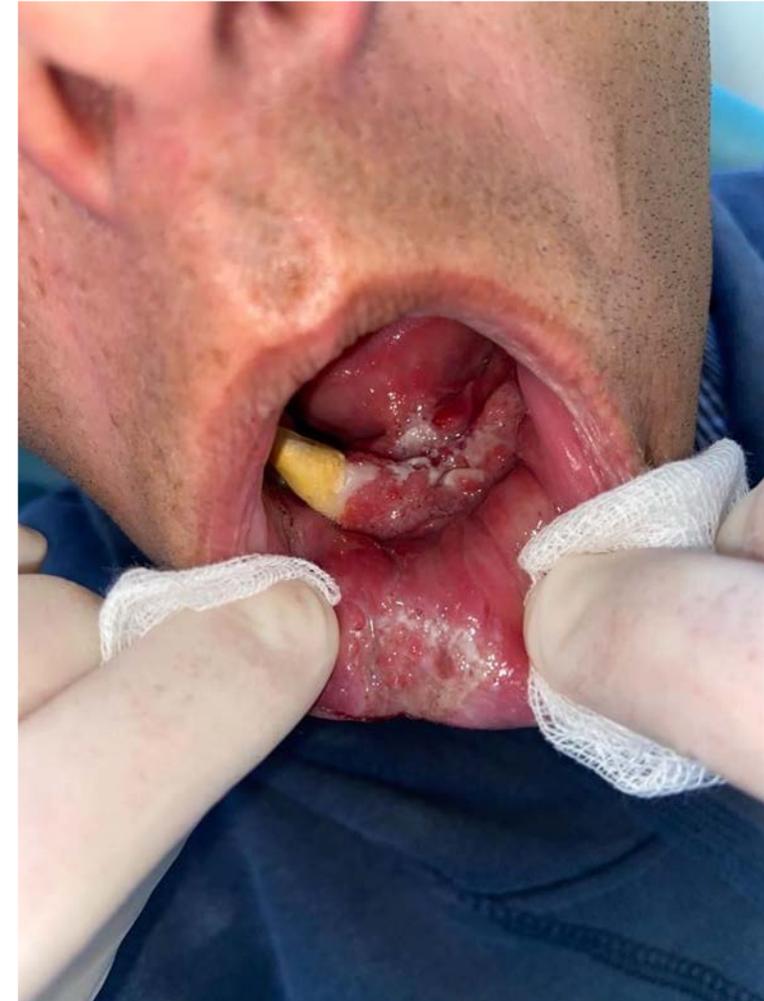
Examen físico: Vigil, BOTE, delgado, Bien hidratado y perfundido. Tax 36.6°C

PyM: Normocoloreado. Lesión ulcerada de bordes irregulares a nivel de labio inferior, encía y piso de boca.

CV: RR 80 cpm, no soplos, normotenso.

PP: Eupneico. MAV +/+, no estertores. Sat O₂ 99% VEA.

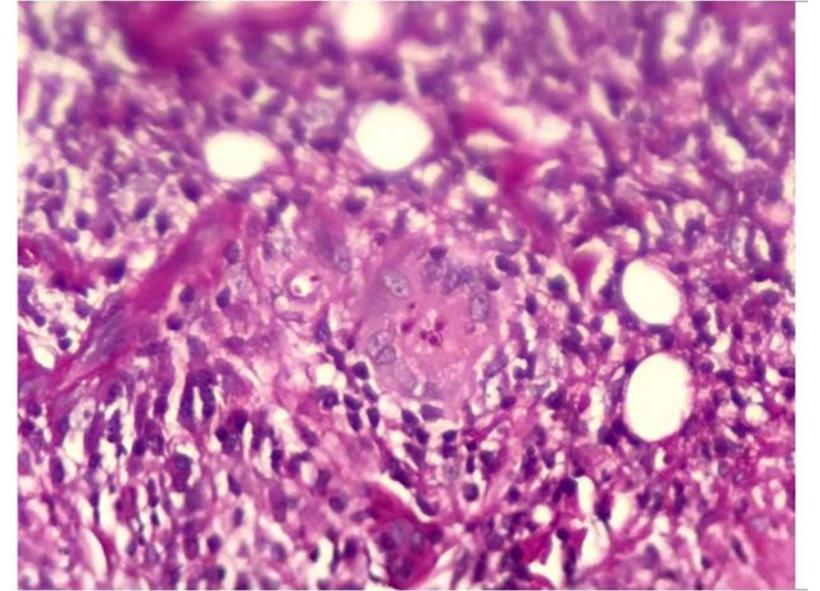
ABD: Blando, depresible e indoloro.



CASO CLÍNICO

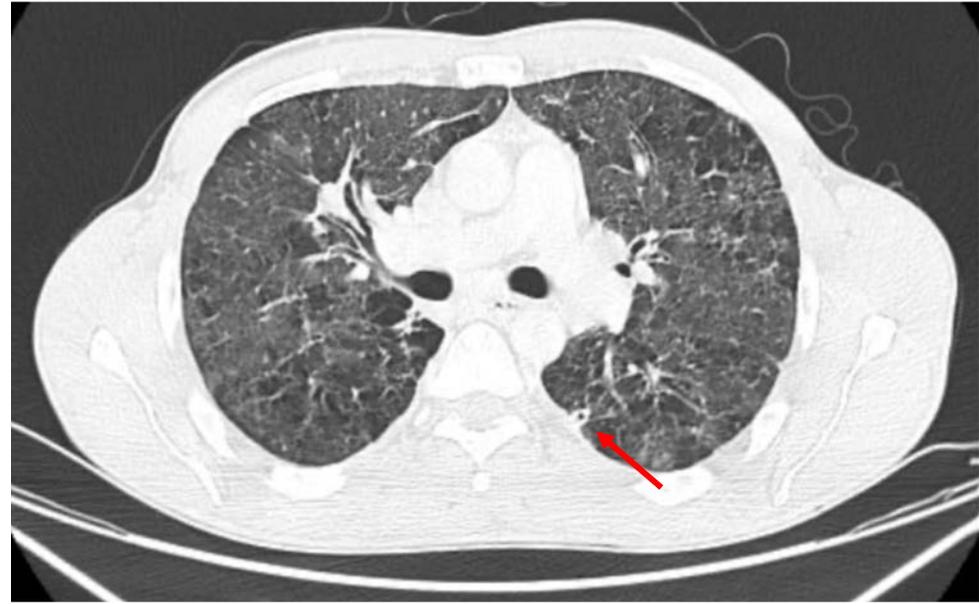
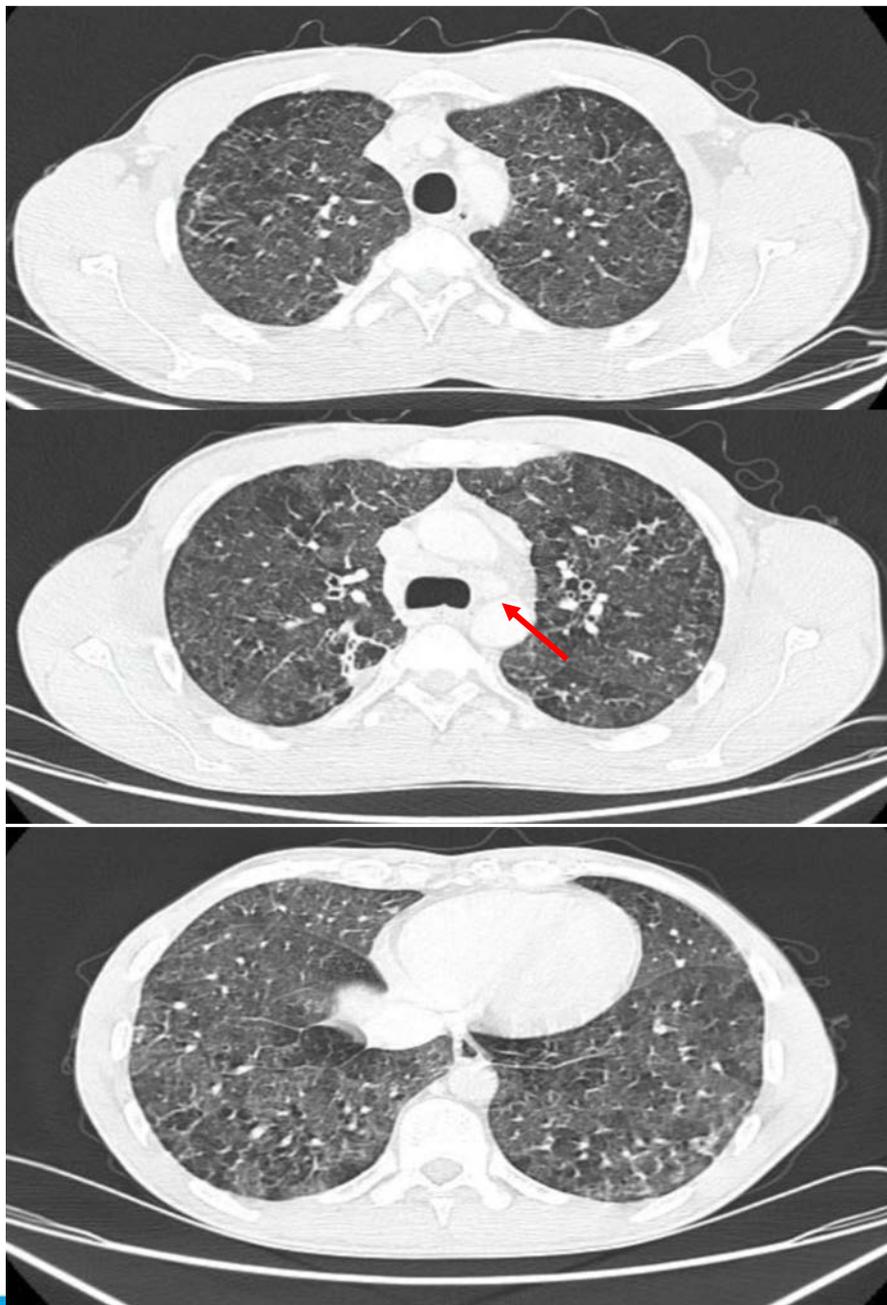
Consulta en odontología donde solicitan biopsia por sospecha de carcinoma epidermoide.

Anatomía patológica 22/04/22: inflamación granulomatosa crónica, se destaca la presencia de microorganismos localizados en el corion y citoplasma de las células gigantes, conformados por una doble pared birrefringente PAS positivas.



Paraclínica ingreso:

- Hemoglobina 16.6 g/dL, plaquetas 279.000 uL, leucocitos 8.570 uL, neutrófilos 5.110 uL, eosinofilos 160 uL,
- Creatinina 0.67 mg/dL, Urea 25 mg/dL, sin disionias,
- Proteína C reactiva 18 mg/L,
- Bilirrubina total 0.48 mg/dL, albúmina 3.70 g/dl, TGO 17 U/L, TGP 15 U/L, GGT 41 U/L,
- VDRL y VIH no reactivo, VHC y VHB negativo.



CASO CLÍNICO

TC cráneo, cuello y tórax 29/04/22:

No hay alteraciones de la densidad del parénquima encefálico supra e infratentorial. No hay colecciones ni procesos expansivos extra-axiales. Estructuras de línea media centradas. Sistema ventricular y espacio subaracnoideo de aspecto normal para la edad.

Se observan algunos ganglios aumentados de tamaño a nivel yugulocarotídeo alto a izquierda, de hasta 7 mm.

Área de enfisema paraseptal y centrolobulillar bilateral.

Engrosamiento del intersticio peribroncovascular y perilobulillar.

A nivel del segmento apical del LII se observa nódulo cavitado de 13 mm L.

Micronódulos de distribución bilateral y difusas.

Se observan tractos densos en LSD y segmento apical del LII que asocian dilatación de estructuras bronquiales de aspecto secuelar.

Se observan adenomegalias laterotraqueales derechas altas y bajas, subcarinales y en ventana aortopulmonar de hasta 11 mm. No hay derrame pleural ni pericárdico.



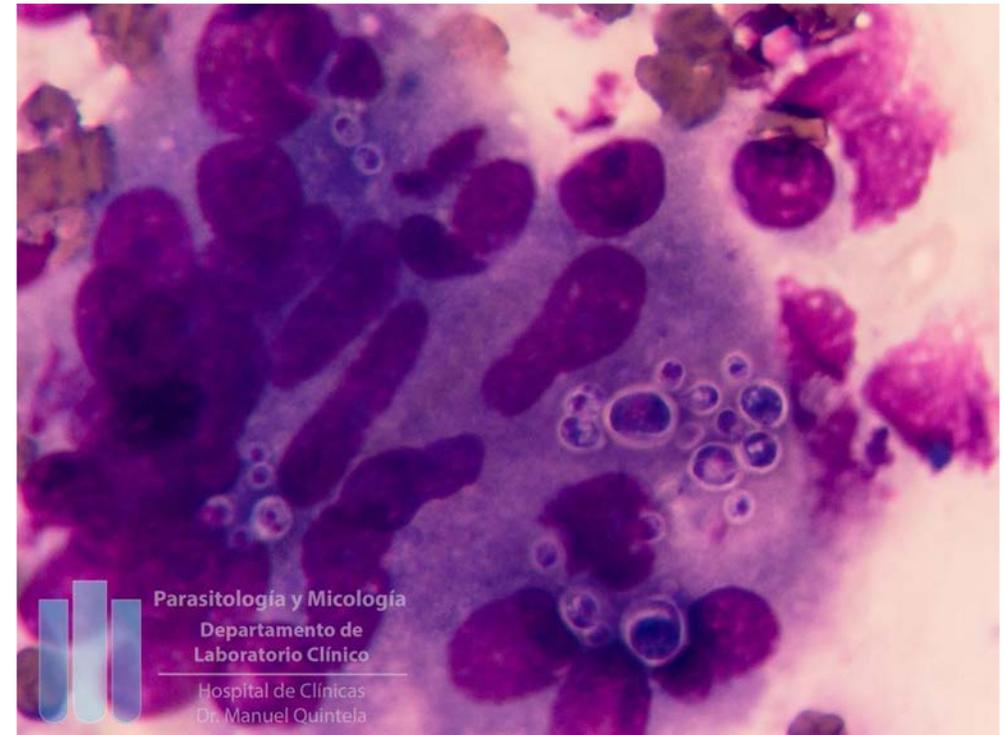
Se solicita valoración y toma de **muestras por equipo de micología**: Directo en fresco negativo, Gram y Giemsa negativos.

Cultivo micológico desarrolla *Paracoccidioides brasiliensis*

Biopsia de labio inferior: Ziehl-Neelsen negativo, tinta china negativo,

Gram y Giemsa se observan levaduras redondeadas multibrotantes.

Cultivo micológico desarrolla *Paracoccidioides brasiliensis*



Diagnóstico: Paracoccidioidomicosis moderada.

Tratamientos recibidos:

- TMP-SMX 4 amp (80/400 mg) c/8 hs I.V desde el 29/04/22 hasta el 02/05/22.
- Anfotericina B desoxicolato 50 mg/día I.V día desde el 02/05/22 hasta 12/05/22.
- Itraconazol 200 mg V.O c/8hs por 72 hs , luego 200 mg c/12 hs desde 13/05 hasta la actualidad.

Seguimiento: buena evolución clínica, mejoría de disnea y lesiones, sin otros síntomas respiratorios, sin registros febriles.

Paraclínica de control 04/07:

- Hemoglobina 18 g/dL, plaquetas 180.000 uL, leucocitos 12.000 uL,
- Creatinina 0.93 mg/dL, Urea 22 mg/dL,
- Proteína C reactiva 2.3 mg/L,
- Bilirrubina total 0.74 mg/dL, Albúmina 4.0 g/dL, TGO 23 U/L, TGP 25 U/L.



Evolución de lesiones luego de 2 semanas de tratamiento.



TC tórax 6/06/22: Enfisema paraseptal y centrolobulillar de distribución bilateral.

Disminución del engrosamiento del intersticio peribroncovascular y perilobulillar. Micronódulos de distribución bilateral y difusa. Persisten tractos densos en LSD y segmento apical del LII que asocian dilatación de estructuras bronquiales de aspecto secuelar. Persisten las adenomegalias laterotraqueales derechas altas y bajas, subcarinales y en ventana aortopulmonar de hasta 13 mm. No hay derrame pleural ni pericárdico.



En suma

- SM, 39 años, trabajador rural
- Tabaquista
- Contacto con monte autóctono
- Sin antecedentes de viaje
- Lesión ulcerada de bordes irregulares a nivel de piso de labio inferior, encías y piso de boca.
- Disnea de esfuerzo clase funcional II, con afectación pulmonar a nivel imagenológico.

Diagnóstico: Paracoccidioidomicosis crónica moderada a *P. brasiliensis* con compromiso cutáneo, mucoso y pulmonar, autóctono.



REVISIÓN DEL TEMA



INTRODUCCIÓN

Es una micosis sistémica común en áreas húmedas de América Latina.

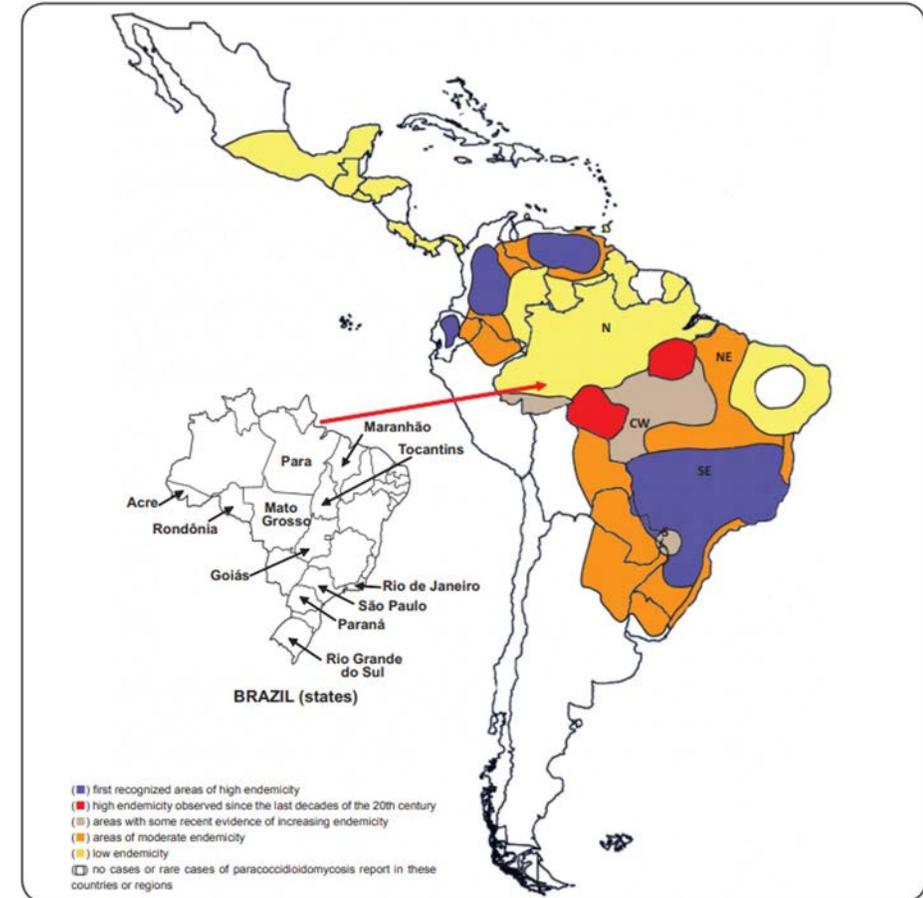
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Paracoccidioides lutzii*

Fue descrita por primera vez por Adolfo Lutz, en 1908, en 1912 Splendore describió la morfología del hongo y en 1930 Floriano Paulo de Almeida denominó a este hongo como *P. brasiliensis*.

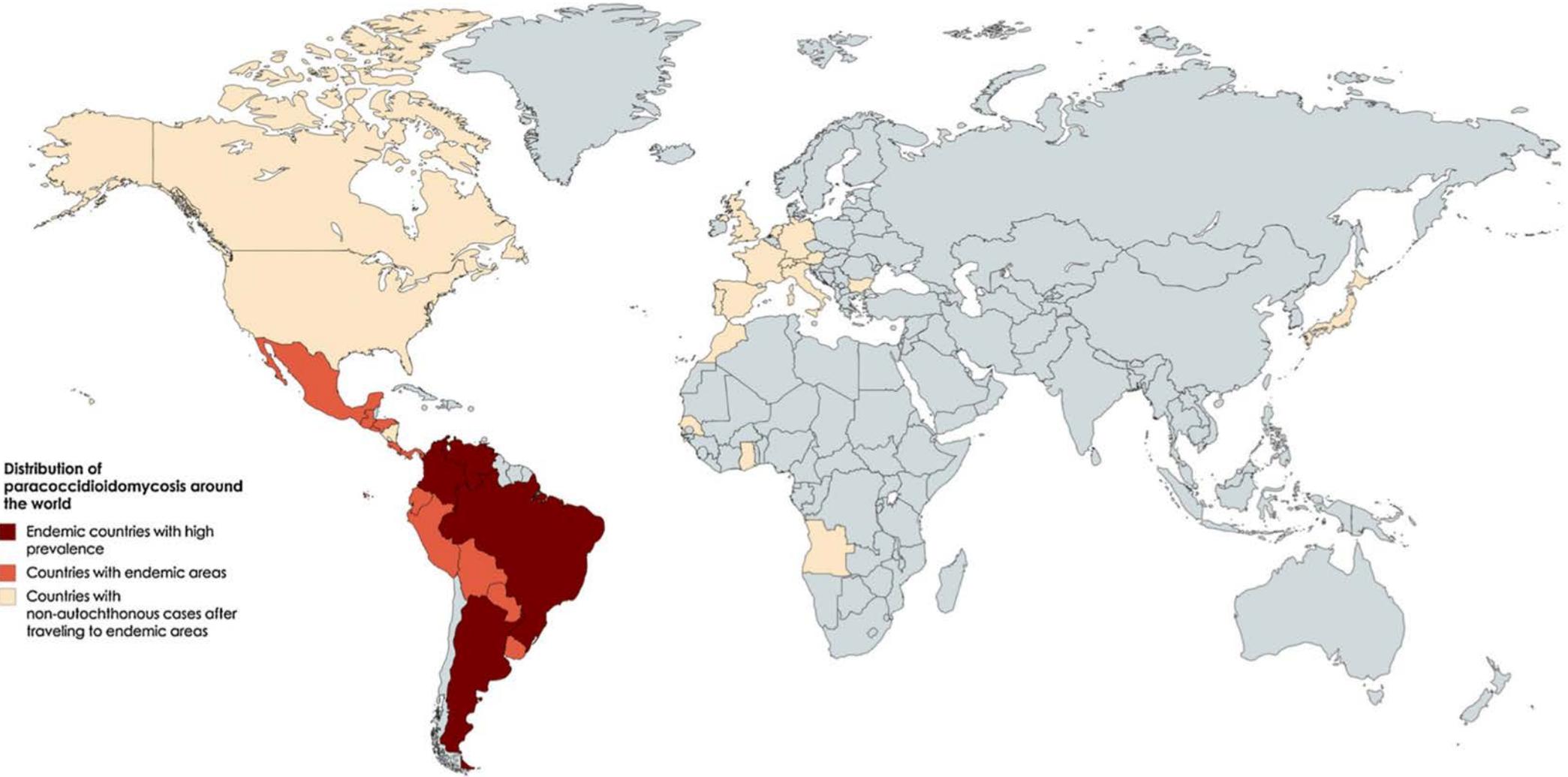
El hongo es adquirido por inhalación, periodo de incubación de meses a años, afectación pulmonar que puede posteriormente afectar a la piel, mucosa oral, nasal y gastrointestinal, bazo e hígado.

Más frecuente en hombres/mujeres de 10:1, entre 50-64 años, personas que realizan actividades relacionadas con el manejo de suelos contaminados con el hongo como trabajadores de áreas rurales, agricultores y trabajadores de la construcción.

Los casos reportados en Uruguay provienen del litoral del Río Uruguay y están relacionados con el trabajo en montes autóctonos, ej: leñadores.



EPIDEMIOLOGÍA



ETIOLOGÍA

Familia Ajellomycetaceae.

Orden Onygenales.

Género Paracoccidioides.

- *Paracoccidioides brasiliensis* complejo de 5 grupos filogenéticos: S1a, S1b, PS2, PS3 y PS4-2,3,4.
- Regiones endémicas concretas.

- *Paracoccidioides lutzii* especie monofilético.
- Genoma característico y diferencia en los conidios.
- Sólo se ha identificado en las regiones centrales, meridionales y septentrionales de Brasil.

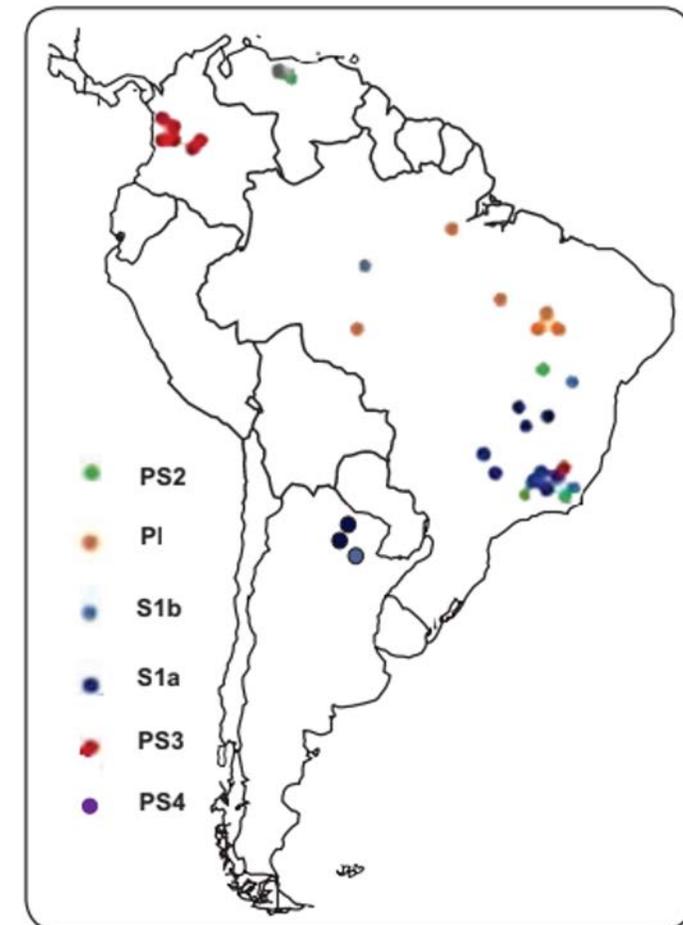


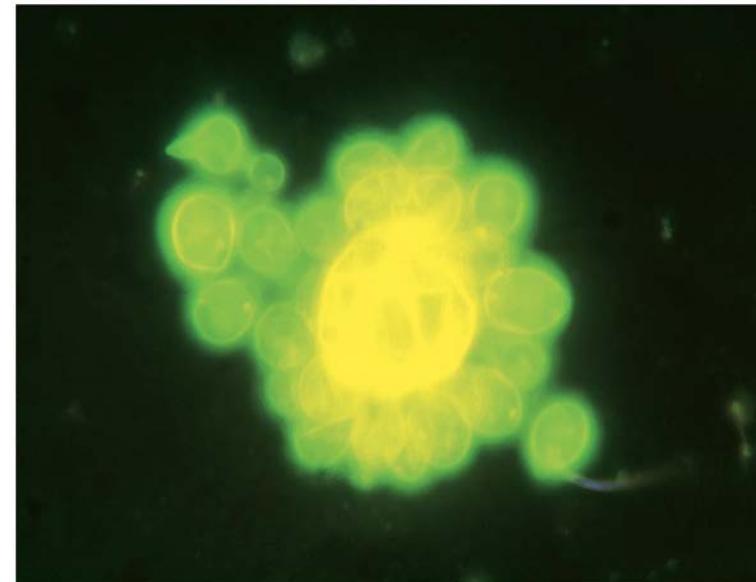
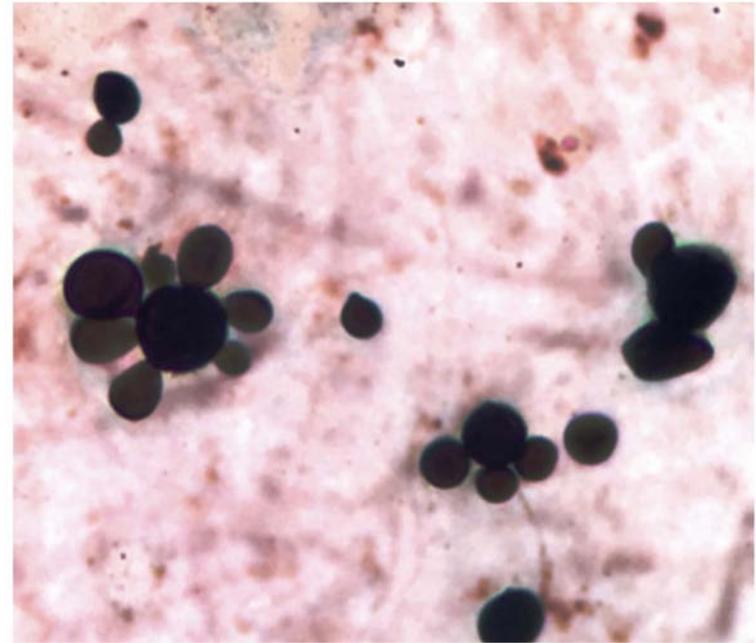
FIGURE 1 - Geographic distribution of *Paracoccidioides lutzii* and *Paracoccidioides brasiliensis* cryptic species. Modified (update on *P. lutzii* distribution) from: Muñoz JF, Farrer RA, Desjardins CA, Gallo JE, Sykes S, Sakthikumar S, et al. Genome diversity, recombination, and virulence across the major lineages of *Paracoccidioides*. mSphere 2016; 1(5): e00213-163. PS2; PS3; PS4; S1a; S1b: phylogenetic species of *Paracoccidioides brasiliensis*; PI: *Paracoccidioides lutzii*.

ETIOLOGÍA

Paracoccidioides es un hongo asexuado, termodimórfico.

2 formas:

- Micelio: forma infectante, a temperatura ambiente (23-28°C). Se observan hifas delgadas, enredadas y elongadas.
- Levadura: forma diseminante, a temperatura de 35-37°C. Se caracteriza por células esféricas u ovaladas, con paredes bien definidas, birrefringentes, duplicadas, que pueden presentar brotes multipolares característicos, “orejas de Mickey Mouse” o “rueda de timón”.



¿Cómo se adquiere la infección por *Paracoccidioides*?

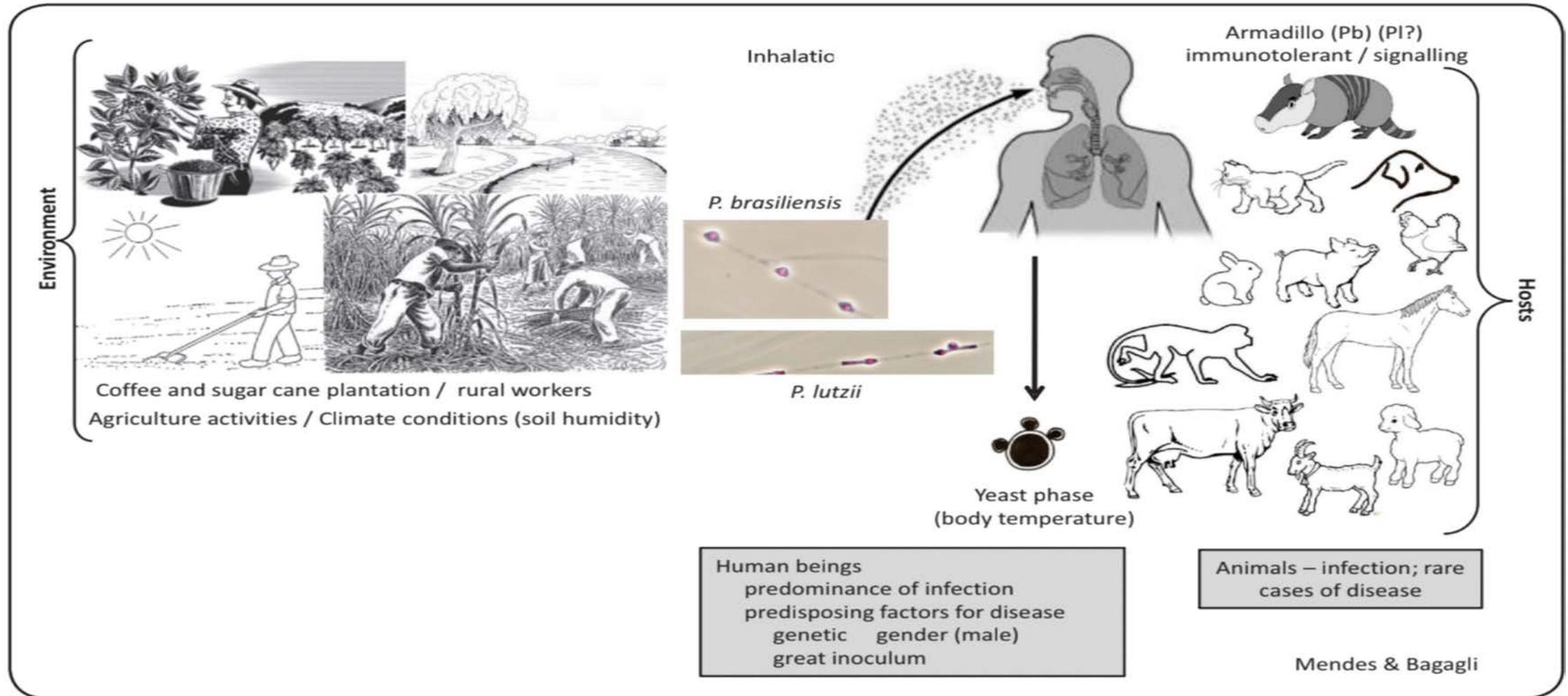


FIGURE 2 - Spread of *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. Pb: *Paracoccidioides brasiliensis*; PI: *Paracoccidioides lutzii*.

CLASIFICACIÓN

1

Infección por paracoccidiodomicosis:

- Generalmente subclínica.

2

Enfermedad por paracoccidiodomicosis:

- Forma aguda o subaguda (tipo juvenil).
- Forma crónica.

3

Secuelas de la paracoccidiodomicosis

- Forma residual.



INFECCIÓN SUBCLÍNICA

- Se contrae cuando un individuo sano entra en contacto con un *Paracoccidioides*.
- Suele adquirirse en las dos primeras décadas de vida.
- Puede diagnosticarse por una reacción intradérmica positiva a antígenos específicos o en autopsias al encontrar hongos latentes.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma aguda/subaguda (paracoccidioidomicosis juvenil):

- Se presenta a las pocas semanas de la infección.
- Del 5 al 25% de los casos. Forma más grave.
- Frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Misma distribución entre los géneros.
- Evoluciona rápidamente y disemina la infección a múltiples órganos y sistemas.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma aguda/subaguda (paracoccidioidomicosis juvenil):

- La mayoría de los síntomas afectan al sistema fagocítico-mononuclear, incluyendo la presencia de linfadenopatía, que puede presentar supuración, fistulización y hepatoesplenomegalia.
- Los síntomas también pueden incluir manifestaciones digestivas, lesiones cutáneas (o de las mucosas), afectación osteoarticular, y raramente, afectación pulmonar.
- Signos constitucionales como fiebre, anorexia y pérdida de peso.
- Anomalías de laboratorio: anemia: 90%, hipergammaglobulinemia: 89%, eosinofilia: 76%, hipoalbuminemia: 73%, hiperbilirrubinemia: 44%, transaminasas ligeramente elevadas: 20%.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma crónica:

- Forma clínica más frecuente de 74 a 96 % de los casos.
- Reactivación de la infección primaria.
- Evolución insidiosa, los síntomas suelen persistir de 4 a 6 meses hasta 1 año.
- Más común en hombres que trabajan en la agricultura, entre 30-60 años.
- Proporción hombres/mujeres 10:1.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma crónica:

- Pulmonar: Tos seca, expectoración, hemoptisis, disnea, y fibrosis. En el 90% de los casos.
- Mucosa: La boca (orofaringe, labios, lengua, encía, paladar) se ve afectada con mayor frecuencia, seguida de la laringe.
 - Lesión típica úlcera dolorosa con bordes irregulares y pequeñas manchas de hemorragia.
 - Dolor, sialorrea, ronquera, odinofagia y/o disfagia.
- Piel
- Glándulas suprarrenales: son muy comunes en enfermedad diseminada, asintomática 15-40% y, con menor frecuencia Enf. Addison (3%).
- SNC: 10-15% LOE, convulsiones y signos neurológicos focales.
- Otros: ganglios linfáticos, huesos, articulaciones, órganos genitales y ojos.



CLASIFICACIÓN

LEVE

- Pérdida de peso inferior al 5% del peso corporal normal.
- Afectación de un único o pocos órganos o tejidos sin disfunción.

MODERADA

- Pérdida de peso entre 5-10 % del peso corporal normal.
- Afectación unifocal o multifocal.
- Sin disfunción.

SEVERA

- 3 o más de los siguientes criterios:
- a. Pérdida de peso superior al 10% del peso corporal normal.
 - b. Afectación pulmonar intensa.
 - c. Afectación de otros órganos (como las glándulas suprarrenales, el sistema nervioso central y los huesos).
 - d. Presencia de ganglios linfáticos afectados en múltiples cadenas superficiales o profundas, de forma pseudotumoral (>2 cm de diámetro sin supuración) o de forma supurativa.
 - e. Títulos elevados de anticuerpos.

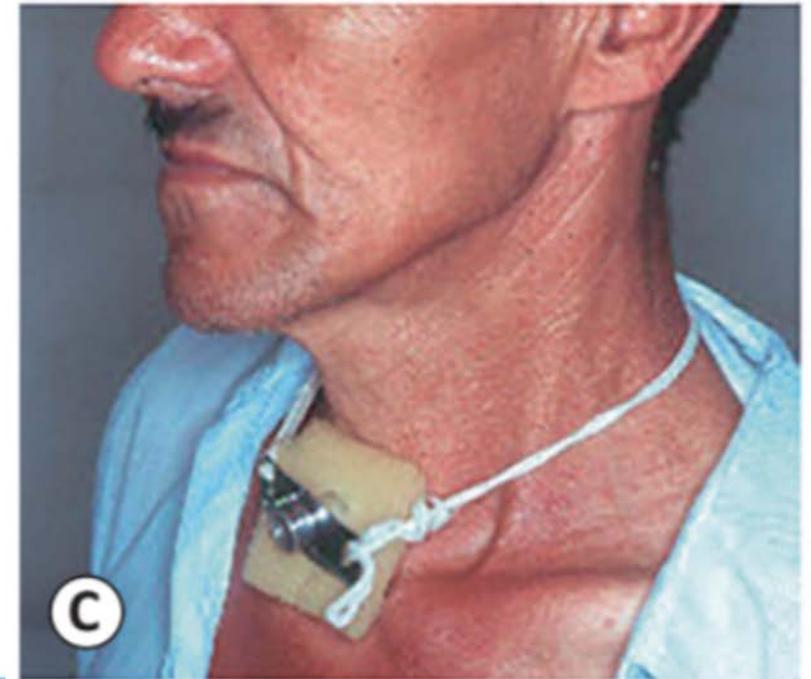
La inestabilidad clínica por insuficiencia respiratoria, disfunción suprarrenal adrenal, síndrome neurológico o abdomen agudo.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Secuelas:

- Pulmonar: insuficiencia respiratoria crónica por la fibrosis, enfisema, formación de bullas e hipertensión pulmonar.
- Glándula suprarrenal: La reserva suprarrenal limitada o enfermedad de Addison.
- SNC: déficits neurológicos residuales como convulsiones recurrentes o déficits motores.
- Otras secuelas: microstomía, estenosis de la glotis y/o tráquea, disfonía.



DIAGNÓSTICO

Pruebas serológicas y moleculares:

- Prueba de inmunodifusión que **detecta anticuerpos contra el antígeno gp43**, el pb27 y la proteína de choque térmico de 87kDa.
- Prueba **1,3-B-D-glucano**.
- Pruebas cutáneas **no son útiles**.
- **PCR y LAMP**.

Pruebas micológicas:

- Examen directo.
- Estudios histopatológicos: biopsia.
- Cultivo de muestras.

Estudios imagenológicos:

- Rayos X.
- Tomografía axial computarizada.
- Resonancia magnética nuclear.



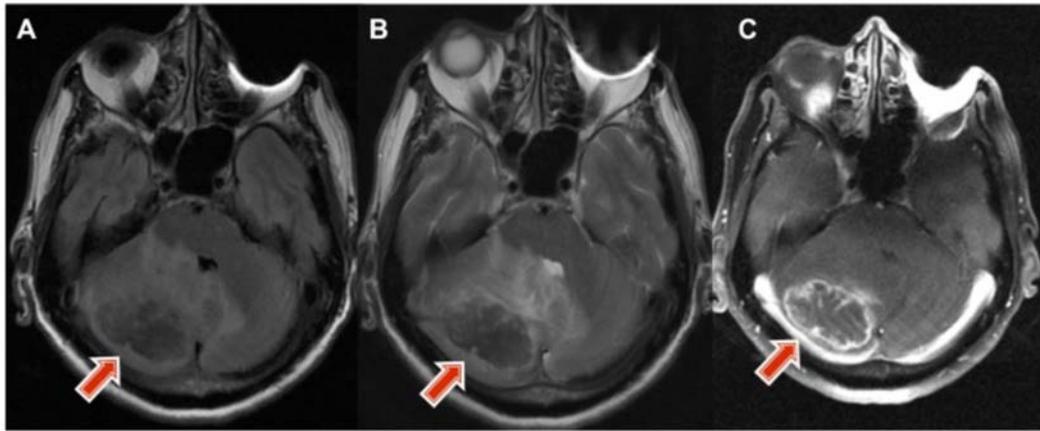


Fig. 18
FLAIR (A), T2-WI (B) y T1-WI (C) posterior al contraste que muestran una lesión intraparenquimatosa en el hemisferio cerebeloso derecho con hiposeñal en T2-WI, efecto expansivo, edema circundante y realce del anillo después de la administración de contraste (flechas).

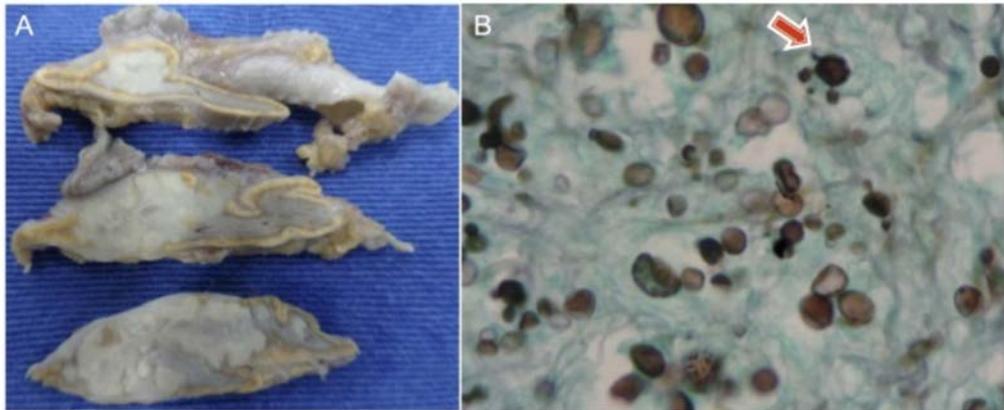


Fig. 16
Imágenes suprarrenales de un paciente con paracoccidioidomycosis diseminada.
A) Imágenes macroscópicas que muestran signos de adenitis granulomatosa crónica bilateral. (B) Imágenes microscópicas que muestran células de levadura fúngicas de *Paracoccidioides brasiliensis* con múltiples brote adquiriendo el aspecto típico de "volante" (flecha).

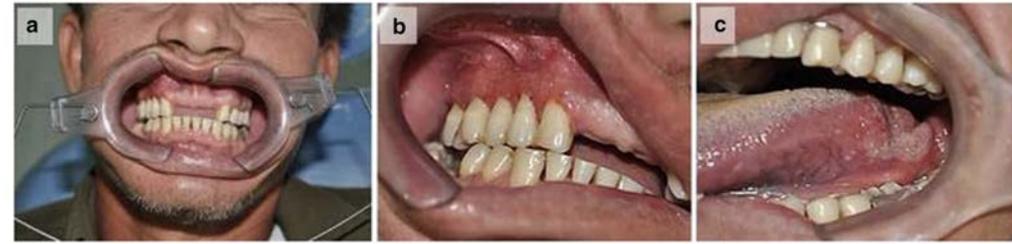


Fig. 1 Extra and intraoral images of the patient. a Image showing general oral condition; b upper buccal gingiva: keratinized, reddish, slightly swollen and diffuse, with petechiae; c left lateral border of the tongue with necrotic areas

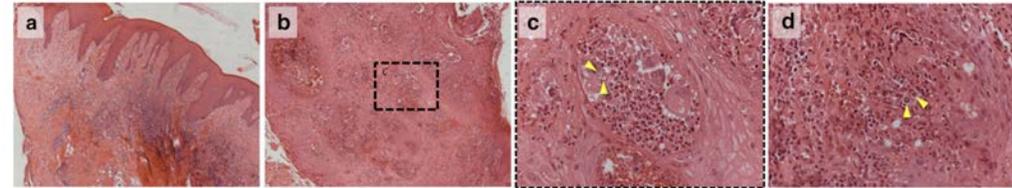


Fig. 2 Histopathological image. a Microscopic image with parakeratinized and hyperplastic pavement epithelium; b-d evidence of microabscesses containing several *Paracoccidioides* sp., inflammation with multinucleated giant cells, some of these containing fungus, lymphocytes, and macrophages. The heads of yellow arrows indicate several *Paracoccidioides* sp.

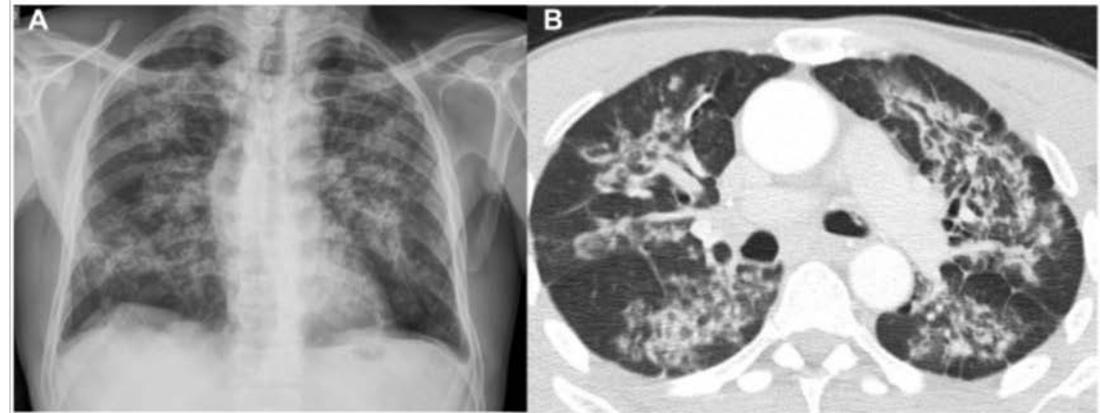


Fig. 2
Rayos X (A) y TC (B) que muestran opacidades irregulares confluentes, reticulares y nodulares confinadas al área central de los pulmones (patrón de "ala de mariposa").

M. Felix de Souza, L. Tavares, et al. Oral Biopsy for Early Diagnosis of Paracoccidioidomycosis. Mycopathologia, 2019.



TRATAMIENTO

TABLA 269-1 Tratamiento antimicótico para la paracoccidioidomicosis					
ANTIMICÓTICO RECETADO (VÍA DE ADMINISTRACIÓN)	DURACIÓN MÍNIMA DEL TRATAMIENTO BASADA EN LA AFECTACIÓN ORGÁNICA*	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS	% DE RESPUESTA	% DE RECAÍDAS
TMP-SMX (v.o./i.v.)	Leve: 12 meses Moderada: 18-24 meses	<i>Adultos:</i> TMP: 160-240 mg/día SMX: 800-1.200 mg/día Dividido en dos dosis al día <i>Niños:</i> TMP: 8-10 mg/kg SMX: 40-50 mg/kg Dividido en dos dosis al día	Leucopenia Reacciones de hipersensibilidad, como exantema	80	20
Anfotericina B desoxicolato (i.v.)	Hasta que mejore el paciente y pueda tratarse por vía oral Alcanzar una dosis total de 2 gramos [†]	1 mg/kg/día	Nefrotoxicidad Hipopotasemia Náuseas/vómitos Fiebre Anemia	70	25
Itraconazol (v.o.)	6-9 meses	<i>Adultos:</i> 600 mg/día durante 3 días; continuar con 200 mg/día <i>Niños (<30 kg y > 5 años):</i> 5-10 mg/kg/día	Náuseas/vómitos Aumento de enzimas hepáticas Interacciones farmacológicas	94-98	3-5
Voriconazol (v.o./i.v.)	6 meses	Dosis inicial: 400 mg cada 12 horas durante un día; después 200 mg cada 12 horas Disminuir la dosis al 50% si el peso es <40 kg	Alteraciones visuales Aumento de enzimas hepáticas Exantema cutáneo Fotosensibilidad Alucinaciones Periostitis	88	Sin datos

*Indicado sólo como orientación. La duración total debe definirse de acuerdo con las pruebas clínicas e inmunitarias, así como con la forma clínica de la micosis.
[†]Debería continuarse con TMP-SMX o con terapia oral con itraconazol una vez que se haya logrado mejoría clínica.
i.v., vía intravenosa; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol; v.o., vía oral.

Tabla 269-1 adaptada del Capítulo 269: Paracoccidioidomicosis.



SEGUIMIENTO

Dos fases de tratamiento (Formas leves/moderadas):

- **Período inicial:** seguimiento una vez al mes con valoración clínica, pruebas serológicas, hematológicas, bioquímicas y radiológicas, hasta que alcanzan la curación clínica y la tasa normal de sedimentación de los eritrocitos.
- **Período de seguimiento o tratamiento complementario:** evaluaciones clínicas, serológicas y radiológicas cada 3 meses hasta 1 año después de que se haya logrado la cura serológica.



TABLE 3

Guidance for clinical-laboratory follow-up of patients with paracoccidioidomycosis undergoing therapy.

Examinations	1 st medical appointment	1 st , 2 nd , 3 rd month	6 th , 9 th , 12 th month	18 th , 24 th month	≥ 2 years 6/6 months	>1 year after treatment interruption: 6/6 months*
Medical appointment	X	X	X	X	X	X
Hemogram, ALT, Alkaline phosphatase Na, K creatinine	X	3 rd month	X	X	X	X
Erythrocyte sedimentation rate	X	X				
Serology	X		6 th , 12 th	18 th , 24 th	X	X
Thorax X-ray	X	X	6 th , 12 th	X*	X*	If necessary**

ALT: alanine aminotransferase; Na: sodium; K: potassium. * After 1 year of treatment discontinuation, the patient should be released from follow-up if cure criteria has been met. **Thorax X-ray: according to the presence of changes.



INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN

Formas severas:

- Formas diseminadas que presentan una de las siguientes complicaciones: alteraciones neurológicas, insuficiencia respiratoria, deficiencia de estado nutricional, afectación gastrointestinal, ictericia, ascitis o cambios hemodinámicos.
- Pacientes con comorbilidades: SIDA, tuberculosis y/o neoplasia.
- Pacientes con secuelas e inestabilidad clínica: EPOC descompensada, cor pulmonale, enfermedad de Addison, estenosis laríngea o traqueal.



PRONÓSTICO

- El pronóstico de la paracoccidioidomicosis depende de la forma clínica de la enfermedad.
- **Forma aguda/subaguda:** alta tasa de mortalidad asociado a la desnutrición severa.
- **Forma crónica:** baja tasa de mortalidad.
 - La morbilidad de los pacientes con secuelas graves, especialmente en pacientes con compromiso pulmonar extenso, es alta.



RECAÍDA

- Las levaduras pueden permanecer en focos quiescentes que pueden reactivar la enfermedad y provocar recaídas.
- La recaída es más frecuente en la forma crónica que se ha diseminado, especialmente si no se realiza un tratamiento largo.
- La recaída se produce <5% de la forma crónica que han recibido un tratamiento completo de itraconazol, pero es más común cuando reciben TMP-SMX o anfotericina B desoxicolato que no va seguido de terapia oral.

CONCLUSIONES

- La **paracoccidioidomycosis** es una enfermedad producida por *P. brasiliensis* y *P. lutzii*.
- Se distribuye geográficamente en México, Centroamérica y Sudamérica. Brasil es un país de alta endemia.
- Se encuentran en **zonas endémicas** con **suelos ácidos**, ricos en **materia orgánica**, con muchos arroyos y ríos, y una **exuberante vegetación**.
- Afecta principalmente a **hombres adultos** que trabajan en la agricultura y rural.
- Puede cursar con: **Infección subclínica** que se diagnostica por pruebas cutáneas
 - Enfermedad de **forma aguda/subaguda** se da principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, puede ser moderada a severa.
 - Enfermedad de **forma crónica** en adultos, depende de la severidad de la enfermedad, puede generar **secuelas**.
- El **diagnóstico** se basa en los hallazgos clínicos, pruebas serológicas, pruebas micológicas (examen directo, cultivo y/o biopsia), e imagenológicos.
- El **tratamiento** se realiza según la gravedad, la extensión y la diseminación.



APRENDIZAJES

- Baja incidencia de casos en Uruguay, por lo cual se debe tener alto nivel de sospecha clínica.
- Reconocer los diferentes factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de la enfermedad.
- Trabajar con equipo interdisciplinario contribuye al diagnóstico y tratamiento oportuno.
- El tratamiento de elección se debe realizar de acuerdo a la presentación clínica y severidad.
- La duración de este dependerá de la evolución clínica e imagenológica.



MUCHAS GRACIAS

