

**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente
(INERAM)**

“Prof Dr. Juan Max Boettner”

Programa de Residencia en Neumología

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS: DESCRIPCIÓN DE 113 CASOS

Dra Vanessa Recalde

Febrero-2005

Paracoccidioidomicosis: descripción de 113 casos

Recalde V, Oviedo J, Gill S, Pérez D

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente (INERAM)

RESUMEN

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad de distribución regional causada por el paracoccidioidomicosis brasiliensis. Presentamos a continuación la mayor serie descrita en nuestro país.

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

Material y Métodos: Estudio observacional de fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis internados en el INERAM durante el periodo de enero 1980-diciembre 2004.

Resultados: En 113 registros médicos sobresalieron las siguientes distribuciones (n, porcentaje o media \pm desvío estándar): sexo (M 112; F 1), edad: (49 \pm 11a); peso (53 \pm 11kg); ocupación (agricultores 55%, albañiles 8% y carpinteros 4%); tabaquismo (79%); 26 (23%) pacientes tenían co-neumopatías (13 casos de tuberculosis, 7 silicosis, 2 neumonías comunitarias, 2 EPOC y 2 neumotórax); motivo de consulta (tos en 39%, disnea en 24%, hemoptisis 7%,

disfonía 4% y disfagia 3%), frecuencia de síntomas (tos 86%, catarro 74%, fiebre 65%, pérdida ponderal 62%, astenia 46%, disnea 41%, hemoptisis 26%, disfagia 25%, sudoración nocturna 24%, disfonía 25% chillido de pecho 7%); signos vitales (FR 26 ± 6 xmin, FC 89 ± 15 xmin; PAS 102 ± 18 torr; PAD 68 ± 15 Tura: $37,6 \pm 0,8^\circ$); examen físico (lesiones mucosas 33%, adenopatías cervicales 30%, auscultación pulmonar anormal 58%); analítica (hemoglobina: 12 ± 3 g%, leucocitos 11039 ± 3237 /mm³, VSG 53 ± 36 mm1h); tratamiento (ketoconazol 56%, itraconazol: 29%, keto-itra 9%, anfotericina B 3%); evolución (días de internación: 57 ± 51 d, mejoría sintomática 18 ± 17 días, mortalidad 12%).

Conclusión: Las manifestaciones pulmonares son prominentes en esta enfermedad. Sorprende la alta tasa de abandono terapéutico existiendo una mortalidad intrahospitalaria del 12%.

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis (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 Sudamérica ¹. 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/año ². La literatura médica regional cita al sur de Paraguay como la zona principalmente afectada ³.

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 paracoccidioidomicosis en el Paraguay tienen formato descriptivo 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 paracoccidioidomicosis en el Paraguay” del Dr. A. Chirife sobre 11 casos en 1944 ⁶; “Paracoccidioidomicosis y Ketoconazol” sobre 14 casos del Dr. E. Gabazza en 1986 ⁷; “Revisión de la paracoccidioidomicosis. Cátedra de semiología” del Dr. R Ortiz, sobre 50 casos del Hospital de Clínicas, hecha en 1997 ⁸; “Paracoccidioidomicosis” Monografía del Prof A Colman, sobre 36 casos de la Cátedra del Hospital de Clínicas, 2001 ⁹; “Radiografía convencional de tórax en la Paracoccidioidomicosis” Monografía del Dr. L. Estigarribia, sobre 80 casos de la Cátedra de Neumología del Hospital de Clínicas, 2002 ¹⁰; “Paracoccidioidomicosis en el Paraguay” sobre 70 casos del Dr. E. Mingo presentado en el congreso de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 2002¹¹. 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 paracoccidioidomicosis en los tiempos actuales.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes fueron identificados mediante la revisión de registros médicos del INERAM. Delineamos un estudio observacional de una serie de casos de registros clínicos de pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomycosis (forma crónica del adulto) internados en el INERAM durante el periodo de enero 1980-diciembre 2004. 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 tres médicos 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 cardíaca, 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.

El análisis descriptivo consistió en distribución de frecuencias según medidas de tendencia central y de variabilidad (proporciones, porcentajes y desvío estándar). El procesamiento de datos se realizó mediante el paquete informático EPI INFO 2002 para Windows

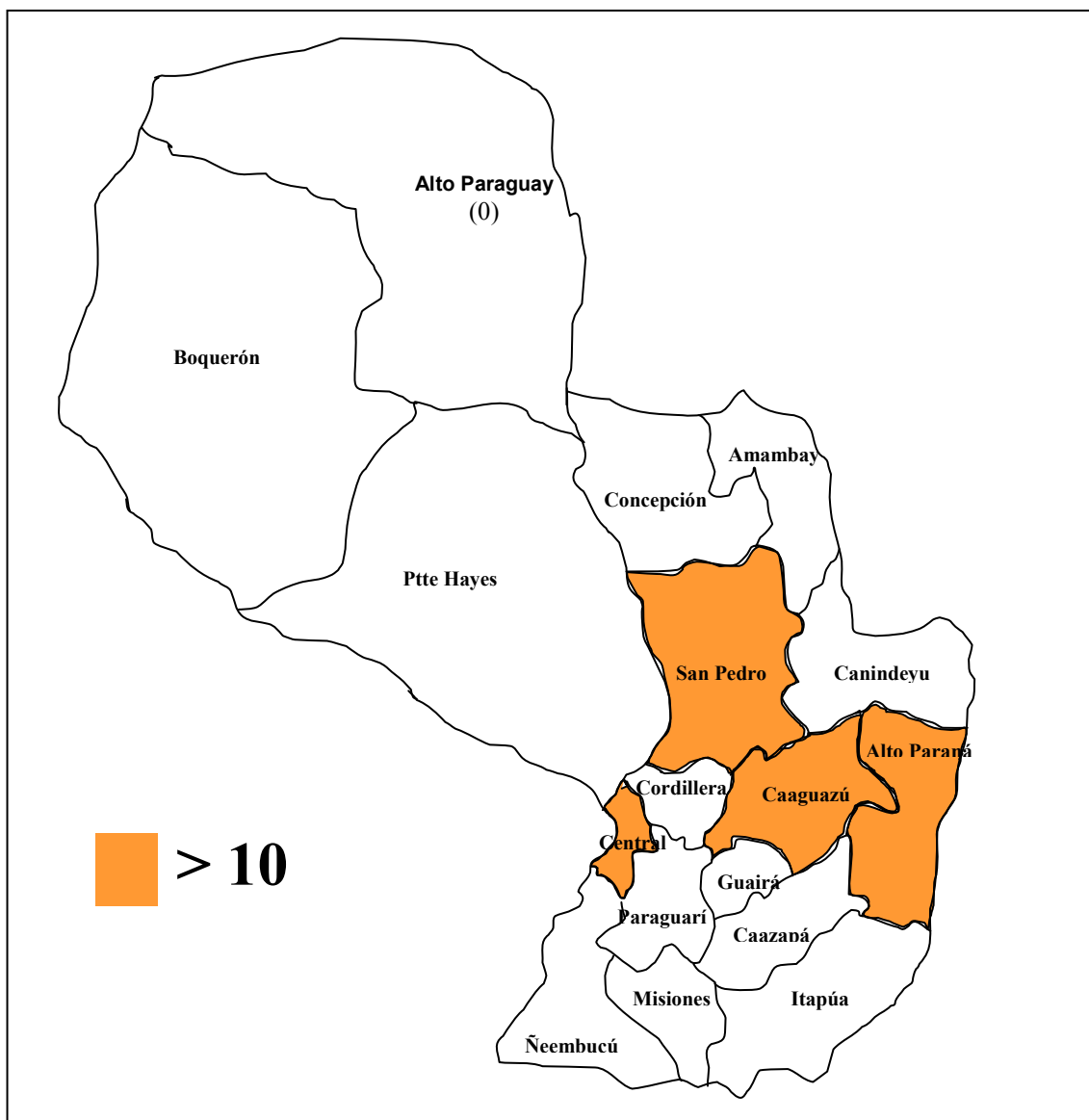
RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero 1980 y diciembre 2004 se analizaron 154 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 113 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 113 pacientes con el diagnóstico de Paracoccidioidomicosis, forma crónica

Edad(media \pm dS)	49 \pm 11a
Sexo (M/F)	112/1
Peso(media \pm dS)	53 \pm 11kg
Altura(media \pm dS)	164 \pm 0,9

El área de procedencia consignada mostró un amplio número de casos provenientes del departamento Central (n=21), Caaguazú (n=16), San Pedro (n=15), de Alto Paraná (n=12), Guairá (n=9), Paraguari (n=6), Cordillera (n=5) y Chaco (n=5). Las regiones restantes muestran menos de 4 casos por departamento (Figura 1).



Las profesiones referidas por los pacientes demuestran que el 55% tenía ocupación laboral exclusivamente rural (63 agricultores) mientras que 9 eran albañiles y 5 carpinteros, los restantes sin profesión fija.

Las comorbilidades referidas fueron: tabaquismo (79%); 26 (23%) con co-neumopatías (13 casos de tuberculosis, 7 silicosis, 2 neumonías comunitarias, 2 EPOC y 2 neumotórax).

Globalmente los motivos de consulta fueron tos en 39%, disnea en 24%, hemoptisis 7%, disfonía 4% y disfagia 3%.

La frecuencia de síntomas fueron tos 86%, catarro 74%, fiebre 65%, pérdida ponderal 62%, astenia 46%, disnea 41%, hemoptisis 26%, disfagia 25%, sudoración nocturna 24%, disfonía 25% y chillido de pecho 7%).

Los signos vitales extraídos mostraron (media \pm dS): frecuencia respiratoria de 26 ± 6 xmin, frecuencia cardíaca de 89 ± 15 xmin; presión arterial sistólica de 102 ± 18 mmHg y presión arterial diastólica 68 ± 15 mmHg y temperatura de $37,6 \pm 0,8^\circ$.

Al examen físico se constataron lesiones mucosas en 33%, adenopatías cervicales en 30% y auscultación pulmonar anormal en 58%.

La analítica sanguínea mostró niveles de hemoglobina (media \pm dS): 12 ± 3 g%, leucocitos 11039 ± 3237 /mm³ y VSG 53 ± 36 mm1h, glicemia: 83 ± 18 g%, urea: $40,1 \pm 25,8$ mg% y creatinina $1,00 \pm 0,54$ mg%.

Se obtuvieron datos de 94 radiografías de ingreso, consignando al patrón mixto (alveolo-intersticial) como el más 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=68) obtenido en tiempo promedio de 6,3 días desde el ingreso, cultivo positivo (n=5), frotis de lesiones mucosas (n=12), inmunodifusión en agarosa positiva (n=27) y punción o biopsia ganglionar (n=20).

Los fármacos mas empleados durante el tratamiento fueron: ketoconazol (56%), itraconazol: (33%), primera fase de itraconazol y segunda fase de ketoconazol (10%) y anfotericina B (3%).

Al examinar la evolución consignada constatamos que los días de internación (media \pm dS) fueron de 57 ± 51 días, la mejoría sintomática una vez comenzado el tratamiento acaeció en 18 días (promedio) y se refiere una mortalidad intrahospitalaria de 12%. El 88% de los pacientes fueron dados de altas con franca mejoría aunque perdimos los registros posteriores.

DISCUSION

Este estudio analiza la mayor serie de casos de pacientes adultos con paracoccidiodomicosis 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}. Sin embargo, debemos destacar que en el departamento Central se destacan muchas áreas subrurales.

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 paracoccidiodomicosis, 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 (58% 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 clinico-semiológica o clinico-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 mas 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 anormalidades radiográficas predominantes, probablemente reflejando la subjetividad con la que es usualmente interpretada la enfermedad intersticial¹³. El clasico aspecto radiológico de “respeto de apices y bases” lo constatamos en solo 28% de los casos, predominó el patrón mixto (reticulo-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 12%. Creemos que un analisis de factores predictores de mortalidad se necesitan para esta enfermedad tan olvidada en nuestro medio.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendes RP, de Campos Soares A, Defáveri J, Serrão M. En: Pneumologia- Actualizacao e reciclagem / editores: Godoy AML, da Silva ES, Terra Filho M.(Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia).- 3^a edición.-São Paulo: Editora Atheneu: Cap 22, p175-204, 1999.
2. Mendes RP y de Franco M. En: Pneumologia- Actualizacao e reciclagem / editores: Cukier A., Nakatani J., Morrone N. (Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia).- 2^a 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, Lippincort 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 paracoccidioidomicosis en el Paraguay. Anales de la Facultad de Medicina (UNA) 1944; 4(19):13-65.
7. Gabazza E, Espinola S. Paracoccidioidomicosis y Ketoconazol. Monografía. II Catedra de Clínica Médica, 1986.
8. Ortiz R. Revisión de la paracoccidioidomicosis. Cátedra de Semiología Médica. Anales de la Facultad de Ciencias Medicas (UNA). Vol XXX Nos 1-2, 1997
9. Colman A. Paracoccidioidomicosis. Monografía de la Catedra de Neumología del Hospital de Clínicas (UNA), 2001
10. Estigarribia L. Radiografía convencional de tórax en la Paracoccidioidomicosis. Monografía de la Cátedra de Neumología del Hospital de Clínicas (UNA), 2002
11. Mingo E. Paracoccidioidomicosis 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. Paracoccidioidomicosis pulmonar crónica (blastomicosis 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 paracoccidioidomicosis. (abstract). *Am J Resp Crit Care* 1999; 159 (part 2).

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:

Concepto y diseño del estudio: Pérez D.

Extracción de datos: Recalde V, Oviedo J, Gill S

Redacción del manuscrito: Pérez D.