

Paracoccidioidomicosis: características clínicas y evolutivas de 94 casos

Pérez D, Oviedo J, Gill S.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente (INERAM)

RESUMEN

Casi todos los trabajos publicados en la literatura médica sobre paracoccidioidomicosis son descriptivos o sobre aspectos fisiopatogénicos. No existe trabajo analítico en nuestro país que evalúe eventuales variables predictoras evolutivas de la forma crónica de la paracoccidioidomicosis.

Objetivo: Descripción de las características clinico-evolutivas y análisis de los predictores de mortalidad intrahospitalaria de la paracoccidioidomicosis con compromiso pulmonar.

Material y Métodos: Estudio observacional analítico de cohorte histórica de fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis internados en el INERAM durante el periodo de enero 1980- diciembre 2003. El análisis estadístico consistió en un análisis bivariado (X² y ANOVA), considerando significativa una $p < 0,05$ (EPI INFO 2002).

Resultados: En 94 registros médicos sobresalieron las siguientes distribuciones (n, porcentaje o media \pm desvío estándar): sexo (M 93; F 1), edad: (49 \pm 11a); peso (44 \pm 12kg); ocupación (agricultores 47,9%, albañiles 8,5% y carpinteros 5,3%); tabaquismo (77%); 24 (25%) pacientes tenían co-neumopatías (13 casos de tuberculosis, 7 silicosis, 2 neumonías comunitarias y 2 neumotórax); motivo de consulta (tos en 43,6%, disnea en 19%, hemoptisis 7,4%), frecuencia de síntomas (tos 85%, catarro 72%, fiebre 66%, pérdida ponderal 56%, astenia 42,5%, disnea 39%, hemoptisis 31%, sudoración nocturna 24,55, disfonía 24,5% chillido de pecho 6,4%); signos vitales (FR 26,4 \pm 6,8xmin, FC 89 \pm 16,2xmin; PAS 101 \pm 18 torr; Tura: 37,6 \pm 0,8°); examen físico (lesiones mucosas 33%, adenopatías cervicales 30%, auscultación pulmonar anormal 53%); analítica (hemoglobina: 12,6 \pm 3,5g%, leucocitos 11116 \pm 3424/mm³, VSG 46 \pm 43 mm1h); tratamiento (ketoconazol 56%, itraconazol: 29%, keto-itra 9%, anfotericina B 3%); evolución (días de internación: 63 \pm 58d, mejoría sintomática 1,6 semanas, mortalidad 11,7%); seguimiento (abandono de tratamiento: 88%). La FR ($p < 0,01$), niveles superiores de glicemia ($p < 0,04$) y la mayor distribución radiológica ($p < 0,04$) fueron diferenciales entre los pacientes que fallecieron.

Conclusión: Las manifestaciones pulmonares son prominentes en esta enfermedad. Sorprende la alta tasa de abandono terapéutico existiendo una mortalidad intrahospitalaria del 11%. Los pacientes taquipneicos, con niveles glicemia en el límite superior de la normalidad y aquellos con mayor compromiso radiológico presentaron peor evolución.

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomycosis (PBM) es una micosis sistémica en general crónica causada por el *Paracoccidioides brasiliensis*, que afecta en general a los trabajadores rurales de sexo masculino de casi todos los países de América Latina. Es una enfermedad granulomatosa primaria del hombre, comprometiendo pulmones, órganos del sistema fagocítico mononuclear, tubo digestivo, tegumento y adrenales con mayor frecuencia. Es la más común de las micosis profunda en el Brasil y en varios países de Sudamérica¹. No existen relatos de casos autóctonos en Chile, Guyana, Surinam, y Guyana Francesa. Ocurre en Centroamérica, sin embargo no hay casos reportados en Nicaragua y Belice. Es rara en las Antillas, con casos relatados en Trinidad y Granada. En América del Norte es vista al sur de México. Tiene en Sudamérica, mayor incidencia en Brasil, Venezuela, Colombia y en la Argentina. La demografía de la enfermedad está relacionada a factores climáticos, como alta incidencia en zonas de vegetación tropical y subtropical, con suelo generalmente ácido, temperatura entre 12-30°C, altitud entre 150-2000 metros e índice pluviométrico entre 1000-4000 mm/año². La literatura médica cita al sur de Paraguay como región principalmente afectada³.

La clasificación de las formas clínicas de la micosis se basa, fundamentalmente, en la relación agente-huesped y en la historia natural de la PBM. En esta clasificación, *la forma aguda o subaguda* que tiene evolución rápida, afecta predominantemente a jóvenes de ambos sexos y compromete preferencialmente al sistema fagocítico mononuclear y *la forma crónica*, del adulto, de evolución lenta, tiene duración prolongada y afecta principalmente individuos del sexo masculino por encima de 30 años de edad^{4,5}.

Los trabajos sobre paracoccidioidomycosis en el Paraguay se simplifican en trabajos descriptivos en formato monografías, presentación en congresos u otras formas de documentación de difícil acceso. Algunos de los encontrados son: "Primera observación nacional de enfermedad de posadas o granuloma coccidioidico" Dr. J. Boggino en 1935 y "La paracoccidioidomycosis en el Paraguay" del Dr. A. Chirife sobre 11 casos en 1944⁶; "Paracoccidioidomycosis y Ketoconazol" sobre 14 casos del Dr. E. Gabazza en 1986⁷; "Revisión de la paracoccidioidomycosis. Cátedra de semiología" del Dr. R Ortiz, sobre 50 casos del Hospital de Clínicas, hecha en 1997⁸; "Paracoccidioidomycosis" Monografía del Prof A Colman, sobre 36 casos de la Cátedra del Hospital de Clínicas, 2001⁹; "Radiografía convencional de tórax en la Paracoccidioidomycosis" Monografía del Dr. L. Estigarribia, sobre 80 casos de la Cátedra de Neumología del Hospital de Clínicas, 2002¹⁰; "Paracoccidioidomycosis en el Paraguay" sobre 70 casos del Dr. E. Mingo presentado en el congreso de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 2002¹¹. No encontramos en la literatura médica pesquisas sobre variables predictoras de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con esta infección. Como el INERAM es el mayor centro de enfermedades respiratorias de nuestro país es fácil suponer que reúna la mayor serie de neumopatías fungicas del Paraguay. Elaboramos el presente trabajo con el objetivo de detallar las características clínicas y evolutivas de la paracoccidioidomycosis en los tiempos actuales, buscando además algunas variables señalizadoras de desenlaces clínicos de impacto.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes fueron identificados mediante la revisión de registros médicos del INERAM. Delineamos un estudio observacional analítico de cohorte histórica de registros clínicos de pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis (forma crónica del adulto) internados en el INERAM durante el periodo de enero 1980-diciembre 2003. La recogida de información se realizó a partir de las historias clínicas extraídas del archivo del INERAM. La extracción de los datos fue realizada por médicos dos residentes en enfermedades respiratorias habituados al manejo de las historias clínicas. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico confirmado bacteriológicamente y mediante un cuestionario estructurado se extrajeron datos sobre: sexo, edad, peso, altura, procedencia, profesión, comorbilidad (antecedentes de diabetes, insuficiencia renal, cardiopatías, tabaquismo, SIDA, otras neumopatías), queja principal, síntomas (presencia de tos, expectoración, hemoptisis, fiebre, chillido de pecho, disnea, dolor torácico, disfonía, odinofagia, pérdida de peso, astenia, o anorexia), examen físico al ingreso (frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión arterial, temperatura, presencia de lesiones mucosas, hallazgos a la auscultación pulmonar, presencia de adenomegalias), datos analíticos laboratoriales auxiliares (hemoglobina, hematócrito, recuento absoluto y relativo de leucocitos, eritrosedimentación en la primera hora, urea, creatinina, glicemia), métodos auxiliares para diagnóstico laboratorial utilizados (frotis y cultivo de esputo, frotis y cultivo de lesiones mucosas, serología, frotis de punción de ganglio y biopsia ganglionar), aspecto de las lesiones a la radiografía torácica (patrón/es radiológico/es, distribución), aspectos terapéuticos (tiempo de inicio desde momento de internación, fármacos utilizados, abandono de tratamiento), aspectos evolutivos (días de internación, tiempo para mejoría sintomática u óbito). Fueron excluidos de la muestra los casos con SIDA, neoplasias pulmonares concomitantes, aquellos cuyos registros médicos eran insuficientes o fichas clínicas correspondientes a una segunda internación.

Después del análisis descriptivo global y tomando como desenlace primario el fallecimiento de algunos pacientes se compararon las características clínicas diferenciales con los pacientes que sobrevivieron.

El análisis estadístico se efectuó en dos fases: 1) *análisis descriptivo*: distribución de frecuencias según medidas de tendencia central y de variabilidad (proporciones, porcentajes y desvío estándar), 2) *análisis inferencial*: según distribución normal o no gaussiana se realizaron estudios paramétricos o no paramétricos. Las variables continuas fueron comparadas utilizando el test T para muestras independientes o pareadas, las variables categóricas fueron comparadas utilizando el test de qui cuadrado o el test de Fisher cuando apropiados. Las comparaciones entre las variables continuas fueron efectuados mediante ANOVA con odds ratios (OR) e intervalo de confianza de 95%. Todos los valores de la p son bicaudales. El nivel de significancia para el test de hipótesis nula fue prefijada en 5% ($p < 0,05$). El procesamiento de datos se realizó mediante el paquete informático EPI INFO 2002 para Windows

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero 1980 y diciembre 2003 se analizaron 124 registros médicos con el diagnóstico de Paracoccidioidomicosis (forma crónica del adulto) con afección pulmonar, internados en el INERAM. Se excluyeron 30 casos por los siguientes motivos: llenado insuficiente de ficha clínica, concomitancia con carcinoma broncogénico, SIDA o una segunda internación. La muestra analizada consistió en 94 casos de los cuales se extrajeron los datos antropométricos y demográficos que se consignan en la TABLA 1.

TABLA 1. Datos antropométricos y demográficos de 94 pacientes con el diagnóstico de Paracoccidioidomicosis, forma crónica

Edad(media \pm dS)	49 \pm 11a
Sexo (M/F)	93/1
Peso(media \pm dS)	44 \pm 12kg
Altura(media \pm dS)	163 \pm 0,8

El área de procedencia consignada mostró un amplio numero de casos provenientes del departamento Central (n=20), San Pedro (n=12), de Caaguazú (n=12), Alto Paraná (n=11), Guairá (n=6) y Chaco (n=5). Las regiones restantes muestran menos de 4 casos por departamento. Las profesiones referidas por los pacientes demuestran que el 51% tenía ocupación laboral exclusivamente rural (48 agricultores) mientras que 9 eran albañiles y 5 carpinteros, los restantes sin profesión fija.

Las comorbilidades referidas fueron: tabaquismo (77%); 28 (29%) con co-neumopatías (13 casos de tuberculosis, 7 silicosis, 2 neumonías comunitarias y 2 neumotórax).

Globalmente los motivos de consulta fueron tos en 43,6%, disnea en 19%, hemoptisis 7,4%, (otras: disfonía, disfagia, fiebre y dolor torácico).

La frecuencia de síntomas consignados fue de tos 85%, catarro 72%, fiebre 66%, perdida ponderal 56%, astenia 42,5%, disnea 39%, hemoptisis 31%, sudación nocturna 24,5%, disfonía 24,5% chillido de pecho 6,4%.

Los signos vitales extraídos mostraron (media \pm dS): frecuencia respiratoria de 26,4 \pm 6,8 x min, frecuencia cardíaca de 89 \pm 16,2 x min; presión arterial sistólica de 101 \pm 18 mmHg y temperatura de 37,6 \pm 0,8°.

Al examen físico se constataron lesiones mucosas en 33%, adenopatías cervicales en 30% y auscultación pulmonar anormal en 53%.

La analítica sanguínea mostró niveles de hemoglobina (media \pm dS): 12,6 \pm 3,5g%, leucocitos 11116 \pm 3424/mm³ y VSG 46 \pm 43 mm1h, glicemia: 89,34 \pm 17,9 g%, urea: 40,84 \pm 25,4 mg% y creatinina 1,24 \pm 3.6 mg%.

Se obtuvieron datos de 77 radiografías de ingreso, consignando al patrón mixto (alveolo-intersticial) como el mas prevalente, pudiendo identificar claramente los siguientes aspectos: alveolar (51,9%), intersticial (49,35%), cavidades (23.3%), ensanchamiento mediastinal (20,7%), distorsión pulmonar (19,4%), estrías(14,2%), bullas (9%) y opacificación de senos costofrénico (5,19%). La distribución bilateral y simétrica fue mayoritaria, existiendo el clásico "respeto de bases y ápices" apenas en el 28% de los casos.

Los métodos de pesquisa bacteriológica empleados fueron: frotis de esputo positivo (n=54) obtenido en tiempo promedio de 6,3 días desde el ingreso, cultivo positivo (n=5), frotis de lesiones mucosas (n=8), inmunodifusión en agarosa positiva (n=20) y punción o biopsia ganglionar (n=18).

Los fármacos más empleados durante el tratamiento fueron: ketoconazol (56%), itraconazol: (29%), primera fase de itraconazol y segunda fase de ketoconazol (9%) y anfotericina B (3%).

Al examinar la evolución consignada constatamos que los días de internación (media \pm dS) fueron de 63 ± 58 días, la mejoría sintomática una vez comenzado el tratamiento acaeció en 1,6 semanas (promedio) y se refiere una mortalidad intrahospitalaria de 11,7%. El 88% de los pacientes fueron dados de altas con franca mejoría aunque perdimos los registros posteriores.

Los datos demográficos y de comorbilidad entre la cohorte de pacientes que falleció versus la cohorte que sobrevivió se muestran en la TABLA 2.

Tabla 2: Comparación de datos demográficos y de comorbilidad basales de 94 pacientes con paracoccidioidomicosis++

	Fallecidos (n=11)	No fallecidos (n=83)	p
Edad (años)	50,3 \pm 11,9	48,6 \pm	NS
Peso (kg)	55,5 \pm 8,5	52,3 \pm 10,8	NS
Altura (cm)	162 \pm 0,4	160 \pm 0,9	NS
Tabaquismo (%)	(70)	(79)	NS
Cajas/año	26,38 \pm 21,9	22,85 \pm 18,9	NS
Co-neumopatías			
Tuberculosis n(%)	3(27)	10(12)	NS
Silicosis n(%)	1(9)	6(7)	NS

++Los datos son expresados como frecuencias absolutas(n), porcentajes (%), o medias \pm desvío estándar

Los datos clínicos, laboratoriales, radiológicos y terapéuticos diferenciales entre las cohortes se muestran en la TABLA 3.

Tabla 3: Comparación de datos clínicos, laboratoriales, radiológicos y terapéuticos de 94 pacientes con paracoccidioidomicosis ++

	Fallecidos (n=11)	No fallecidos (n=83)	p
Clínica			
Tos n(%)	9 (81)	71 (85)	NS
Disnea n(%)	3 (27)	34(40)	NS
Hemoptisis n(%)	3(27)	26(31)	NS
Fiebre n(%)	8(72)	51(61)	NS
Chillido de pecho n(%)	1(9)	5(6)	NS
Sudación nocturna n(%)	3(27)	20(24)	NS
Perdida de peso n(%)	8(72)	45(54)	NS
Disfonía n(%)	2 (18)	21(25)	NS
Lesiones mucosas n(%)	1 (9)	28(34)	NS
Adenomegalias cervicales n(%)	2(18)	10(12)	NS
Signos vitales			
Frecuencia respiratoria (x min)	30,6 \pm 8,54	24,52 \pm 6,04	0,04
Frecuencia cardiaca (x min)	94,6 \pm 18,09	87,94 \pm 15,34	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	94 \pm 27	104 \pm 16	NS
Temperatura (°C)	37,1 \pm 1,3	36,7 \pm 0,6	NS
Hallazgos laboratoriales			
Hemoglobina (g%)	10,98 \pm 0,9	14,29 \pm 13,78	0,06
Leucocitos (/mm ³)	12250 \pm 4077	10589 \pm 3096	NS
Neutrófilos (%)	79 \pm 10	72 \pm 8,6	0,03
Linfocitos (%)	18 \pm 8,7	23,8 \pm 7,7	0,04
Eritrosedimentación 1h (mm)	55,6 \pm 8,6	50,04 \pm 36,3	NS
Glicemia (mg%)	97,2 \pm 7,7	88,18 \pm 18,52	0,03
Urea (mg%)	53,6 \pm 26,42	40,22 \pm 24,9	NS
Creatinina (mg%)	1,25 \pm 0,25	1,35 \pm 0,56	NS
Patrón radiológico al ingreso			
Respeto ápices y/o bases	0	17(24)	0,03
Inicio tto desde internación(días)	10 \pm 9	8,9 \pm 12,05	NS

++Los datos son expresados como frecuencias absolutas(n), porcentajes (%), o medias \pm desvío estándar

DISCUSION

Este estudio analizó la mayor cohorte de adultos con paracoccidioidomicosis pulmonar crónica hasta la fecha en nuestro país y podemos aseverar que existen varios hallazgos importantes.

Consideremos que apenas la mitad de la población aquí estudiada refería ocupación rural predominante, así podemos discutir los aspectos de las áreas endémicas en el Paraguay llamando la atención el gran número de casos provenientes del departamento Central, región rica en áreas urbanas, originando dudas sobre el asentamiento eminentemente rural de la enfermedad, ítem que es mencionado como paradigma en muchos trabajos nacionales^{9,11}.

Existe alta prevalencia de tabaquismo en estos pacientes y esto dificulta evaluar la sintomatología y la repercusión funcional respiratoria debidas a la micosis en muchas series^{10,12}. Uno de los aspectos débiles de nuestro análisis es la ausencia de estratificación de los pacientes de acuerdo a su función pulmonar y su impacto en el intercambio gaseoso debido a la escasez de registros de espirometrías y gasometrías en la serie estudiada.

A diferencia de la mayoría de los estudios el principal motivo de consulta encontrado en nuestra serie fue la tos y en segundo término la disnea. El compromiso pulmonar es una constante en las formas crónicas de paracoccidioidomicosis, ya que la sintomatología respiratoria varía según las series entre 85% y 100%^{8,10}. El compromiso pulmonar parece ser linfático en origen, aspecto patogenético que merece destaque. Los granulomas de los linfonodos hiliares dificultarían el flujo linfático, determinando el extravasamiento de linfa y de células fungicas para el tejido conjuntivo que circunda estos vasos. A parte de esto, también puede ocurrir inversión del flujo linfático, lo que difundiría la reacción inflamatoria por los pulmones. Esto explicaría la densidad de las lesiones de los hilios pulmonares y su distribución para-hiliar, observadas en la radiografía simple de tórax. La semiología pulmonar es generalmente muy pobre (53% en nuestra serie), siendo elevada la frecuencia de pacientes sin alteraciones semiológicas, mismo entre aquellos que presentan quejas respiratorias intensas o lesiones radiológicas extensas, caracterizando la disociación clínico-semiológica o clínico-radiológica respectivamente.¹²

La presencia de lesiones mucosas (oro-faríngeas) se constató en apenas un tercio de nuestra serie y muchas veces la pesquisa del hongo en estas localizaciones posterga procedimientos más invasivos como punciones o biopsias ganglionares cervicales que también se mostraron afectados en el orden del tercio de la muestra.

No existe acuerdo general con relación a las anomalías radiográficas predominantes, probablemente reflejando la subjetividad con la que es usualmente interpretada la enfermedad intersticial¹³. El clásico aspecto radiológico de "respeto de ápices y bases" lo constatamos en solo 28% de los casos, predominó el patrón mixto (retículo-nodulillar) y se constataron cavidades en 23% a diferencia de 17% vistas en la serie de Rezende¹⁴. Las lesiones de la paracoccidioidomicosis son mejor visualizadas en la tomografía computarizada de alta resolución. Probablemente las lesiones iniciales tienen apariencia de vidrio esmerilado con algunas lesiones acinares y algún espesamiento del intersticio axial probablemente debida a diseminación

linfática. A medida que la enfermedad se disemina se hallarán toda clase de lesiones en la TACAR y con la destrucción del árbol pulmonar tendremos hiperinsuflación, bullas subpleurales y/o espesamiento del intersticio axial pudiendo llegar a mostrar panalización o end-stage lung^{13, 14}.

Hemos encontrado una mortalidad intrahospitalaria superior a la tuberculosis (4,8%), orillando los 11%. Los pacientes con frecuencia respiratoria mas alta, con niveles limitrofes superiores de glicemia, con amplia distribución a la radiografía torácica, con recuento neutrofilico serico superior y con recuentos linfociticos sericos inferiores presentaron tuvieron mayores chances de desenlace fatal en nuestra serie.

El hallazgo mas asustador es la perdida de seguimiento del 88% de los pacientes quienes después de recibir tratamiento correcto durante su internación hospitalaria y constatar mejoría clinica, fueron dados de altas. No es raro que estos pacientes re-ingresen por agudización de la enfermedad. Actualmente la tasa de éxito terapéutico conseguido con los nuevos azólicos (itraconazol) supera el 85% en varios ensayos clínicos pero el impacto de esta nueva forma de tratamiento no es aplicable en nuestro país por obvias limitaciones económicas. Tal vez este es el aspecto mas destacable de la presente investigación. Hacemos hincapié en que la población afectada por esta enfermedad es aun activa desde el punto de vista laboral y la discapacidad funcional como desenlace somete a sus familias a costes aun inestimables para nuestra salud pública, cuyos representantes deberían tomar cartas en el asunto.

***Mejor trabajo científico del VII Congreso Paraguayo de Medicina Interna 2004
Trabajo Premiado por la Academia Nacional de Medicina, 2005***

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:

Concepto y diseño del estudio: Pérez D.

Extracción de datos: Oviedo J, Gill S

Análisis e interpretación de resultados: Pérez D.

Redacción del manuscrito: Pérez D.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendes RP, de Campos Soares A, Defáveri J, Serrão M. En: Pneumologia- Atualizacao e reciclagem / editores: Godoy AML, da Silva ES, Terra Filho M.(Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia).- 3ª edición.-São Paulo: Editora Atheneu: Cap 22, p175-204, 1999.
2. Mendes RP y de Franco M. En: Pneumologia- Atualizacao e reciclagem / editores: Cukier A., Nakatani J., Morrone N. (Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia).- 2ª edición.- São Paulo: Editora Atheneu: Cap 41, p271-284, 1998
3. Taborda AB, Arechavala A. Paracoccidioidomycosis. In Fungal Diseases of the Lung. Third Edition edited by GA Sarosi and SF Davies, Lippincott Williams & Wilkins: Cap 6: p79-89, 2000.
4. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques AS, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 20: 129-132. 1987
5. Franco M, Peracoli MTS, Soares AMVC, Montenegro MR, Mendes RP, Meira DA. Host-parasite relationship in paracoccidioidomycosis. Current Topics in Medical Mycology; 5: 115-49. 1993.
6. Chirife A. La paracoccidioidomycosis en el Paraguay. Anales de la Facultad de Medicina (UNA) 1944; 4(19):13-65.
7. Gabazza E, Espinola S. Paracoccidioidomycosis y Ketoconazol. Monografía. II Catedra de Clínica Médica, 1986.
8. Ortiz R. Revisión de la paracoccidioidomycosis. Cátedra de Semiología Médica. Anales de la Facultad de Ciencias Medicas (UNA). Vol XXX Nos 1-2, 1997
9. Colman A. Paracoccidioidomycosis. Monografía de la Catedra de Neumología del Hospital de Clínicas (UNA), 2001
10. Estigarribia L. Radiografía convencional de tórax en la Paracoccidioidomycosis. Monografía de la Cátedra de Neumología del Hospital de Clínicas (UNA), 2002
11. Mingo E. Paracoccidioidomycosis en el Paraguay. Resúmenes del congreso de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 2002.
12. Sampaio SAP, Rivitti E y Dillon NL. En: Dermatología; editores: Sampaio SAP, Rivitti E. 2ª edición.-São Paulo: Editora Artes Médicas: Cap 43, p534-544, 2000.
13. Funari M, Kawakama J, Shikanai-Yasuda M, Castro LGM, Bernard G, Rocha M, Cerri G, Müller N. Paracoccidioidomycosis pulmonar crónica (blastomycosis sudamericana): hallazgos en la TACAR de 41 pacientes. AJR 1999; 179: 59-64.
14. Rezende SM, Quagliato R, Zambon L, Capitani EM. TACAR y espirometría en pacientes con paracoccidioidomycosis. (abstract). Am J Resp Crit Care 1999; 159 (part 2).