
PARACOCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA CRONICA COMO PRIMERA MANIFESTACION DE SIDA

María Florencia Villafaña Fioti,¹ Marcelo Corti,¹ Alicia Arechavala² y Ricardo Negróni²

RESUMEN

La paracoccidioidomycosis (PCM) es una micosis sistémica, endémica de áreas tropicales y subtropicales de América Central y América del Sur causada por un hongo dimorfo denominado *Paracoccidioides brasiliensis*. Es una enfermedad prevalente en América Latina, desde México (20° de latitud norte) hasta la Argentina (35° de latitud sur). Su distribución incluye regiones de clima tropical y subtropical, con temperaturas medias elevadas y alta humedad constantes durante el año. Existen alrededor de 10 millones de personas infectadas por este hongo pero solo un 2% desarrollarán las formas diseminadas de la enfermedad. La migración constante de personas desde áreas rurales a urbanas, incrementa el riesgo de reactivación de la PCM en personas, tanto inmunocompetentes como inmunosuprimidos, fuera de las áreas endémicas. La enfermedad diseminada crónica es la forma clínica más frecuente y se caracteriza por el compromiso pulmonar y mucocutáneo. Se presenta un paciente con una PCM diseminada crónica como primera manifestación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El diagnóstico se basó en los hallazgos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos e histopatológicos.

PALABRAS CLAVE: Paracoccidioidomycosis. *Paracoccidioides brasiliensis*. VIH. SIDA.

ABSTRACT

Chronic disseminated paracoccidioidomycosis as a first manifestation of HIV infection

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic fungal infection endemic in subtropical areas of Central and South America and caused by the dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. PCM is a prevalent disease in Latin America, from Mexico (20 degrees northern latitude) to Argentina (35 degrees southern latitude). This distribution includes tropical and subtropical regions and endemic countries with mild temperatures and high and constant humidity throughout the year.

-
- 1 División "B", HIV/SIDA, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina. Departamento de Medicina, Orientación de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA.
 - 2 Unidad Micología, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

Dirección para correspondencia: mfioti@intramed.net

Recibido para publicación em: 22/4/2012. Revisto em: 26/5/2012. Aceito em: 27/5/2012.

Approximately 10 million people are infected by this fungus, however only 2% may develop a disseminated form of the disease. The constant migration from rural to urban areas increases the risk of reactivation of quiescent forms of PCM outside the endemic areas in immunocompetent as well as in immunosuppressed patients. The chronic disseminated form of this disease is the most frequent clinical manifestation, characterized by the pulmonary and mucocutaneous involvement. We present the case of an HIV seropositive male with chronic disseminated paracoccidioidomycosis as the first manifestation of retroviral infection. Diagnosis was made based on the epidemiological, clinical, histopathological and microbiological findings.

KEY WORDS: Paracoccidioidomycosis. *Paracoccidioides brasiliensis*. HIV. AIDS.

INTRODUCCION

La paracoccidioidomycosis (PCM) es un micosis sistémica, granulomatosa y supurativa causada por un hongo dimorfo denominado *Paracoccidioides brasiliensis*. Es la micosis endémica más frecuente en América Latina desde el sur de México hasta el norte de la Argentina y Uruguay; en nuestro país el área endémica abarca la Mesopotamia y las provincias de Chaco y Formosa, así como áreas subtropicales húmedas del noroeste argentino (7). Los países con mayor endemia son Brasil (80% de los casos), Argentina, Venezuela y Colombia. *Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo geófilo cuyo hábitat son aquellas regiones de suelos con pH ácido, ricos en sustancias orgánicas, con cursos de agua dulce y abundante vegetación. Los casos clínicos son más comunes entre trabajadores rurales, especialmente varones entre 35 y 65 años, que habitan áreas con clima húmedo y abundantes lluvias (2, 6, 7, 12). Se reconocen las siguientes formas clínicas principales: la infección asintomática, la primoinfección pulmonar aguda, la forma aguda o subaguda juvenil que predomina en niños y jóvenes (representa entre el 3% y el 5% de los casos clínicos) y la forma crónica del adulto (7, 13). En pacientes con enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la incidencia de PCM es inferior a la de otras micosis sistémicas como la histoplasmosis y la criptococosis (4, 14).

Se presenta un paciente con una forma diseminada crónica de PCM como primera manifestación de la infección por HIV.

CASO CLINICO

Paciente varón, de 49 años, oriundo de la ciudad de Resistencia (Provincia de Chaco) en la Argentina. De profesión maestro de escuela, no refirió haber salido de su ciudad natal ni haber realizado otras tareas. Consultó por cuadro de deterioro progresivo del estado general con pérdida de aproximadamente 8 kilos de peso en los últimos seis meses y lesiones verrugosas en ambos codos y en el pie derecho.

En el examen clínico se comprobó discreta palidez de piel y mucosas, adelgazamiento y se observaron lesiones exofíticas, verrugosas, algunas ulceradas con fondo serohemático e indoloras en ambos codos de aproximadamente 4 cm de

diámetro (figura 1). Se apreciaron, además, otras lesiones de iguales características en el pie derecho acompañadas de nódulos subcutáneos hasta tercio medio de la pierna homolateral (figura 2).



Figura 1. Lesión vegetante de aspecto verrugoso en el codo izquierdo.



Figura 2. Lesiones nodulares de aspecto verrugoso en la planta de ambos pies.

Los estudios de laboratorio mostraron los siguientes resultados: VSG 82 mm 1° hora, Hto 36,1%; Hb: 12 g/dL, glóbulos blancos: 5100/mm³, plaquetas. 213.000/mm³; GOT: 32 U/L, GPT: 21 U/L; FAL: 156 U/L. Se realizaron los siguientes estudios serológicos: HBsAg (-); Anti HBc (+), Anti HBs (+), Anti HCV (-); serología para toxoplasmosis positiva 1/64 IgG y VDRL negativa. La prueba

de ELISA para HIV resultó reactiva en dos oportunidades y el Western blott con la totalidad de las bandas positivas. En la radiografía de tórax presentaba un infiltrado de aspecto secuelar en vértice pulmonar izquierdo. El examen directo y cultivo de esputo para bacterias comunes, BAAR y hongos así como los hemocultivos resultaron negativos. El recuento de linfocitos T CD4 + fue de 306 células/ μ L. La carga viral al momento del diagnóstico fue de 45000 copias/ μ L. La ecografía abdominal mostró hepatomegalia homogénea, con esteatosis focal. Se realizó escarificación de las lesiones de ambos codos cuya observación en fresco permitió apreciar la existencia de elementos levaduriformes multibrotantes compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis*. El examen micológico directo de las muestras de la biopsia de piel fue positivo para *P. brasiliensis* en tanto no hubo desarrollo en los cultivos. La anatomía patológica de la misma mostró epidermis con hiperparaqueratosis e hiperplasia epitelial; a nivel de la dermis se observó fibrosis y discreto infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular, constituido por linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas que en sectores conformaban verdaderos granulomas. Con la tinción de PAS y Grocott se observaron estructuras redondeadas con múltiples gemaciones (imagen en “rueda de timón”) compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis*. La inmunodifusión para *Paracoccidioides brasiliensis* resultó positiva hasta la dilución 1/4 y la contraelectroforesis fue positiva con dos bandas catódicas y dos bandas anódicas. La intradermoreacción con paracoccidioidina fue negativa. Se inició tratamiento con itraconazol a la dosis 400 mg/día y luego de un mes se agregó el tratamiento antirretroviral en base a abacavir + lamivudina + atazanavir/ritonavir. El paciente evolucionó favorablemente y con buena respuesta al tratamiento antifúngico siendo externado en buena condición clínica luego de 30 días de tratamiento (figuras 3 y 4).



Figura 3. Evolución de la lesión del codo derecho luego del tratamiento con itraconazol.



Figura 4. Marcada mejoría de las lesiones luego de dos meses de tratamiento con itraconazol.

En la actualidad se encuentra en buen estado clínico, retomó sus tareas habituales y se mantiene con itraconazol a la dosis de 400 mg/día, y el mismo esquema de tratamiento antirretroviral.

DISCUSIÓN

La PCM presenta dos formas clínicas polares: la aguda o subaguda de tipo juvenil que afecta más frecuentemente a niños y jóvenes de menos de 30 años y la forma crónica del adulto. La primera se caracteriza por el compromiso grave del estado general y se considera que es la consecuencia de la diseminación y progresión de la infección primaria. Representa el 3% al 5% los casos sintomáticos; la mayor parte de ellos se diagnostican en áreas endémicas.

La forma crónica del adulto predomina en los hombres de más de 35 años y el 90% de ellos tiene antecedentes de haber desarrollado trabajos en áreas rurales (cultivos de café, té, algodón y yerba mate), alcoholismo crónico, tabaquismo y desnutrición (1). Solo 1 a 2% de los sujetos infectados por *Paracoccidioides brasiliensis* desarrollarán manifestaciones clínicas de la enfermedad. La PCM también puede presentarse en pacientes que se encuentran fuera de las áreas endémicas de América Latina pero que han vivido durante largos períodos en ellas (2, 11).

Las micosis sistémicas endémicas son enfermedades que han aumentado su frecuencia en los últimos años en pacientes inmunodeprimidos, en especial, en aquellos con enfermedad HIV/SIDA avanzada. Sin embargo la asociación de PCM y HIV es poco frecuente y sólo se han reportado pocos casos en la literatura internacional, estimándose la incidencia de esta asociación en alrededor de 0,09% (7, 16). Si bien, por lo general, la PCM se presenta en individuos con

grave inmunodepresión y recuento de linfocitos T CD4 + de < de 200 células/uL, el paciente que se describe tuvo un conteo sustancialmente mayor al señalado por la literatura. Es probable que la introducción de la terapia antirretroviral y del tratamiento antifúngico específico con esta condición inmunológica haya influenciado en la rápida y favorable respuesta clínica observada.

La forma clínica que presentó el paciente que se describe, diseminada crónica, es más frecuente en hombres de más de 35 años, la mayoría de ellos con antecedentes de trabajos rurales, alcoholismo crónico, tabaquismo y bajo nivel socioeconómico. Como característica remarcable el paciente que presentamos no refirió ninguno de esos antecedentes epidemiológicos, salvo su procedencia de una provincia con alta endemia de infección por *P. brasiliensis*. Desde el punto de vista clínico, esta forma de la enfermedad se caracteriza por el compromiso lento y progresivo del estado general con fiebre o febrícula, pérdida de peso y adenopatías generalizadas. El compromiso pulmonar está casi siempre presente y se manifiesta por disnea de esfuerzo, tos con expectoración mucopurulenta o hemoptoica e infiltrados intersticiales difusos o micronodulillares en la radiografía de tórax. Por lo general los infiltrados se localizan en campos medios y se expanden de manera centrífuga, en “alas de mariposa” (13). También se observan con frecuencia lesiones mucosas en la boca, la laringe, la faringe y la nariz. Las lesiones adoptan el aspecto de úlceras poco profundas de base infiltrada y coloración rojo violácea con fondo granuloso y sangrante. El compromiso de la piel se caracteriza por nódulos violáceos de consistencia firme que evolucionan hacia la ulceración con un fondo granulomatoso con puntillado hemorrágico. También pueden observarse lesiones de aspecto vegetante, verrugosas, que a veces confluyen y forman placas, como en el paciente que se describe (8). Cuando se asocia con el HIV, la PCM se presenta con formas diseminadas agudas o crónicas que se manifiestan clínicamente como fiebre prolongada, pérdida de peso, compromiso pulmonar, adenomegalias y lesiones mucocutáneas (11, 12). La PCM se observa habitualmente como una manifestación tardía de la infección por HIV, en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 + < de 200 cél/uL. Sin embargo se han descrito algunos pocos casos en la literatura médica, similares al presente, en que la PCM resultó la primera manifestación de la infección por el retrovirus (3, 5, 10). Es importante tener en cuenta que en el contexto de la coinfección HIV/*Paracoccidioides brasiliensis* la disminución del recuento de linfocitos T CD4 + puede atribuirse no solo a la infección retroviral sino también a la micosis sistémica, en forma similar a lo que se observa en la coinfección HIV/*Mycobacterium tuberculosis* (4, 15).

El examen microscópico directo del material obtenido de las lesiones es una parte muy importante del diagnóstico de la PCM por la abundancia de levaduras en las lesiones, tal cual se pudo observar en el paciente que describimos. Estas tienen un aspecto característico de estructuras esféricas con varios brotes que se unen a la célula madre por un pedículo estrecho. El aislamiento del hongo en los cultivos tiene una elevada tasa de resultados fallidos debido a la frecuencia

con que las muestras pueden contaminarse o a la escasez del material. En un amplio estudio brasileño que incluyó 422 casos de PCM, el diagnóstico de la enfermedad se realizó en el 50,7% de los casos por el examen microscópico directo (185/365 muestras examinadas) y por el estudio histopatológico del material de biopsias en el 97,3% (294/302 especímenes) (12). El diagnóstico de la PCM se completa con el estudio histopatológico de las muestras de biopsias obtenidas de las lesiones con las tinciones especiales de PAS o la de metenamina de plata de Grocott que ponen en evidencia las levaduras con múltiples gemaciones como se pudo observar en el paciente que se describe. Las pruebas serológicas completan el diagnóstico y son positivas con la demostración de anticuerpos específicos en el 90% de los pacientes con enfermedad activa. Su valor es algo más limitado en los pacientes inmunocomprometidos, aunque en el caso que se describe resultaron igualmente positivas tanto la inmunodifusión como la contraelectroforesis (17). La prueba cutánea con paracoccidiodina es positiva en los infectados, tanto asintomáticos como aquellos con enfermedad activa, aunque puede ser negativa en pacientes gravemente enfermos o con patologías asociadas con depresión de la respuesta inmune celular como la enfermedad HIV/sida (9, 14, 15).

Las lesiones cutáneas verrugosas fueron la manifestación clínica más llamativa de este enfermo y la causa de su consulta médica. El síndrome cutáneo verrugoso incluye varios diagnósticos diferenciales, tales como: tuberculosis cutánea verrugosa, infecciones cutáneas crónicas por micobacterias atípicas, leishmaniasis cutánea crónica, cromoblastomycosis, esporotricosis fija o diseminada verrugosa, sífilis terciaria, piodermis vegetante, pioderma gangrenoso, epitelomas, linfomas y las manifestaciones cutáneas vegetantes de las micosis sistémicas endémicas. A primera vista un diagnóstico diferencial que incluye un número tan elevado de enfermedades, parece algo muy complejo, sin embargo todo se resolvió con dos biopsias cutáneas, una para histopatología y otra para exámenes microbiológicos y una muestra de suero para estudios serológicos de micosis y sífilis (11).

El dato de la residencia urbana de este paciente, así como la ausencia de antecedentes de tareas rurales previas, coincide con lo observado en una importante casuística de la coexistencia de HIV y paracoccidiodomycosis en el oeste del Estado de Sao Paulo, Brasil, en la cual más de la mitad de los casos no había desempeñado trabajos rurales y residían en centros urbanos del área endémica (7).

En relación con el tratamiento, el itraconazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la PCM. Se trata de un triazólico con buena absorción cuando se administra por vía oral y escasos efectos colaterales. Fue utilizado en el paciente que se describe con excelente resultado clínico.

En conclusión, La PCM debe incluirse en el diagnóstico diferencial de aquellos pacientes con infección por HIV que presentan fiebre, poliadenomegalias, compromiso pulmonar y lesiones mucocutáneas con antecedentes de procedencia de áreas endémicas o de haber permanecido en ellas durante algún tiempo. Del mismo modo, la serología para HIV debe solicitarse en todos los pacientes con

la referida signosintomatología en los que se desconozca su condición serológica frente al retrovirus.

BIBLIOGRAFIA

1. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: An Update. *Clin Microbiol Rev* 6: 89-117, 1993.
2. Corti M, Trione N, Risso D, Soto I, Villafañe MF, Yampolsky C, Negroni R. Disseminated Paracoccidioidomycosis with a single brainstem lesion. A case report and literature review. *Neuroradiol J* 23: 454-458, 2010.
3. Corti M, Villafañe MF, Negroni R, Palmieri O. Disseminated paracoccidioidomycosis with peripleuritis in an AIDS patient. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 46: 47-50, 2004.
4. Franco M, Mendes RP, Moscardi Bacchi M. Paracoccidioidomycosis. In: Hay RJ, ed. *Clinical Tropical Medicine and Communicable Diseases*. 1st ed. London: Bailliere Tindall; 1989. p 185-220.
5. Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. *Clin Infect Dis* 121: 1275-1281, 1995.
6. Martinez R. The coexistence of HIV infection and paracoccidioidomycosis. *Biomédica* 28: 102-103, 2008.
7. Marques SA, Shikanai-Yasuda MA. *Paracoccidioidomycosis associated with immunosuppression, AIDS and cancer*. In: Franco MF, Lacaz CS, Restrepo A, Del Negro G, ed. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton, CRC Press, 1994. p. 397-403.
8. McEwen JG, García AM, Ortiz BL, Botero S, Restrepo A. In search of the natural habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Arch Med Res* 26: 305-306, 1995.
9. Negroni R. Paracoccidioidomycosis. En: Palmieri OJ, Corti M, Laube G, Negroni R. *Enfermedades Infecciosas*. Buenos Aires, 2009. p. 581-585.
10. Negroni R. Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis, Lutz Mycosis). *Int J Dermatol* 32: 847-859, 1993.
11. Negroni R. Micosis Profundas de la piel y tejidos blandos. En: Negroni R. *Lecciones de Clínica Micológica*. Editorial La Agenda, Buenos Aires, 1997. p. 81-88.
12. Paniago AM, Albuquerque Aguiar JI, Setti Aguiar E, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, Wanke B. Paracoccidioidomycosis: estudio clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 36: 455-459, 2003.
13. Paniago AM, de Freitas AC, Aguiar ES, da Cunha RV, Castro AR, Wanke B. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. *J Infect* 51: 248-252, 2005.
14. Queiroz-Telles F, Escussato DL. Pulmonary Paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 32: 764-774, 2011.
15. Restrepo A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved, Saubouraudia. *J Med Vet Mycol* 23: 323-334, 1985.
16. Zaputovich FA, Cardozo L, Di Martino B, Valdovinos G, Rodríguez Mais M, Knopfmacher O, Bolla L. Paracoccidioidomycosis em um paciente HIV+. *Rev Esp Patol* 41: 150-53, 2008.
17. Zaror L, Robles AM, Negroni R. Pruebas de inmunodifusión en medios gelosados con el agregado de polietilenglicol 6.000 para el diagnóstico serológico de las micosis. *Rev Arg Microbiol* 10: 61-64, 1978.