

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS SUBAGUDA GANGLIONAR PRESENTACIÓN DE UN CASO CLINICO EN PEDIATRÍA

JORGE BELTRÁN¹, XIMENA ARENAS¹, LAURA TORRES², ISABEL HURTADO^{3,4}, EDUARDO LOPEZ-MEDINA^{3,4}, ALEXANDRA SIERRA^{3,4}, MARIA TERESA RAMIREZ⁵, LUISA VALENCIA⁵, PIO LOPEZ^{3,4}

RESUMEN

La paracoccidioidomycosis, enfermedad sistémica fungémica, es causada por *Paracoccidioides brasiliensis*. Se produce por la inhalación de conidias, conduciendo a una infección pulmonar transitoria que por lo general, se autoresuelve. En jóvenes puede progresar a una forma aguda o subaguda. Generalmente quienes la padecen son agricultores, ya que los principales lugares donde se localiza el germen es en los cultivos de café, cacao y algodón. Las manifestaciones clínicas pueden ser en piel, mucosas, sistema reticuloendotelial, pulmones, y glándula suprarrenal, entre otros. Su manejo es con antimicóticos por tiempo prolongado y por lo general se requieren combinaciones de los mismos. Se presenta el caso de un adolescente con paracoccidioidomycosis subaguda.

Palabras claves: *paracoccidioidomycosis, adolescentes*

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomycosis es una micosis sistémica causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis*. Una gran proporción de los casos ocurren en Brasil pero se han reportado en toda América Latina¹. La infección se produce principalmente por inhalación de conidias, lo que conduce a una infección pulmonar transitoria que frecuentemente autoresuelve. En los pacientes jóvenes puede progresar a una forma aguda o subaguda, mientras que en pacientes adultos se puede desarrollar una forma crónica con largos periodos de latencia. Los principales nichos del germen son los cultivos de café, cacao y algodón, por lo que las infecciones usualmente se deben a exposiciones ocupacionales en agricultores². Las manifestaciones clínicas son muy variadas y dependen del órgano comprometido, pudiendo producir afección de piel y mucosas, sistema reticuloendotelial, pulmones, glándula suprarrenal, entre otros^{3,4}. El tratamiento con antimicóticos es por largo plazo, y generalmente es

SUMMARY

Paracoccidioidomycosis, fungic systemic disease, is caused by *Paracoccidioides brasiliensis*. It is caused by the inhalation of conidia, leading to a transient lung infection usually is autoresolves. In adolescents can progress to acute or subacute. Usually sufferers are farmers, as the main places where the germ is located is in crops of coffee, cocoa and cotton. Clinical manifestations may be in skin, mucosa, reticuloendothelial system, lungs, and adrenal glands, among others. Its handling is with antifungal prolonged and usually combinations thereof are required. The case of adolescent with subacute paracoccidioidomycosis is presented.

Key words: *Paracoccidioidomycosis, Adolescents*

necesario una combinación de estos³. A continuación se expondrá el caso de un paciente adolescente con paracoccidioidomycosis subaguda y se analizará a la luz de la literatura.

CASO CLINICO

Paciente masculino de 10 años de edad, procedente del área rural del municipio de Yotoco, departamento del Valle del Cauca, Colombia. Consulta por cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en astenia, adinamia, pérdida de peso no cuantificado y fiebre alta persistente, asociado a presencia de masa cervical anterior izquierda, de crecimiento progresivo, no dolorosa.

Dentro de sus antecedentes epidemiológicos, se destaca vivienda con piso de tierra y cemento, paredes en tablas de madera. La madre y uno de sus hermanos son recolectores de café, encontrando que el paciente los asiste ocasionalmente en esta labor.

En el examen físico de ingreso se evidencia paciente con signos vitales: Frecuencia cardiaca: 135 latidos por minuto Frecuencia respiratoria: 24 respiraciones por minuto PA: 100/60 mmHg T°: 36,4°C Peso: 30 kg (-1 desviación estándar) Talla: 136 cm (-1 desviación estándar) IMC: 16.3. Se encuentra masa cervical

¹Departamento de Pediatría. Universidad del Valle, Cali, Colombia

²Facultad de Medicina. Universidad del Valle, Cali, Colombia

³Departamento de Pediatría. Sección de Infectología Pediátrica, Universidad del Valle, Cali, Colombia

⁴Centro de Estudios en Infectología Pediátrica. CEIP. Cali, Colombia

⁵Departamento de Patología, Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2015

Aceptado para publicación: agosto 14, 2015

anterior izquierda ubicada en zona 2 de aproximadamente 5 x 7 cm de longitud, que se extiende hacia región posterior, de bordes mal definidos sin cambios de inflamación local, no móvil, indolora, adherida a planos profundos Figura 1. Se palpan múltiples adenopatías cervicales anteriores y posteriores, axilares e inguinales, la mayor de 1 cm de longitud, todas indoloras y sin cambios de inflamación local. Se evidencia hepatomegalia de 7 centímetros por debajo del reborde costal derecho con línea medio clavicular, no dolorosa, con hígado de consistencia normal, sin esplenomegalia. Resto del examen físico sin alteraciones.

Exámenes de laboratorio de ingreso se muestran en tabla 1. Se hace diagnóstico de adenitis bacteriana y se inicia manejo con clindamicina intravenosa (IV) 40 mg/kg/día dividido cada 6 horas. Durante la hospitalización el paciente persiste con fiebre, aumento del tamaño de las adenopatías y leucocitosis con neutrofilia persistente y aumento en la proteína C reactiva por lo que se avanza en la exploración clínica.

Se toma radiografía de tórax que muestra masa paracardiaca derecha. Por hallazgos de radiografía de tórax se ordena tomografía axial computarizada cervical, torácica y abdominal que evidencia múltiples adenopatías cervicales, torácicas y abdominales Figura 2. Se ordena biopsia de ganglio cervical anterior izquierdo en la que se encuentra inflamación granulomatosa crónica y presencia de estructuras micóticas, con diagnóstico por patología de paracoccidioidomicosis Figura 3. Se inicia manejo con Itraconazol 10 mg/kg/día y trimetoprim-sulfametoxazol 16 mg/kg/día con lo cual desaparece la fiebre y las adenopatías disminuyen progresivamente de tamaño. Se realizó visita de control a las 12 semanas posterior al inicio del tratamiento encontrándose paciente en buenas condiciones generales, con desaparición total de las adenopatías, adecuada ganancia de peso y sin aparición de nuevas lesiones.

DISCUSIÓN

La paracoccidioidomicosis es una micosis poco común producida por *Paracoccidioides brasiliensis*. Es un hongo de la familia *Ajellomycetaceae*, orden *Onygenales*, y presenta varias especies filogenéticas: PS1, PS2, PS3, PS4. Se considera un hongo dimórfico, ya que a temperatura menor de 28°C se comporta como

moho (hifas como forma infectante), y a temperaturas de 35-37°C se comporta como *Levadura* (forma patógena multigermante)².

Se encuentra distribuido alrededor de toda Suramérica, desde México a Argentina. Se ha descrito en áreas tropicales y subtropicales con altitud 1000-1499 metros sobre el nivel del mar, con altas precipitaciones de lluvia y presencia de bosques húmedos, y se ha relacionado además con cultivos agrícolas de café, tabaco, Algodón, y caña de azúcar^{4,5}. Los estudios en Colombia demuestran que las zonas de Santander aledañas al río Suárez, el Suroeste de Antioquia, las estribaciones de la Sierra Nevada de Santa Marta y el Valle del Cauca son los sitios de donde provienen la mayoría de los casos^{4,6,7}. Nuestro paciente cumplía con algunas de estas características epidemiológicas (zona de procedencia y cercanía con cultivos de café) lo que pudo orientar hacia el diagnóstico.

En Colombia se calcula una prevalencia (mediante pruebas serológicas) de 0,5-2,2/millón de personas. Se estima que el 9% de la población ha estado en contacto con este hongo^{4,5}. Se ha encontrado co-infección con VIH-SIDA en un 1,4% y TBC en 8%. Es raro en niños y adolescentes (menos del 9% de los casos) con relación Hombre: Mujer de 30: 1, a diferencia de los niños: niñas 1-2 :1. Estas diferencias demográficas se explican por la mayor actividad del hombre en el campo, asociado a un efecto protector del beta estradiol, el cual interviene en la transformación del hongo a su forma propagativa^{2,6}.

La forma principal de infección es por inhalación de conidias, sin embargo, pocos sujetos infectados desarrollan enfermedad⁸, lo cual depende de la inmunidad del huésped, la edad y el inóculo micótico². La enfermedad se divide en 4 categorías según las manifestaciones clínicas:

1. Infección subclínica: Proceso latente, clínicamente asintomático que puede permanecer así años después del contacto inicial con el hongo. Posteriormente puede evolucionar a enfermedad progresiva, clínicamente manifiesta².
2. Forma Residual: Presencia de tejido fibroso en los órganos previamente infectados, principalmente en los pulmones, pero también en las glándulas suprarrenales y mucosas².
3. Enfermedad Aguda / Subaguda: Proceso con

manifestaciones graves, con evidencia de participación de múltiples órganos, como ganglios linfáticos, hígado, bazo, lesiones de la piel, pulmones. El compromiso de este último no suele revelar anomalías radiográficas, pero si manifestaciones inespecíficas como tos crónica, expectoración, hemoptisis, disnea. En ocasiones se documenta derrame mediastinal, detectando *P. brasiliensis* en muestras respiratorias, así como síntomas constitucionales: dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, hipercalcemia^{2,9}. Esta forma generalmente se diagnostica en niños, adultos jóvenes y pacientes con alteraciones inmunológicas como VIH/SIDA.

4. Enfermedad Crónica Progresiva: La más común (90%) de las presentaciones clínicas. Es diagnosticada principalmente en pacientes de edad avanzada y se caracteriza por el compromiso importante de pulmón y lesiones frecuentes en mucosas, piel y glándulas suprarrenales. Se manifiestan clínicamente por síntomas constitucionales (fiebre, astenia, malestar general, pérdida de peso), asociado a la clínica según el órgano afectado².

Las alteraciones paraclínicas iniciales incluyen anemia, leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia y algunas veces trombocitopenia. La eosinofilia aparece en más de la mitad de los pacientes y puede ser intensa en algunos casos. Otras manifestaciones de laboratorio son hipoalbuminemia grave, hipergammaglobulinemia, elevación de las enzimas hepáticas y bilirrubinas (predominio fracción conjugada), así como elevación de reactantes de fase aguda⁹. Todos estos estudios son inespecíficos y no sugieren etiología específica, razón por la cual se deben realizar otros estudios como cultivos para hongos y pruebas de histopatología tendientes a identificar el diagnóstico. Es importante tener en cuenta que la serología no es adecuada para hacer diagnóstico de enfermedad ya que solo nos indica exposición al hongo, aunque puede ser útil para monitorizar la respuesta inmune del paciente durante el tratamiento.

En nuestro caso, se recurrió a una biopsia ganglionar donde la histopatología y el cultivo hicieron el diagnóstico final de esta infección al revelar en el tejido células de forma levaduriforme con apariencia de "rueda de timón de barco". Es importante tener en cuenta que la visualización del hongo puede realizarse en diversas muestras clínicas frescas (esputo, raspaduras de lesiones

mucocutáneas, aspirado ganglionar) y/o en material de biopsia (piel, mucosas, ganglios linfáticos etc.) utilizando una tinción con Gomori-Grocott o ácido periódico de Schiff (PAS)¹⁰.

En cuanto al aislamiento microbiológico, este se debe realizar en cultivos con medios apropiados (Sabourand, Mycosel, Difco) para revelar el crecimiento de hongos (hifas) a temperatura ambiente después de 20 a 30 días. A 37°C, el crecimiento de levaduras se tarda entre 10 y 12 días de incubación, lo que confirma el dimorfismo térmico de este microorganismo^{10,11}.

Las pruebas serológicas específicas (inmunodifusión doble, contra inmuno electroforesis, inmunofluorescencia indirecta, inmunoensayo enzimático, y de inmunotransferencia, detectando glicoproteína 43, sensibilidad y especificidad 85-100%) son importantes como una ayuda diagnóstica, y evaluación de la respuesta del huésped al tratamiento. Los resultados falsos negativos pueden ocurrir en formas localizadas de la micosis o en huéspedes inmunodeprimidos, mientras que resultados falsos positivos pueden ocurrir en histoplasmosis y aspergilosis^{9,12}.

La terapia antifúngica es la base para la mejora del paciente. Existen tres grupos de medicamentos disponibles: sulfonamidas, anfotericina B, y derivados azólicos, los cuales, dependiendo de la clínica y las características del paciente (tipo de infección, edad, comorbilidades como VIH, tuberculosis y cáncer) se combinarán y se administrarán en esquema endovenoso inicial, para posterior continuación oral, cumpliendo esquemas de largo tiempo de 6 meses hasta 1 año. Se han demostrado mayores tasas de recidivas con el uso de anfotericina B, mientras que con la terapia combinada las tasas de éxito son las más prometedoras^{2,13,14}. A nuestro paciente se le instauró tratamiento con itraconazol combinado con trimetoprim-sulfametoxazol por tratarse de un paciente joven, con enfermedad diseminada para así tener mayor probabilidad de éxito.

Uno de los escenarios a considerar es la presencia de alguna alteración inmune, ya que los mecanismos de defensa principalmente la inmunidad innata (polimorfonucleares neutrofilos, macrófagos alveolares, células dendríticas, células natural killer) que genera una respuesta Th1 detienen la progresión de

la infección, por tanto, no todas las personas desarrollan la enfermedad¹⁰. En este orden de ideas, sería importante realizar estudios para inmunodeficiencias a estos pacientes en busca de factores predisponentes para la enfermedad, todos estos exámenes fueron normales en nuestro paciente.

En conclusión, la paracoccidioidomicosis en nuestro medio es una enfermedad de incidencia no calculada exactamente por su bajo índice de sospecha y poca notificación de la misma. Es una micosis sistémica que afecta principalmente los pulmones y puede comprometer mucosas, piel, sistema reticuloendotelial, hueso y glándulas suprarrenales. La presentación mas común en pacientes adolescentes es la forma aguda/subaguda, encontrándose compromiso principalmente del sistema reticuloendotelial-ganglionar, por lo cual, dentro del diagnóstico diferencial de las adenomegalias debe tenerse en cuenta esta infección. Es importante incluir esta patología como diagnóstico diferencial de las adenopatías, principalmente en pacientes que residan en zonas de alto riesgo, sin descartar otras patologías prevalentes como infecciones bacterianas, tuberculosis infecciones virales y patologías propias del sistema hematopoyético, especialmente en aquellos casos que no mejoren de forma apropiada con antibacterianos.

No diagnosticamos lo que no sospechamos, y no sospechamos lo que no conocemos.

REFERENCIAS

1. Bocca A, Amaral A, Teixeira M, Sato P, Shikanai-Yasuda M, Soares-Felipe M. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol* 2013; 8,9: 117-119
2. Restrepo A., Tobón A, Cano L. Paracoccidioidomycosis. In: Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition edition
3. Restrepo A, McEwen J, Castañeda E. The hábitat of Paracoccidioides brasiliensis: how far from solving the riddle? *Med Mycol* 2001; 39: 232-241
4. Calle D, Rosero D, Orozco L, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study. *Epidemiol Infect* 2001; 126 309-315
5. Torrado E, Castañeda E, De la Hoz F, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomedica* 2000;20: 327-334
6. Bellissimo-Rodrigues F, Machado A, Martinez R. Paracoccidioidomycosis: epidemiological features of a 1,000- cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 546-550
7. Restrepo A. Coccidioides immitis y Paracoccidioides brasiliensis: dos hongos patógenos restringidos al Continente Americano. *Rev Acad Colomb Cienc* 2006; 30: 367-386
8. Shikanai-Yasuda M, Telles Filho Fde Q, Mendes RP, Colombo A, Moretti ML. Consenso em Paracoccidioidomycose. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 297-310
9. Cano L, González A, Lopera D. Pulmonary paracoccidioidomycosis: clinical, immunological and histopathological aspects. In: Malcolm-Irusen E. Lung Diseases: Selected State of the Art Reviews. Editorial Rijeka, Croatia: InTech 2012
10. Marques S. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment updating. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 700-711
11. Ferreira M. Paracoccidioidomycosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009; 10: 161-165
12. Fortes M, Miot H, Kurokawa C, Marques M, Marques S. Immunology of paracoccidioidomycosis. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 516-525
13. Nogueira M, Andrade G, Tonelli E, Diniz S, Goes A, Cisalpino P. Laboratory evolutive aspects of children under paracoccidioidomycosis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 478-483
14. Froes H, Coligiorne RB. Fundamentals of paracoccidioidomycosis treatment. *Drug Develop Res* 2011; 72: 528-537