

## DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE PARACOCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA EN UN ADULTO INMUNOCOMPETENTE

CAROLINA VÁZQUEZ<sup>1</sup>, MARÍA ORLOVA<sup>1</sup>, MARTÍN ZARBA<sup>1</sup>, MARÍA J. CATANZARITI<sup>2</sup>, SILVIA B. CHRISTIANSEN<sup>3</sup>, MERCEDES C. L. DALURZO<sup>3</sup>, ANTONIO A. FREIXAS<sup>1</sup>, MARCELO G. VALLONE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clínica Médica, Departamento de Medicina Interna, <sup>2</sup>Micología, Laboratorio Central, <sup>3</sup>Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La paracoccidioidomycosis es endémica en bosques húmedos subtropicales de América Latina. En sus formas agudas/subagudas se disemina agresivamente por el sistema linfático, pero en sus formas crónicas (más frecuentes) se presenta como diagnóstico diferencial de otras enfermedades que comprometen pulmón, orofaringe, piel y eventualmente cerebro. Presentamos el caso de un hombre con diagnóstico presuntivo de cáncer de pulmón con metástasis cerebrales. El hallazgo de levaduras multibrotadas y el posterior desarrollo de un hongo dimorfo identificado como *Paracoccidioides* sp. a partir de la biopsia de cerebro resultó en un cambio cardinal en el pronóstico y la terapéutica. Este caso resalta la importancia de considerar las micosis sistémicas en el diagnóstico diferencial de cuadros clínicos compatibles en personas que hayan habitado o transitado áreas endémicas.

**Palabras clave:** paracoccidioidomycosis, hongos, cerebro, metástasis

**Abstract** *Timely diagnosis of disseminated paracoccidioidomycosis in an immunocompetent adult.*

Paracoccidioidomycosis is endemic in subtropical rainforests of Latin America. Acute/subacute presentations involve an aggressive dissemination throughout the lymphatic system, while chronic forms (more frequent) arise as differential diagnosis for other conditions involving lung, oropharynx, skin, and eventually the brain. We present the case of a man referred for evaluation and treatment of a possible lung tumor with brain metastasis. The finding of multibudded yeasts and the microbiological isolation of a dimorphic fungus identified as *Paracoccidioides* sp. from a brain biopsy prompted a cardinal change in prognosis and treatment. This case alerts on the importance of considering systemic fungal diseases as differential diagnosis of compatible clinical presentations in patients who had lived in, or visited, endemic areas.

**Key words:** paracoccidioidomycosis, fungal diseases, brain, metastasis

La paracoccidioidomycosis (PCM), previamente llamada blastomycosis sudamericana, es una micosis profunda endémica en bosques húmedos de América Latina, desde México hasta Argentina. La mayoría de los casos ocurren en Brasil y, en menor grado, en otros países sudamericanos como Colombia, Argentina, Venezuela, Paraguay y Perú. Es causada por especies del complejo *Paracoccidioides*<sup>1</sup>. Estos hongos dimorfos se presentan como micelio a temperatura ambiente (fase infectiva) y adquieren forma levaduriforme (fase parasítica) a temperatura corporal<sup>2</sup>.

En Argentina, el hongo se distribuye en el norte<sup>3</sup>, aunque no se conoce la exacta prevalencia de la PCM

en el país. Un trabajo realizado por Davel y col. sobre la prevalencia de diferentes micosis en nuestro país informa que, durante 2004, de 25 600 diagnósticos de micosis, 7% eran profundas y, a la vez, 7% de éstas eran debidas a *Paracoccidioides* sp. (110 casos, 0.5%)<sup>4</sup>. En Brasil, donde la PCM es considerada endémica, se estima una prevalencia que oscila entre 1.6-10.8 casos/100 000 según la región analizada<sup>5</sup>. Existen dos formas de presentación paradigmáticas: (i) juvenil, aguda o subaguda, de corto período de incubación, alta mortalidad y afectación sistémica diseminada a través del sistema reticuloendotelial, y (ii) del adulto, crónica, más frecuente, de evolución solapada, considerada una reactivación de infección latente, que afecta fundamentalmente a varones de edad media y generalmente compromete orofaringe, laringe y pulmón<sup>6, 7</sup>.

Presentamos un caso de PCM del adulto con manifestaciones pulmonares, mucosas y diseminación al sistema nervioso central.

Recibido: 1-VIII-2017

Aceptado: 20-XII-2017

**Dirección postal:** Dra. Carolina Vázquez, Terapia Intermedia de Adultos, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: carolina.vazquez@hospitalitaliano.org.ar

### Caso clínico

Hombre de 60 años, oriundo del departamento de Tarija (Bolivia), retirado recientemente, luego de trabajar en la administración de un ingenio azucarero ubicado en la misma región. Sus antecedentes patológicos relevantes incluían historia de tabaquismo (40 paquetes/año) y consumo moderado de alcohol.

Aproximadamente dos meses antes de ser derivado a nuestro hospital, comenzó con un cuadro insidioso de tos seca y pérdida de peso (10 kg), sin fiebre o equivalentes. Fue evaluado por un otorrinolaringólogo, quien mediante fibrolaringoscopia constató un proceso inflamatorio que comprometía epiglotis, repliegues aritenopiglóticos, bandas ventriculares y aritenoides. Con diagnóstico clínico de micosis laríngea, inició tratamiento corto con fluconazol (no se cuenta con datos micológicos confirmatorios). Un mes después, progresó con un episodio de hipoestesia facial izquierda, seguida rápidamente de hipoestesia y paresia braquiocrural derecha, con ataxia de miembros inferiores e inestabilidad de la marcha. La resonancia nuclear magnética de cerebro reveló tres lesiones hiperintensas, una en mesencéfalo, otra en área diencefálica y otra a nivel frontoparietal derecho.

Al ingreso en este centro, el paciente se encontraba vigil, bradipsíquico. Presentaba hipoestesia facial (V2), paresia del sexto par izquierdo y paresia braquiocrural derecha con marcada disimetría y disartría. Al ingreso, las pruebas de laboratorio no presentaban particularidades, excepto por leucocitosis

leve (12 000/mm<sup>3</sup>). La tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro con contraste (Fig. 1 A, B, C) evidenció lesiones supra e infratentoriales con leve efecto de masa, realce post-contraste y desviación de línea media hacia la derecha. La TAC de tórax (Fig. 1 D, E) evidenció una imagen cavitada en base pulmonar izquierda e infiltrado tipo árbol en brote en hemicampo derecho a predominio de vértices. La TAC de cuello con contraste endovenoso (Fig. 1 F) evidenció lesión pediculada en cuerda vocal izquierda, no oclusiva. El paciente no toleró realización de nueva resonancia de cerebro. Con diagnóstico presuntivo inicial de neoplasia con focos primarios posibles en pulmón (menos probablemente en laringe), y metástasis cerebrales, en un tabaquista activo, se decidió su ingreso a la unidad de cuidados intermedios, para monitoreo neurológico y medidas básicas antiedema. Considerando los antecedentes epidemiológicos, la localización de las lesiones (pulmón, mucosa respiratoria alta y cerebro) y el diagnóstico clínico previo de micosis laríngea, se consideró el diagnóstico diferencial con otras patologías, entre ellas las micosis profundas. La serología para virus de inmunodeficiencia adquirida (HIV) resultó negativa. Se realizó lavado bronquioloalveolar en el cual se observaron elementos levaduriformes inespecíficos y biopsia estereotáctica de cerebro. En la lesión abscedada cerebral se evidenciaron levaduras multibrotadas. Se inició tratamiento empírico con anfotericina liposomal y meropenem/trimetoprima-sulfametoxazol. La Fig. 2 muestra la anatomía patológica cerebral, la cual evidenció un proceso granulomatoso necrotizante con levaduras (Fig. 2 A, B). El examen

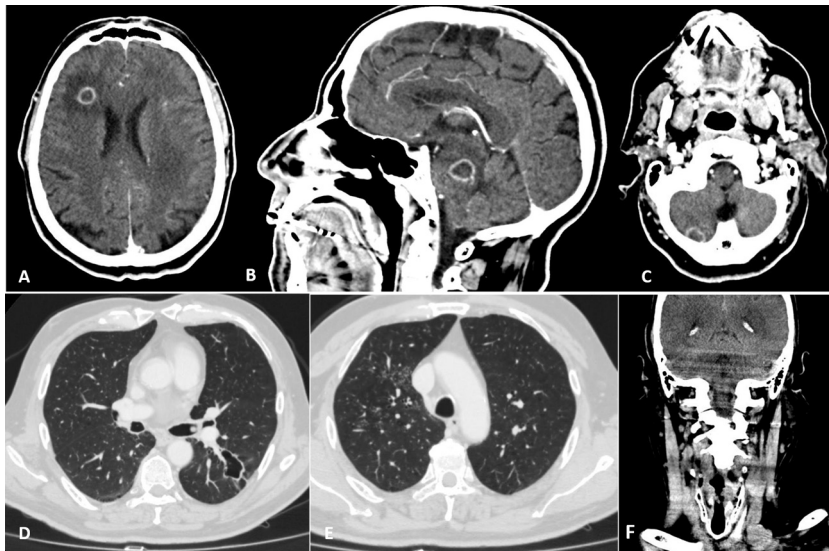


Fig. 1.— Hallazgos en tomografía axial computarizada (TAC): A) TAC de cerebro con contraste: lesión supratentorial frontal derecha con realce periférico y edema perilesional. B) TAC de cerebro con contraste: lesión de 17×12 mm en la hemiprotuberancia derecha con realce periférico y edema perilesional. C) TAC de cerebro con contraste: lesión de 17×9 mm en el lóbulo cerebeloso derecho con realce periférico y edema perilesional. D) TAC de tórax sin contraste: imagen aérea de paredes engrosadas de aproximadamente 36 mm en el segmento apical del lóbulo inferior izquierdo en topografía peribroncovascular, que toma contacto con la pleura a través de algunos tractos fibrosos. E) TAC de tórax sin contraste: múltiples opacidades nodulilares con disposición en "árbol en brote" dispersas en ambos campos pulmonares con mayor afectación del lóbulo superior derecho. F) TAC de cuello, corte coronal: se observa lesión no oclusiva en cuerda vocal izquierda.

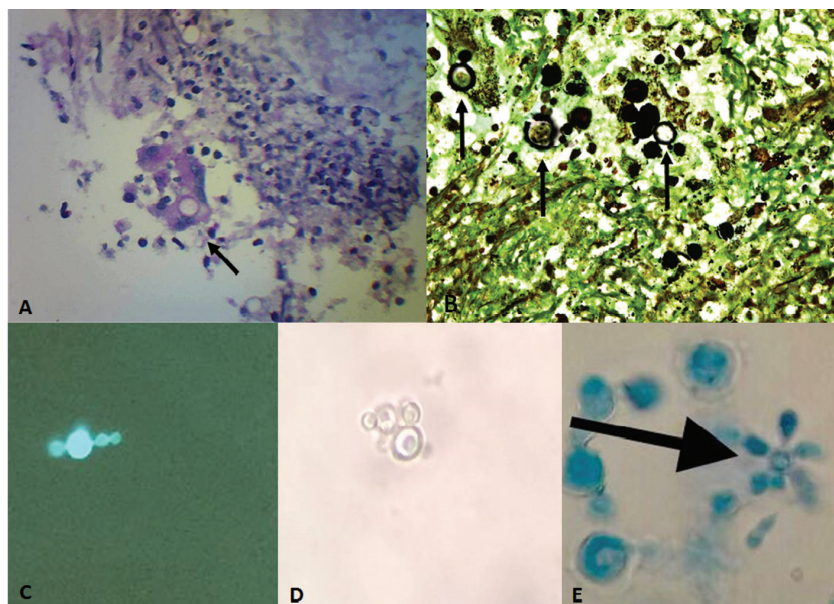


Fig. 2.— Hallazgos anatomopatológicos y micológicos: A) Corte histológico de cerebro (400X). Coloración hematoxilina-eosina: se observa parénquima cerebral con necrosis, exudado polimorfonuclear y célula gigante multinucleada (flecha). B) Corte histológico de cerebro (400X). Tinción de Grocott: levaduras brotantes (flechas). C) Examen directo de absceso cerebral con blanco de calcoflúor: se observan levaduras multibrotadas (400X). D) Examen directo en fresco de cerebro: se observan levaduras multi-brotadas (400X). E) Extendido realizado a partir de una colonia del cultivo de cerebro en agar cerebro-corazón a 37 °C. Coloración de azul de lactofenol (400X): se observan levaduras uni- y multibrotadas con la característica imagen de "rueda de timón" (flecha).

micológico directo en fresco de cerebro mostró levaduras multibrotadas (Fig. 2 C, D). En el cultivo de la biopsia de lesión cerebral en agar Sabouraud a 28 °C desarrollaron colonias blancas algodonosas que al examen microscópico mostraron un micelio hialino tabicado (imagen no disponible). En agar cerebro-corazón a 37 °C desarrollaron colonias blancas cremosas cerebriformes que al examen microscópico mostraron las típicas levaduras de entre 5 y 30  $\mu\text{m}$  con simple o múltiples brotes compatibles con *Paracoccidioides* spp (Fig. 2 E).

El enfermo evolucionó estabilizándose con el tratamiento antimicótico. Sus familiares solicitaron derivación a la ciudad de Salta (Argentina) por proximidad con su región de origen y residencia (Tarija, Bolivia). Con el diagnóstico de paracoccidioidomicosis diseminada con compromiso del sistema nervioso central y habiendo completado 8 días de tratamiento antifúngico (anfotericina liposomal 1200 mg totales y anfotericina desoxicolato 200 mg totales) fue derivado con la indicación de proseguir tratamiento con anfotericina desoxicolato (1 mg/kg/día). Se decidió la suspensión de tratamiento con meropenem/trimetoprima-sulfametoxazol. No contamos con datos precisos de seguimiento, pero al momento de este informe el paciente habría completado un año de tratamiento con notable mejoría clínica e imagenológica.

## Discusión

Presentamos aquí el caso de un fumador de 60 años, originario de Bolivia y residente en departamento de Tarija, con diagnóstico presuntivo de tumor pulmonar con metástasis cerebrales, derivado a nuestro servicio para su evaluación diagnóstica y tratamiento. La presentación clínica y las variables demográficas y epidemiológicas del paciente nos orientaron a descartar micosis profundas, lo que resultó en el diagnóstico de PCM con compromiso del sistema nervioso central con el consiguiente cambio de estrategia terapéutica.

Las formas crónicas de presentación de esta enfermedad son más frecuentes en varones entre los 35 y los 65 años<sup>6</sup>. Esta distribución preferencial en hombres podría estar asociada al efecto inhibitorio, observado *in vitro*, que ejercen los estrógenos sobre la transición de micelio a levadura<sup>8</sup>. Se ha sugerido una asociación entre la distribución geográfica de este hongo y ciertos cultivos como tabaco, café, algodón y, en menor medida, caña de azúcar, los que representarían ecosistemas propicios al desarrollo de PCM. La vía de entrada del hongo al hombre y a animales es respiratoria<sup>9</sup>. Respecto de las condiciones

predisponentes, en sus formas agudas/subagudas, esta micosis se asocia frecuentemente a causas de inmunosupresión clásica (infección por HIV, drogas inmunosupresoras). Existen datos contradictorios respecto de la asociación de formas crónicas de presentación y hábito tabáquico o consumo de alcohol<sup>5,7</sup>.

En el presente caso, si bien la extensión de un foco tumoral primario de pulmón al sistema nervioso central era el diagnóstico más probable por frecuencia, el relato de un proceso micótico laríngeo reciente y la epidemiología geográfica nos orientaban a la posibilidad de una micosis profunda, y entre estas, el compromiso laríngeo orientaba inicialmente a PCM. Contamos con pocas publicaciones de casos de PCM procedentes de Bolivia<sup>10,11</sup>. Los datos de prevalencia suelen ser indirectos<sup>12</sup> y sugirieron que su nicho comprende casi el 75% de la superficie, con preferencias por el sur de dicho país. Si bien nuestro paciente no se había desempeñado como trabajador directo en la zafra, el antecedente laboral orienta hacia un área de residencia con características demográficas propias de la distribución del hongo<sup>9</sup>.

El compromiso del sistema nervioso central es poco frecuente, en algunas series alcanza hasta el 15%<sup>13</sup>. Las formas cerebrales de PCM pueden presentarse aisladas o, más frecuentemente, asociadas con compromiso pulmonar, y adquirir formas meníngeas o pseudotumorales caracterizadas por lesiones granulomatosas únicas o múltiples en todo el neuroeje<sup>13,14</sup>.

Respecto del tratamiento, para casos leves y moderados se puede utilizar itraconazol 200 mg día (formas leves: 6-9 meses, moderados 12-18 meses) o trimetoprima-sulfametoxazol 240/1600 mg cada 12 horas (formas leves: 12 meses, moderados: 24 meses). En casos graves, incluidas las formas con compromiso del sistema nervioso central, como en el presente caso, se prefiere la anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) o, idealmente, por menor toxicidad e igual efectividad, anfotericina liposomal 3-5 mg/kg/día, en ambos casos completando con tratamiento oral (12 meses)<sup>15</sup>.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Teixeira MM, Theodoro RC, Nino-Vega G, Bagagli E, Felipe MS. Paracoccidioides species complex: ecology, phylogeny, sexual reproduction, and virulence. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004397.
2. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 2011; 49: 785-98.
3. van Gelderen de Komaid A, Durán E, Borges de Kestelman I. Histoplasmosis and aracoccidioidomycosis in northwestern Argentina III. Epidemiological survey in Vipos, La Toma, and Choromoro - Trancas, Tucumán, Argentina. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 383-8.
4. Davel G, Canteros CE, Burkett A, et al. Situación de las micosis en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39: 28-33.
5. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 700-11.
6. Negroni P, Negroni R. Nuestra experiencia de la blastomycosis sudamericana en la Argentina. *Mycopathol Mycol Appl* 1965; 26: 264-72.
7. Arauz JC, Mattera RS, Lucentini MO, Del Prado C. Paracoccidioidomycosis. Recopilación de 18 casos. *Medicina (B Aires)* 1987; 47: 337-41.
8. Shankar J, Restrepo A, Clemons KV, Stevens DA. Hormones and the resistance of women to paracoccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 296-313.
9. Calle D, Rosero DS, Orozco LC, Camargo D, Castañeda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 309-15.
10. Vargas J, Recacoechea M. Ketoconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) experience in 30 cases in Bolivia. *Mykosen* 1988; 31: 187-97.
11. Frangella J, Pizarro D, Giurbino A, Lescano S, Frank L. Paracoccidioidomycosis diseminada. Presentación como lesión pseudotumoral cerebral. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 103.
12. Martínez R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2015; 57 Suppl 19: 11-20.
13. de Almedia SM, Queiroz-Telles F, Teive HA, Ribeiro CE, Werneck LC. Central nervous system paracoccidioidomycosis: Clinical features and laboratorial findings. *J Infect* 2004; 48: 193-8.
14. Pedrosa VSP, Vilela M de C, Pedrosa ER, Teixeira AL. Paracoccidioidomycose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão sistemática da literatura. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42: 691-7.
15. Shinkanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em paracoccidioidomycose. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 297-310.