

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS: CRÓNICA DE UNA ENFERMEDAD OLVIDADA

CRISTINA E. CANTEROS

Servicio Micosis Profundas, Departamento Micología, INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina

Resumen La paracoccidioidomycosis (PCM) es una de las micosis sistémicas que son endémicas exclusivamente en América Latina. Está causada por hongos termodimorfos del género *Paracoccidioides*: *P. brasiliensis* (S1), *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3), *P. venezuelensis* (PS4) y *P. lutzii*. *Paracoccidioides* habita y produce conidios infecciosos en suelos de zonas subtropicales húmedas. En Argentina está presente al norte del paralelo 34.5° S. Poco se sabe sobre su nicho ecológico específico, lo que dificulta el diseño de medidas de control de la PCM. La infección ocurre en hospederos susceptibles cuando inhalan conidios aerosolizados. Los trabajadores rurales varones son el grupo más expuesto a contraer PCM. La primoinfección puede ser asintomática o causar un cuadro respiratorio leve; este, a su vez, puede autolimitarse o progresar a enfermedad, ya sea pulmonar o diseminada. Existen dos formas de presentación: (i) aguda/subaguda, en niños, adolescentes y personas con sistemas inmunes comprometidos; y (ii) crónica progresiva, en adultos. La cicatrización de las lesiones resulta en secuelas fibróticas que pueden causar disfagia, disfonía, insuficiencia suprarrenal y obstrucción intestinal. Aunque existen herramientas para su diagnóstico, la PCM es rara vez sospechada precozmente porque sus manifestaciones clínicas iniciales son inespecíficas. Sumados, el diagnóstico tardío y la baja adherencia a los efectivos pero largos tratamientos antimicóticos permiten el avance de la enfermedad y el desarrollo de fibrosis tisular extensa, lo que compromete gravemente la función respiratoria y suprarrenal, altera permanentemente la calidad de vida del paciente y puede causar su muerte.

Palabras clave: enfermedades olvidadas, micosis, enfermedades fúngicas invasivas, *Paracoccidioides* spp.

Abstract *Paracoccidioidomycosis: chronicle of a neglected disease.* Paracoccidioidomycosis (PCM) is among the systemic mycoses which are endemic only in Latin America. In Argentina, the vast majority of the cases are reported at north of latitude 34.5° S. The disease is produced by thermomorphic fungi of the genus *Paracoccidioides*: *P. brasiliensis* (S1), *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3), *P. venezuelensis* (PS4) y *P. lutzii*. The natural habitat of members of this genus is the soil, where they produce infectious conidia. Little is known, however, about their specific ecologic niche(s), and this knowledge gap hampers the design of measures to control the infection. Rural male workers are the group most at risk of developing PCM. Infection occurs by inhalation of aerosolized conidia and may either be asymptomatic or cause mild respiratory symptoms. In turn, this primary infection may be self-limited or progress to severe pulmonary or disseminated disease. The disease has two clinical presentations: (i) acute or subacute (juvenile), frequent in children, adolescents and people with immunodeficiencies; and (ii) chronic progressive, in adults. Active lesions often resolve into fibrotic scars which can cause dysphagia, dysphonia, adrenal insufficiency, and intestinal obstruction. Although efficient tools are available for diagnosis and treatment, the nonspecific nature of PCM clinical manifestations frequently delay the diagnosis. In addition, the poor adherence to long antifungal treatments allows the advance of the disease and the development of extensive fibrosis compromising severely and permanently respiratory and adrenal functions, thus altering the patient's quality of life and even causing his/her death.

Key words: neglected disease, mycoses, invasive fungal infections, *Paracoccidioides* spp.

La paracoccidioidomycosis (PCM) es una micosis sistémica causada por especies del género *Paracoccidioides*. La PCM y su agente causal fueron descritos por Adolfo Lutz en 1908 en Brasil. Desde entonces, un largo y arduo camino permitió descifrar, hasta el momento, apenas algunos de los aspectos biológicos, epidemiológicos y clínicos

de la enfermedad y su agente¹. La PCM es exclusiva de América Latina y los casos autóctonos se registran entre los paralelos 23° de latitud N (México) y 34.5° de latitud S (Argentina), en áreas de clima subtropical húmedo con ríos y bosque en galerías, asociadas a población rural².

Los primeros estudios epidemiológicos de nivel nacional sobre frecuencia de PCM fueron realizados en 1985 y 1988 y en ambos, la PCM aparece como la micosis endémica más importante en el país³. A partir de 2001 y, en paralelo a la pandemia de sida, otras micosis como la histoplasmosis fueron superándola en frecuencia³. En 2004, en la primera encuesta nacional sobre micosis en

Recibido: 1-III-2018

Aceptado: 11-IV-2018

Dirección postal Dra. Cristina Canteros, Servicio Micosis Profundas, Departamento Micología, INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Av. Vélez Sarsfield 563, 1281 Buenos Aires, Argentina

e-mail ccanteros@anlis.gov.ar

la que participaron 79 laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de Micología y el Programa Nacional de Control de Calidad en Micología, la PCM fue la quinta micosis profunda con 110/23 600 casos de micosis⁴. En la segunda encuesta nacional realizada en 2008, sobre 109 laboratorios, la PCM ocupaba el sexto lugar entre las micosis profundas (86/23 904 casos de micosis) con una prevalencia de 0.2/100 000 habitantes⁵. El área endémica de Argentina comprende las provincias del Noreste (Chaco, Corrientes, Misiones y Formosa) donde se registra el 85% de los casos, y las provincias del Noroeste (Tucumán, Salta y Jujuy) de donde provienen los casos restantes⁶. En los últimos años se ha empezado a observar un aumento llamativo de la incidencia de PCM en nuestro país. En particular, en la provincia del Chaco, el número de casos ha aumentado cinco veces respecto de años anteriores, y la enfermedad está afectando con mayor frecuencia que antes a niños y jóvenes, produciendo cuadros graves de evolución aguda, progresiva y letal, de no mediar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno⁷. Cabe recordar, sin embargo, que la forma infanto-juvenil sigue siendo predominante en los pacientes provenientes del Noroeste adonde representa el 26% de los casos diagnosticados⁸. Muchos casos de PCM son detectados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, lejos del área endémica. Esto se debe a que los pacientes vivieron en un área endémica o la visitaron en algún momento de sus vidas y desarrollan formas crónicas cuando son adultos mayores y viven fuera del área endémica. Por ello, una minuciosa anamnesis es imprescindible para orientar el diagnóstico⁸.

Esta revisión presenta los conocimientos actuales sobre la PCM, con énfasis en información reciente sobre agentes causales, epidemiología y diagnóstico, con el propósito de contribuir a revertir su condición de enfermedad ignorada.

Nuevas especies para una centenaria enfermedad

En 1930, Floriano de Almeida caracterizó el hongo descrito por Adolfo Lutz como definitivamente diferente del *Coccidioides immitis* y le atribuyó un nuevo género que denominó *Paracoccidioides*. Por los siguientes 75 años se lo consideró una especie única: *P. brasiliensis*. Sin embargo, factores como el amplio rango geográfico de su distribución y las diferencias genéticas observadas entre los aislamientos han permitido determinar que el género está formado por un complejo de especies. En 2009, se habían identificado dos especies taxonómicas: una de ellas *P. brasiliensis* (integrada por cuatro especies crípticas denominadas S1, PS2, PS3 y PS4) y la otra *P. lutzii*⁹. Actualmente, se propone elevar las cuatro especies crípticas a especies taxonómicas. De esta manera, los

agentes causales de la PCM son: *P. brasiliensis* (S1), *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3), *P. venezuelensis* (PS4)¹⁰ y el ya descrito *P. lutzii*¹¹.

Todas las especies del género se caracterizan por desarrollar, tanto en la naturaleza como *in vitro* a 28 °C, un micelio hialino y tabicado con clamidioconidios y, raramente, conidios de < 5 µm, llamados propágulos. Inducidos por temperaturas de 35-37 °C en cultivos *in vitro* o en tejidos de hospedero susceptible, los propágulos se transforman en levaduras, multigemantes o no, de tamaño variable (4-40 µm). Debido a las dificultades en la producción de conidios en el laboratorio y la casi inexistencia de diferencias morfológicas entre las especies¹¹, las técnicas moleculares como la secuenciación de genes *GP43*, *ARF* y *PRP8* se han convertido en la herramienta de elección para la identificación de especies de *Paracoccidioides*¹². Datos recientes obtenidos mediante secuenciación del genoma completo de cepas aisladas en Argentina permitieron determinar que las especies circulantes en nuestro país son *P. brasiliensis* (S1 y PS2)¹³.

Más de 100 años de incógnitas

El hábitat exacto de *Paracoccidioides* permanece en gran parte desconocido y solo se han identificado algunas piezas de este complejo rompecabezas. Unos pocos autores lograron aislar el hongo del suelo, de alimento balanceado para perros y de heces de pingüino en la Antártida². También fue aislado, eventualmente, a partir de órganos de diferentes especies de armadillos y, más recientemente, se ha confirmado infección en animales silvestres y domésticos mediante métodos moleculares¹⁴.

Las características del hábitat de estos hongos se reconocen porque los casos clínicos corresponden a personas que habitan o habitaron en algún momento de sus vidas bosques húmedos, con altas tasas de precipitación, cursos de agua y temperaturas entre 17 y 24°C. Sin embargo, después de más de 100 años y a pesar de los esfuerzos desplegados, el hongo ha logrado mantener oculto su nicho ecológico preciso, lo que obstaculiza la implementación de medidas de salud pública tendientes a evitar la infección primaria¹.

De infección silenciosa a enfermedad ignorada

La infección natural por *Paracoccidioides* spp. ocurre en el hombre y los animales a través de la inhalación de conidios fúngicos suspendidos en el aire. No existe evidencia de transmisión de PCM de animales a personas ni de personas entre sí.

Con frecuencia, la infección es asintomática. Según encuestas epidemiológicas, el 25% de las personas que

viven en áreas endémicas presenta reacción positiva a la inoculación intradérmica de paracoccidioidina, lo que pone de manifiesto la amplia exposición de la población al hongo². *Paracoccidioides* puede permanecer latente en lesiones pulmonares residuales y ganglios linfáticos mediastínicos y producir enfermedad activa muchos años después de la primoinfección, cuando se rompe el delicado balance hongo-hospedero, bajo la influencia de diversos factores como tabaquismo, alcoholismo, desnutrición o inmunosupresión. Por este motivo es importante realizar una minuciosa anamnesis sobre los lugares que habitó o visitó el paciente a lo largo de su vida, así como sus hábitos y antecedentes clínicos^{2, 14}.

La enfermedad debe ser sospechada clínicamente cuando los pacientes presentan tos productiva, dolor torácico, fiebre, mal estado general y, en casos graves, hemoptisis, disnea y fiebre elevada. La PCM se puede presentar clínicamente ya sea como una enfermedad progresiva aguda o subaguda, denominada comúnmente forma infanto-juvenil o como una forma crónica, generalmente en adultos^{2, 14}.

La PCM infanto-juvenil afecta a niños, adolescentes y también a pacientes adultos con causas de inmunocompromiso grave como cáncer e infección por HIV. Los síntomas son fiebre, anorexia, cansancio y mal estado general, sin manifestaciones respiratorias o mucocutáneas. La diseminación es rápida y los pacientes suelen presentar adenopatías generalizadas, nódulos subcutáneos, hepato-esplenomegalia y lesiones óseas y/o articulares. Esta forma tiene mal pronóstico de no mediar tratamiento oportuno^{2, 14}.

La forma crónica del adulto, que es la presentación clínica más común (> 80% de los casos), se produce en varones de mediana edad (40-60 años). Es poco común en mujeres, ya que la hormona femenina 17-beta estradiol interfiere con la transición del conidio a levadura, indispensable para iniciar la infección. Más de la mitad de los pacientes con PCM realizan o han realizado trabajo rural en área endémica y pertenecen a grupos vulnerables, generalmente personas desnutridas, tabaquistas o alcohólicos². Las primeras manifestaciones clínicas son pulmonares y se confunden con las de tuberculosis, cáncer u otras enfermedades pulmonares o sistémicas; inclusive pueden presentar mínima sintomatología como solo tos (seca o productiva) y disnea. El curso de la enfermedad puede ser tan lento que dure años y en esos casos el paciente consulta recién cuando aparecen manifestaciones extrapulmonares secundarias^{2, 14}. En pacientes de zona endémica también se debe sospechar PCM en presencia de lesiones granulomatosas o ulceradas cutaneomucosas en boca y nasofaringe (Fig. 1A). Otra manifestación puede ser la inflamación de ganglios linfáticos. Menos frecuente es la diseminación a sistema nervioso central adonde se manifiesta como meningitis

subaguda o crónica con cefalea, convulsiones, parálisis motora y síndrome cerebeloso².

La curación produce fibrosis residual extensa en los sitios donde existieron lesiones activas de PCM, lo que puede causar estenosis traqueal o laríngea, atresia bucal o insuficiencia respiratoria debido a fibrosis pulmonar, insuficiencia suprarrenal y obstrucción intestinal. Estos daños, ocasionados por el reemplazo de tejido funcional por cicatricial, pueden afectar gravemente la función de los órganos involucrados y alterar así permanentemente la calidad de vida e incluso causar la muerte del paciente. Una vez iniciado el daño tisular, la secuela fibrótica es irreversible por lo que cuanto más precoz es el diagnóstico mayores son las chances de evitar extenso deterioro funcional¹⁴.

La PCM suele permanecer ignorada y desatendida por la comunidad médica y los sistemas de salud. La eclipsan otras enfermedades con las que comparte el espectro de manifestaciones clínicas, como la tuberculosis y varias enfermedades infecciosas tropicales y subtropicales, entre otras. A pesar de las altas tasas de infección por *Paracoccidioides* spp. en América Latina, la prevalencia real de PCM no se puede estimar porque existe subregistro y no es una enfermedad de denuncia obligatoria¹⁵.

El diagnóstico clásico y algunos avances

El diagnóstico de certeza de PCM se realiza por observación directa del agente en el tejido y/o el cultivo del hongo (prueba de oro). La muestra para el análisis es generalmente de origen respiratorio pero también puede provenir de otros tejidos, según las manifestaciones clínicas (raspado de lesiones mucocutáneas, biopsia de ganglio linfático, etc.). Para realizar un buen diagnóstico el personal de laboratorio y anatomía patológica debe estar debidamente entrenado, sobre todo para observar el hongo por microscopía en los materiales clínicos, ya que la probabilidad de recuperarlo en cultivo es baja, sobre todo a partir de material respiratorio y raspado de lesiones mucocutáneas, donde las bacterias y levaduras comensales inhiben el crecimiento de *Paracoccidioides* spp. En la observación directa de las muestras disgregadas con KOH 10% se debe buscar la presencia de levaduras extracelulares de pared gruesa de entre 4-40 µm con múltiples brotes y prominentes vacuolas en su interior (Fig. 1B). Los brotes múltiples pueden estar dispuestos alrededor de la célula madre formando la típica "rueda de timón" (Fig. 1C y D).

Otra forma de diagnóstico consiste en la detección de anticuerpos anti-*Paracoccidioides* circulantes. La positividad de este método depende de dos condiciones: (i) la capacidad inmunológica del paciente de producir anticuerpos, y (ii) un período ≥ 21 días desde el inicio de

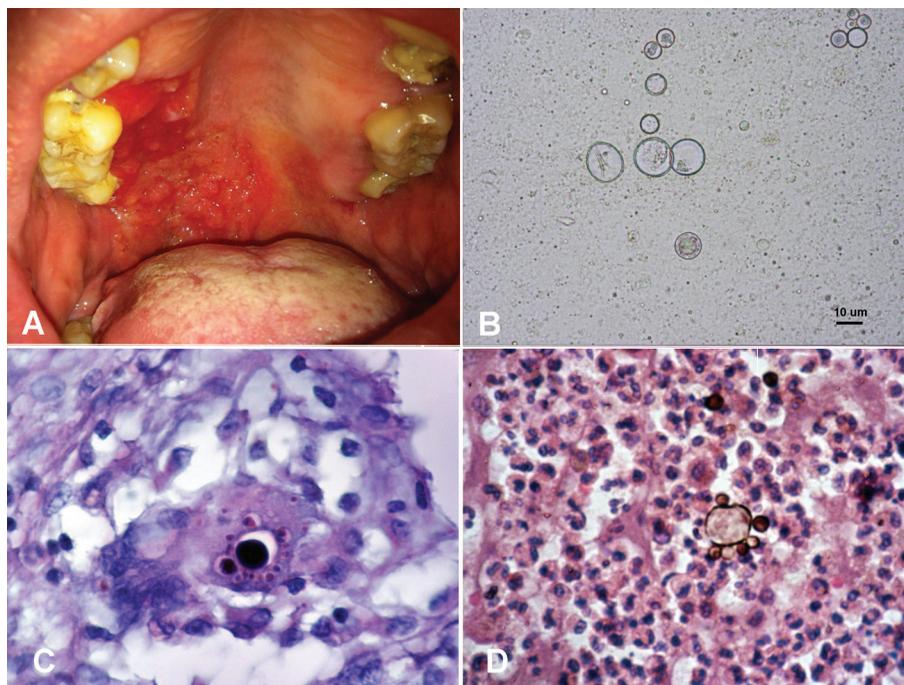


Fig. 1.– (A) Lesiones en cavidad oral de paciente con PCM diseminada. Gentileza Magister Norma Fernández. (B) Levaduras, redondeadas, de doble pared gruesa y refringentes, con inclusiones en el citoplasma compatibles con *Paracoccidioides* sp. Examen directo en fresco de material de ganglio disgregado con KOH 20%, 400X. (C) Levadura multibrotada de *Paracoccidioides* sp. en material de punción de glándula suprarrenal con tinción de PAS 400X (D) Levadura multibrotada en material de biopsia de ganglio teñida con Grocott-hematoxilina 400X.

los síntomas. Los antígenos comerciales y los provistos por el Laboratorio Nacional de Referencia que se utilizan para el diagnóstico en nuestro país están producidos a partir de la cepa B-339 (*P. brasiliensis* S1), rica en la glicoproteína antigénica gP43¹⁶. Lamentablemente, no todas las especies descritas del hongo producen este antígeno, lo que limita la eficiencia del diagnóstico serológico estándar¹⁷. Por ejemplo, varios de los casos de PCM ocurridos recientemente en la provincia del Chaco no presentaban niveles detectables de anticuerpos anti-gP43 en suero⁷. Por este motivo, para maximizar el potencial diagnóstico de la serología de PCM, es recomendable usar preparaciones antigénicas a partir de varias especies del género¹⁸.

En cuanto al diagnóstico molecular, las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa y sus variantes todavía están en etapas tempranas de desarrollo, y la aplicación al diagnóstico de rutina de PCM aún no está validada mediante estudios multicéntricos. El gen *GP43* que codifica el antígeno inmunodominante de la mayoría de las especies de *Paracoccidioides* es uno de los blancos más utilizados en métodos caseros¹⁹.

De olvidada y desatendida a sospechada y tratada

La OPS/OMS define como desatendidas u olvidadas a un conjunto de enfermedades infecciosas que afectan principalmente a las poblaciones más pobres y con limitado acceso a los servicios de salud, especialmente a aquellos que viven en áreas rurales remotas y en barrios marginales. Técnicamente, la PCM encuadra en esta definición, aunque su nombre no aparece en el listado de enfermedades olvidadas de OMS sino que queda oculta en el grupo "*Mycetoma, chromoblastomycosis and other deep mycoses*"²⁰.

Para revertir su condición de enfermedad olvidada, los responsables de la atención primaria de personas que viven o vivieron en áreas endémicas de PCM deben considerar que:

- *Paracoccidioides* sp. ingresa al organismo por vía inhalatoria por lo que los primeros síntomas son respiratorios.
- El hongo puede permanecer latente durante años en los pulmones y la enfermedad manifestarse mucho tiempo después, por lo que es importante realizar una meticulosa anamnesis sobre los lugares que el paciente habitó o visitó.

- Como el hongo se puede diseminar a otros órganos, los síntomas son compatibles con muchas enfermedades frecuentes, lo que lleva a que los médicos ignoren la PCM y no la incluyan como diagnóstico diferencial.

- Ante la sospecha clínica, es necesario solicitar estudios micológicos y pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico.

- Con un diagnóstico de certeza temprano y un rápido comienzo del tratamiento antifúngico -anfotericina B en casos graves e itraconazol en pacientes ambulatorios- podríamos evitar secuelas y en muchos casos evitar que continúen muriendo pacientes con una enfermedad tratable y curable.

En síntesis, una buena anamnesis, un minucioso análisis del cuadro clínico, la solicitud de pruebas serológicas, el examen micológico directo y el cultivo de los materiales clínicos y el tratamiento oportuno pueden lograr que la PCM se convierta en una enfermedad sospechada, atendida a tiempo, tratada y curada.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Restrepo MA. El hábitat natural del hongo *Paracoccidioides brasiliensis*, ¿cómo trazar el límite entre lo rural y lo urbano? *Biomédica* 2014; 34: 5-6.
- Negrón R. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis, Lutz's mycosis). *Int J Dermatol* 1993; 32: 847-59.
- Canteros CE, Rivas MC, Soria M, et al. Inmunodiagnóstico de micosis endémicas y aspergilosis broncopulmonar: estudio multicéntrico en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2003; 36: 68-74.
- Davel G, Canteros CE. Situación de las micosis en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39: 28-33.
- Davel G, Mazza M, Refojo N, Rivas C, Canteros C. Grupo encuesta 2008. Prevalencia de las micosis humanas en Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42 (Suppl 1): 96. En: www.aam.org.ar/congreso/download/suplemento-ram.pdf; consultado febrero 2018.
- Cattana ME, Sosa MA, Rojas FD, et al. Paracoccidioidomycosis in Argentina: an update of the epidemiological situation. 29^o Congresso Brasileiro Microbiologia - CBM 2017 -XIII International Meeting on Paracoccidioidomycosis, Foz de Iguazú, Parana, Brazil 22-25 de octubre de 2017. En: http://www.sbmicrobiologia.org.br/29cbm-anais/lista_area_04-pcm.htm; consultado enero 2018.
- Giusiano G, Cattana ME, Tracogna F, et al. Re-emerging paracoccidioidomycosis in Argentina with peculiarities in the diagnosis and clinical manifestations. *Mycoses* 2015; 58 (Suppl 4): 124-5.
- Fernández NB, Tiraboschi N, Farías L, et al. Paracoccidioidomycosis In Non-Endemic Area. 29^o Congresso Brasileiro Microbiologia - CBM 2017- XIII International Meeting on Paracoccidioidomycosis, Foz de Iguazú, Parana, Brazil 22-25 de octubre de 2017. En: http://www.sbmicrobiologia.org.br/29cbm-anais/lista_area_01-pcm.htm; consultado enero 2018.
- Teixeira MM, Theodoro RC, de Carvalho MJ, et al. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the *Paracoccidioides* genus. *Mol Phylogenet Evol* 2009; 52: 273-83.
- Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidioides*. *Fungal Genet Biol* 2017; 106: 9-25.
- Teixeira MD, Theodoro RC, Oliveira FF, et al. *Paracoccidioides lutzii* sp. nov.: biological and clinical implications. *Med Mycol* 2013; 52: 19-28.
- Theodoro RC, Teixeira MdM, Felipe MSS, et al. Genus *Paracoccidioides*: Species recognition and biogeographic aspects. *PLoS ONE* 2012; 7: e37694.
- Teixeira MM, Cattana ME, Doyle A, et al. Whole genome sequencing typing suggests multiple *P. brasiliensis* dispersion events into endemic areas of paracoccidioidomycosis in Argentina and Paraguay. 29^o Congresso Brasileiro Microbiologia - CBM 2017- XIII International Meeting on Paracoccidioidomycosis, Foz de Iguazú, Parana, Brazil 22-25 de octubre de 2017. En: http://www.sbmicrobiologia.org.br/29cbm-anais/lista_area_04-pcm.htm; consultado enero 2018.
- Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's own fungal disorder. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 303-11.
- Martínez R. Paracoccidioidomycosis: the dimension of the problem of a neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43: 480.
- Canteros CE, Madariaga MJ, Lee W, Rivas MC, Davel G, Iachini R. Agentes de micosis endémicas en un área rural de Argentina: estudio seroepidemiológico en perros. *Rev Iberoam Micol* 2010; 27: 14-9.
- Gegembauer G, Araujo LM, Pereira EF, et al. Serology of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2986.
- Machado GC, Moris DV, Arantes TD, et al. Cryptic species of *Paracoccidioides brasiliensis*: impact on paracoccidioidomycosis immunodiagnosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108: 637-43.
- Gómez BL. Molecular diagnosis of endemic and invasive mycoses: advances and challenges. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31: 35-41.
- WHO. Neglected tropical diseases. Mycetoma, chromoblastomycosis and other deep mycoses (*website under construction*). En: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/; consultado enero 2018.