

11212

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

9



**PARACOCCIDIOIDOMICOSIS**  
Estudio Epidemiológico y Clínico en México

**Tesis de Postgrado**

Curso de Especialización en  
DERMATOLOGIA

DR. JORGE RAFAEL CAZARIN BARRIENTOS

México, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JORGE PENICHE ROSADO  
COORDINADOR DE TESIS.  
TITULAR DEL CURSO.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A DIOS Y A MIS PADRES  
A QUIENES LES DEBO LO QUE SOY

A MIS HERMANOS POR SU  
APOYO Y COMPRENSION

A MI ESPOSA GLORIA Y  
A MI HIJO JORGE POR SU  
CARIÑO

A MI ABUELITA POR  
SU BONDAD

AL RESTO DE MIS  
FAMILIARES

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A MIS MAESTROS CON GRATITUD  
Y RESPETO.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I N D I C E

|   | Pág.      |
|---|-----------|
| 1.- INTRODUCCION                          | 1 - 2     |
| 2.- GENERALIDADES                         |           |
| SINONIMIA                                 | 3         |
| DEFINICION                                | 3         |
| HISTORIA                                  | 3 - 4     |
| EPIDEMIOLOGIA                             | 5 - 14    |
| ECOLOGIA                                  | 15 - 18   |
| ETIOLOGIA                                 | 19 - 23   |
| ETIOPATOGENIA                             | 24 - 48   |
| MANIFESTACIONES CLINICAS                  | 49 - 67   |
| HISTOPATOLOGIA                            | 68 - 72   |
| DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO<br>DIFERENCIAL  | 72 - 92   |
| TRATAMIENTO                               | 93 - 103  |
| 3.- MATERIAL Y METODOS                    | 104       |
| 4.- RESULTADOS Y PRESENTACION<br>DE CASOS | 105 - 138 |
| 5.- RESUMEN Y CONCLUSIONES                | 139 - 140 |
| 6.- BIBLIOGRAFIA                          | 141 - 154 |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1.- INTRODUCCION

México es uno de los países que posee mayor problema de micosis en el mundo. A pesar de ello, existe un desconocimiento de las mismas por parte del médico general y de especialistas de diversas ramas, especialmente de las micosis sistémicas, a las cuales consideran como enfermedades exóticas. Este desconocimiento por parte de los médicos, favorece el peregrinar del paciente de un sitio a otro, con la consecuente evolución de la enfermedad, permitiendo en ocasiones que el paciente solo llegue al hospital a morir debido a lo avanzado de la enfermedad.

Un obstáculo importante que existe en la micología es que ninguna de las micosis es de notificación obligatoria, de esta manera limitandose el conocimiento de la frecuencia de las mismas en nuestro país.

La paracoccidioidomycosis no escapa a lo antes mencionado y de esta manera desconocemos muchas de las características de la enfermedad en nuestro país, de ahí que el objetivo de este trabajo fue revisar el estado actual de los conocimientos y conocer algunas de las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de la enfermedad en el país, para lo cual se realizó una revisión de los casos publicados en la literatura nacional, así como de los casos observados en el servicio de Dermatología del Hospital General de México de la S.S.A. en el periodo comprendido de Marzo de 1981 a Febrero de 1983.



Importante es la teoría de Ajello sobre el témpano de hielo en la *micología médica*, la cual compara la situación de las micosis humanas, a un enorme témpano de hielo, cuya porción conocida es solo aquella que sobresale de las olas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





## 2.- GENERALIDADES

### SINONIMIA:

Blastomicosis Sudamericana, blastomicosis brasileña, micosis de Lutz, granuloma paracoccidioidal, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, blastomicosis latinoamericana, granuloma blastomicoide tropical, granuloma maligno de origen blastomicético ( I, 24, 34, 38 ).

### DEFINICION:

La paracoccidioidomycosis es una micosis sistémica de curso agudo, subagudo o crónico, exclusiva del hombre, producida por un hongo dimorfo; Paracoccidioides brasiliensis y caracterizada por lesiones pulmonares primarias, de donde el hongo puede diseminarse hacia cualquier sitio de la economía, pero principalmente a mucosas orofaríngeas, ganglios linfáticos, piel y suprarrenales, pudiendo llegar a causar la muerte.

### HISTORIA:

Aunque esta micosis ya afectaba a los habitantes del continente americano, antes de la llegada de los europeos, el primer caso es reportado por Lutz en Brasil en 1908, en un paciente brasileño, el cual presentaba lesiones en la mucosa orofaríngea, dándole el nombre de Hipoblastomicosis Pseudococcidioidal. Lutz logró aislar el agente etiológico, su crecimiento en medios de cultivo, además de identificar su naturaleza dimórfica y su reproducción por múltiple gemación( I ).

En 1912, Splendore médico italiano que había emigrado a Brasil, clasifica por primera vez al agente etiológico en el género Zymonema: Zymonema brasiliensis.

En 1916, Moses en Brasil aplica por primera vez las pruebas de fijación del complemento y de precipitación para el diagnóstico de la enfermedad, a través de examinar 10 muestras de suero de pacientes, encontrando 8 de ellas positivas a la prueba de fijación del complemento( I ).



## 2.- GENERALIDADES

### SINONIMIA:

Blastomicosis Sudamericana, blastomicosis brasileña, micosis de Lutz, granuloma paracoccidioidal, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, blastomicosis latinoamericana, granuloma blastomicoide tropical, granuloma maligno de origen blastomicético ( I, 24, 34, 38 ).

### DEFINICION:

La paracoccidioidomycosis es una micosis sistémica de curso agudo, subagudo o crónico, exclusiva del hombre, producida por un hongo dimorfo; Paracoccidioides brasiliensis y caracterizada por lesiones pulmonares primarias, de donde el hongo puede diseminarse hacia cualquier sitio de la economía, pero principalmente a mucosas orofaríngeas, ganglios linfáticos, piel y suprarrenales, pudiendo llegar a causar la muerte.

### HISTORIA:

Aunque esta micosis ya afectaba a los habitantes del continente americano, antes de la llegada de los europeos, el primer caso es reportado por Lutz en Brasil en 1908, en un paciente brasileño, el cual presentaba lesiones en la mucosa orofaríngea, dándole el nombre de Hipoblastomicosis Pseudococcidioidal. Lutz logró aislar el agente etiológico, su crecimiento en medios de cultivo, además de identificar su naturaleza dimórfica y su reproducción por múltiple gemación( I ).

En 1912, Splendore médico italiano que había emigrado a Brasil, clasifica por primera vez al agente etiológico en el género Zymonema: Zymonema brasiliensis.

En 1916, Moses en Brasil aplica por primera vez las pruebas de fijación del complemento y de precipitación para el diagnóstico de la enfermedad, a través de examinar 10 muestras de suero de pacientes, encontrando 8 de ellas positivas a la prueba de fijación del complemento( I ).



## 2.- GENERALIDADES

### SINONIMIA:

Blastomicosis Sudamericana, blastomicosis brasileña, micosis de Lutz, granuloma paracoccidioidal, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, blastomicosis latinoamericana, granuloma blastomicoide tropical, granuloma maligno de origen blastomicético ( I, 24, 34, 38 ).

### DEFINICION:

La paracoccidioidomycosis es una micosis sistémica de curso agudo, subagudo o crónico, exclusiva del hombre, producida por un hongo dimorfo; Paracoccidioides brasiliensis y caracterizada por lesiones pulmonares primarias, de donde el hongo puede diseminarse hacia cualquier sitio de la economía, pero principalmente a mucosas orofaríngeas, ganglios linfáticos, piel y suprarrenales, pudiendo llegar a causar la muerte.

### HISTORIA:

Aunque esta micosis ya afectaba a los habitantes del continente americano, antes de la llegada de los europeos, el primer caso es reportado por Lutz en Brasil en 1908, en un paciente brasileño, el cual presentaba lesiones en la mucosa orofaríngea, dándole el nombre de Hipoblastomicosis Pseudococcidioidal. Lutz logró aislar el agente etiológico, su crecimiento en medios de cultivo, además de identificar su naturaleza dimórfica y su reproducción por múltiple gemación( I ).

En 1912, Splendore médico italiano que había emigrado a Brasil, clasifica por primera vez al agente etiológico en el género Zymonema: Zymonema brasiliensis.

En 1916, Moses en Brasil aplica por primera vez las pruebas de fijación del complemento y de precipitación para el diagnóstico de la enfermedad, a través de examinar 10 muestras de suero de pacientes, encontrando 8 de ellas positivas a la prueba de fijación del complemento( I ).

Fonseca y Area Leao en 1927, producen el primer antígeno para pruebas cutáneas, utilizándolo en 2 pacientes con paracoccidioidomicosis, uno con esporotricosis y en algunos sujetos normales como controles, encontrando sólo reacciones positivas en los afectados por la blastomicosis ( I ).

En ese mismo año Montenegro reproduce la enfermedad en el cobayo.

En 1930, Almeida quien había trabajado con la enfermedad desde tiempo atrás, aclaró la confusión que existía en esos tiempos entre esta enfermedad con la coccidioidomicosis y la blastomicosis norteamericana, sugiriendo el nombre de granuloma paracoccidióidico para esta enfermedad y para su agente causal el de Paracoccidioides brasiliensis( I ).

En 1931 Negróni reporta la conversión "in vitro" de la fase micelial a la fase levaduriforme ( I ).

Pupo y Motta en 1936 proponen la siguiente clasificación Clínica; 1) Mucocutánea, 2) Linfática, 3) Visceral y 4) Mixta.

Almeida y Lacaz en 1940 utilizan el término de Paracoccidioidina para un antígeno preparado del filtrado de un medio de Sabouraud.

En 1940 Ribeiro cambia en forma notable el pronóstico de la paracoccidioidomicosis al introducir las sulfonamidas en el tratamiento de la enfermedad( I, 87 ).

En 1956 González Ochoa propone como puerta de entrada del hongo al organismo por el tracto respiratorio, a diferencia del concepto clásico de la puerta de entrada por la mucosa oral( 49, 50 ).

Cuando el pronóstico de la paracoccidioidomicosis volvió a ser sombrío por el desarrollo de resistencia del Paracoccidioides brasiliensis a las sulfonamidas, Samraio y Lacaz introducen la Anfotericina B en el tratamiento de la enfermedad en 1956 ( I, 32, 87 ).

Negróni reporta el aislamiento del hongo a partir del suelo de una área endémica en Argentina, en 1966.

EPIDEMIOLOGIA

La paracoccidioidomicosis tiene una distribución geográfica única, siendo una enfermedad oriunda y exclusiva del continente Americano.

Limitada a las áreas húmedas de América Latina continental, se observa desde el centro de México hasta la confluencia de los ríos Paraná y Uruguay a 34.5 C de latitud sur. - Siendo su distribución geográfica prácticamente intertropical entre el trópico de Cáncer y el trópico de Capricornio.

La enfermedad no se ha descrito en Nicaragua, El Salvador, Surinam, Guayana ni tampoco en los países insulares del Caribe. Llamativa la ausencia de casos en Chile, lo cual puede ser explicado por la falta de valores adecuados de temperatura y humedad que favorezcan el crecimiento del Paracoccidioides brasiliensis (74).

La paracoccidioidomicosis al igual que todas las micosis sistémicas, no son enfermedades de reporte obligatorio, lo que significa un obstáculo importante para la obtención de estadísticas fidedignas que nos muestren la magnitud del problema. Aún así, con sus limitaciones, la información obtenida de las publicaciones de series de casos de diferentes instituciones en diversos países de América, muestra que la paracoccidioidomicosis es un problema de salud pública en algunos de ellos (1,73).

Como han apuntado varios investigadores entre ellos - Mackinnon, la distribución geográfica de la paracoccidioidomicosis debe estar ligada con la geográfica física y los ecosistemas, dado que en esta enfermedad, el contagio no juega un papel en la diseminación de la misma. Se ha señalado que es importante considerar la existencia probable de áreas donde la enfermedad no es contraída a pesar de la cercanía a las zona de endemia;

ejemplo en Uruguay que es un país relativamente homogéneo, la enfermedad solo es contraída en las ciudades que se encuentran en los márgenes del río Uruguay, zonas que se caracterizan por presentar abundante vegetación con árboles indígenas y ningún caso se ha reportado de la parte sur del país, donde abundan las plantaciones de pino, eucalytus y otros árboles no indígenas (74).

También en Colombia, Restrepo y Espinal han hecho hincapié entre la distribución de la enfermedad y la presencia de diferentes formaciones botánicas, encontrando que la mayoría de sus pacientes provienen de regiones forestales tropicales y subtropicales húmedas( IO4).

La frecuencia es mayor en los países que tienen costas en el Atlántico y así, por ejemplo, en Chile, que carece de litoral al Atlántico y si tiene gran extensión de costas al océano Pacífico, no se han diagnosticado casos, en cambio en Brasil, los estados de Sao Paulo, Río de Janeiro, Río Grande do Sul y Minas Gerais, que tienen costas al Atlántico, son los que presentan casi todos los casos. Lo mismo ocurre en la República Mexicana, donde más del 60% de los casos se han encontrado en el Estado de Veracruz, que tiene una extensa costa en el Golfo de México. Esta peculiaridad puede deberse a factores ecológicos no bien conocidos, pero que posiblemente estén ausentes en la costa del Pacífico ( 38,74,95).

Chirife y Del Río han señalado que la endemia tiende a ser más prevalente en áreas que tienen veranos calientes y húmedos e inviernos templados y secos y que las áreas ecuatoriales muy húmedas no son adecuadas(23). En las áreas de endemia ciertas características climáticas parecen ser esenciales: Precipitación pluvial de 500 a 2,000 mm y presente a través de todo el año, temperaturas moderadas de 14° a 30° C y una altitud -

arriba del nivel del mar de no menos de 500 ni más de 2,000m.  
Cuadro No. I.

La frecuencia de la paracoccidioidomicosis varía de una área geográfica a otra. La incidencia más alta es en Brasil, siendo también frecuente en Venezuela, Colombia y Argentina. En Brasil los estados más afectados son Sao Paulo, Río de Janeiro, Río Grande do Sul y Minas Gerais, siendo la enfermedad rara en Manaus-Amazonas y en el noreste de Brasil. En Argentina la mayoría de los casos provienen de la provincia del Chaco cerca a Paraguay y del noreste de Argentina en su límite con Brasil, en la provincia de Misiones.

Por tratarse de una enfermedad no obligatoriamente reportable, todas las estadísticas son parciales, ya que solo reflejan la frecuencia en determinadas regiones. Mackinnon en un estudio de los trabajos más importantes en la literatura hasta 1968, encontró alrededor de 4,500 casos reportados(73). Un cómputo similar hecho en forma independiente por Borelli dió una frecuencia de 5,000 casos. Estas cifras representan una parte, probablemente una pequeña parte, del número real.

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad de presentación esporádica, no presentándose en forma de brotes epidémicos. Conocer la incidencia anual en algunas regiones ha sido posible gracias a los trabajos de algunos investigadores, quienes han realizado observaciones a través del tiempo. Así Lacaz en 1956 señala que 1,206 casos habían sido reportados en Sao Paulo. Once años más tarde, en 1967, el número se elevó a 2,906 casos, representando un promedio anual de 155 casos diagnosticados en su servicio en el estado de Sao Paulo; calculando que la población cubierta por su servicio era de 5 millones esto implicaría una incidencia anual de 3 por 100,000 habitantes



C U A D R O No. 1

| AUTOR<br>( PAIS )                    | TEMPERATURA<br>PROMEDIO | PRECIPITACION<br>PLUVIAL | ALTITUD    |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------|
| Borelli<br>(Venezuela)               | 18°-23° C               | 800-2,000mm              | 500-1,500m |
| Bopp y Bernardi<br>( Brasil )        | 20°-28° C               | 1,000-2,000mm            | 500-1,200m |
| Restrepo<br>( Colombia )             | 17°-24° C               | 1,000-2,000mm            | 900-2,000m |
| Chirife y Del<br>Río<br>( Paraguay ) | 14°-28° C               | 500-2,000mm              | &          |
| Mackinnon<br>(Uruguay)               | 16°-19° C               | 1,000-1,400mm            | &          |
| Negróni<br>( Argentina)              | 15°-30° C               | 500-1,000mm              | &          |

&: No se especificó la altitud.

FUENTE: Restrepo, A., et al.: Relationship between the environment and Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis, PAHO scientific publication No. 254; 89, 1972.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

9

tes( 64,74). Machado Fialho y Miranda observaron 338 nuevos - casos en once años en Río de Janeiro. Negroni en 1971 mencio - na que la frecuencia aproximada anual para la región del - Chaco Argentino sería de 0.8 por 100,000 en una población de 560,000 habitantes (73).

Todas estas figuras son conservadoras dado que un número de pacientes son mal diagnosticados, no diagnosticados o - - diagnosticados en otros servicios y no reportados.

Sin embargo se ha notado un aumento en el número de - casos diagnosticados en todas las zonas endémicas, lo cual es un reflejo del progreso en el conocimiento de las micosis. Así por ejemplo de 40 casos reportados hasta 1970 en Uruguay, se - elevó a 48 para 1979; en México de 13 casos reportados hasta 1969 se elevaron a 56 para 1980 (38, 125).

Todos los datos anteriores se refieren a la paracoccidiodimicosis como enfermedad, sin embargo, Lacaz ha propuesto una forma primaria de paracoccidiodimicosis, autolimitada, - benigna que afecta a personas que viven en las áreas endémicas semejante a la forma de infección subclínica que ocurre en co - ccidiodimicosis e histoplasmosis y a la que ha llamado infe - cción paracoccidiodial, la cual es asintomática, cura espontá - neamente y origina una reacción positiva a la paracoccidiodi - na y que se diferencia de la paracoccidiodimicosis enfermedad la cual presenta las manifestaciones características de la - misma. Para conocer en forma aproximada la frecuencia de dicha infección paracoccidiodial en las áreas endémicas, numerosos - investigadores han llevado a cabo estudios de intradermorrea - cciones con la paracoccidiodina, algunos de los más represen - tativos son resumidos en el cuadro no. 2 . Sin embargo - es difícil hacer comparaciones entre ellos por varias -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CUADRO No. 2

| AUTOR                          | PAIS                      | No. DE PERSONAS | %    | ANTIGENO                      |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------|------|-------------------------------|
| Mackinnon,<br>et al. 1953      | Uruguay                   | 537             | 2.0  | 1:10 Filtrado<br>de levadura. |
| Hounie, et al.<br>1957         | Uruguay                   | 30              | 0.0  | 1;10 Filtrado<br>de levadura. |
|                                | Montevideo                | 12              | 25.0 |                               |
|                                | Montes del<br>Rfo Negro   | 12              | 41.6 |                               |
| Lacaz et al.,<br>1959          | Sao Paulo,<br>Brasil      | 529             | 4.7  | 1;10 Filtrado<br>de levadura. |
| Fava Netto y<br>Raphael, 1961. | Sao Paulo,<br>Brasil      | 372             | 26.0 | 1:10 Polisaca-<br>rido.       |
|                                | Estudiantes<br>Medicina   | 66              | 20.0 |                               |
|                                | Parientes de<br>pacientes | 44              | 66.0 |                               |

FUENTE: Furtado, T.: Infection vs Disease in Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 274, 1972.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

11

razones; 1) Las poblaciones estudiadas difieren marcadamente en términos de edad, sexo, ocupación, etc. 2) los antígenos usados son diferentes en cuanto a su obtención y la fase en que se obtuvieron, 3) en algunos estudios no se usaron simultáneamente otros antígenos micóticos, en particular histoplasmina y 4) en algunos casos las reacciones fueron leídas a las 24 horas. A pesar de todos estos inconvenientes, los estudios han dado alguna información de valor.

Así tenemos que en Chile que no se han descrito casos tampoco se encontraron reactores positivos a la paracoccidiodina. La tasa de reactores positivos varía de una área geográfica a otra, pero como promedio está alrededor del 20% de los examinados. Sin embargo, se encuentran porcentajes más altos de reactores positivos entre grupos de población especial... así Hounie y Artagaveytia, trabajando en Uruguay, encontraron 8 reactores positivos entre 19 leñadores de las áreas forestales con árboles indígenas, siendo interesante que el 70% de los casos reportados en Uruguay han ocurrido en leñadores (125).

Restrepo y colaboradores en Colombia han observado la prevalencia más alta de sensibilidad a la paracoccidiodina - en personas que se dedican a la agricultura y la ganadería. Según Restrepo, las reacciones positivas a la paracoccidiodina son bajas entre personas en la primera década y se incrementan con la edad, llegando a ser más frecuente entre los 20 y 30 años, para después volver a caer, no encontraron diferencias entre los sexos (104).

Un grupo de población bastante interesante ha sido identificado por Fava Netto y Raphael, quienes en Brasil en-

contraron 66% de reactores positivos entre 44 parientes de pacientes con paracoccidioidomicosis y aunque la explicación más razonable es que los miembros de la familia estuvieron expuestos a la misma fuente natural de infección, - ellos mencionaron que era imposible eliminar la posibilidad de transmisión interhumana directa. Este Hallazgo como se - verá más adelante tiene gran importancia (35).

Debido a la complejidad antigénica de los hongos y al hecho de que existen antígenos comunes entre ellos, un - problema que se ha presentado en los estudios epidemiológicos de paracoccidioidina, son las reacciones cruzadas con - personas que presentan infección o enfermedad por otros hongos especialmente histoplasma capsulatum. Así en Checoslovaquia, Manych llevó a cabo un estudio de pruebas cutáneas con histoplasmina, coccidioidina, blastomicina y paracoccidioidina entre 2,007 personas y obtuvo resultados que claramente - demuestran la existencia de antígenos en común.

En cuanto a la ausencia de casos en Guayana, Surinam, países insulares del Caribe y su rareza en Manaus-Amazonas, existen dos explicaciones; 1) sería la no existencia o la escasez del Paracoccidioides brasiliensis en la naturaleza y 2) la posibilidad de la ausencia de síntomas de la infección, por las altas temperaturas ambientales. En apoyo a la última explicación están los trabajos experimentales de - Mackinnon, Conti Díaz, Yarzabal y Tavella que han mostrado - que en los cobayos inoculados intracardiamente con Paracoccidioides brasiliensis, si son mantenidos en temperaturas - ambientales altas ( 28 a 31 C), se previene que la infección se manifieste, mientras que si son mantenidos a bajas tempe-

raturas ambientales ( 5 a 15 C), se favorece la aparición de lesiones en las partes del cuerpo más frías (72,73,75).

Unos pocos casos de paracoccidiodomicosis han sido reportados en Estados Unidos, Europa, Africa y Asia; sin embargo, ningún caso se considera autóctono, aún el de Ghana - 71) que es el que más discusiones ha originado. Todos los pacientes reportados en los anteriores sitios, tienen el antecedente de haber residido previamente en una área endémica de - América latina. Hasta 1980 se han reportado 12 casos de la enfermedad en los Estados Unidos (2).

SEXO:

Existe una diferencia significativa de la incidencia de la enfermedad en relación al sexo, con una marcada predominancia por el sexo masculino, siendo la relación variable dependiendo de las publicaciones. Así Furtado (42) cita una relación de 11;1, Padilha Goncalves(94) de 25;1, Lacaz (64) de - 14;1 y Brass(16) de 10;1.

EDAD:

La paracoccidiodomicosis ocurre en casi todas las edades, con su incidencia más alta entre los 30 y 50 años, alcanzando su pico alrededor de los 40 años. La enfermedad es rara en los niños ( menos del 5%) y ocurre con la misma frecuencia en niños y en niñas. Lacaz reporta que de más de 1,550 casos, únicamente encontró 28 casos en pacientes menores de 10 años de edad (64).

OCUPACION:

Aquellas ocupaciones que implican un contacto íntimo con la naturaleza son las afectadas con mayor frecuencia. Así tenemos que son los agricultores, jardñeros, leñadores, granjeros y trabajadores rurales los que presentan más frecuente-

mente la enfermedad. Interesante es el reporte de Borelli (13) de un caso de un zapatero italiano quien vivió, desde su llegada a Venezuela, en la ciudad de Caracas por alrededor de once años donde trabajó todo el tiempo. El desarrolló un ataque de paracoccidioidomicosis sistémica aguda - con daño a vísceras y huesos; aparentemente no existía contacto íntimo con la naturaleza, ya que él no abandonó la ciudad más que en una ocasión. Sin embargo dentro de sus antecedentes, el frecuentaba una plaza dentro de la ciudad con gran cantidad de árboles, lo cual muestra la importancia del contacto con la naturaleza.

RAZA:

Un aspecto interesante del material reportado por Lacaz (64), es que de 2,902 casos, 322 fueron en japoneses y de éstos 294 habían nacido en Japón. Este hecho sugeriría que hay una predisposición racial, o al menos que la inmunidad de esta gente no era muy grande cuando ellos arribaron como adultos en las áreas de endemia.

Negróni (68) en Argentina ha observado una alta frecuencia de esta micosis entre los esclavos. Estos, al igual que los japoneses, llegaron directamente de sus países de origen; en cambio sus descendientes no tienen la misma frecuencia que la observada en los nativos de Europa.

En Venezuela, Pollak (102) ha observado que la enfermedad es más severa entre los inmigrantes europeos, especialmente húngaros y austriacos.

ECOLOGIA:

Como ha señalado Borelli (I2,I3), la ecología del *Paracoccidioides brasiliensis* es un problema que se podría comparar en dificultad a resolver un crucigrama del cual no conocemos el número de espacios ni las letras se han dado.

No se conoce el habitat preciso del hongo en la naturaleza; sin embargo ya que la mayoría de los pacientes viven en las áreas rurales o suburbanas, y aquellos que residen en las ciudades, que han contraído la enfermedad, señalan frecuentemente que han visitado tales lugares, se deduce que el hongo debe tener su habitat en algún lugar de estas áreas rurales o suburbanas.

Borelli introdujo en 1964, el concepto de reservárea para su uso en la epidemiología de enfermedades infecciosas no contagiosas (I2). Con este concepto se intenta delimitar las áreas infestada por este parásito, en base al estudio - exhaustivo de los lugares de residencia y ocupaciones de cada uno de los pacientes. Sin embargo, delimitar la reservárea de la paracoccidioidomycosis ha encontrado obstáculos - como son que muchos de los pacientes han trabajado o residido en distintas zonas del país o no recuerdan los datos. Pero de mayor importancia es el hecho de que los casos reportados fuera de las áreas de endemia, es decir los que se han reportado en los otros continentes, se han presentado muchos años después de haber dejado las zonas de endemia, hasta 40 años, ( I,I3,74,94). Lo que sugiere que la infección fue contraída en una área endémica, la cual permaneció latente por muchos - años, hasta que por circunstancias especiales y desconocidas ésta llegó a ser activa. Un ejemplo de lo anterior es el de un granjero búlgaro el cual residió durante un tiempo en Brasil y posteriormente regresó a su lugar de origen en buen esg

tado de salud, desarrollando la enfermedad 30 años después de su regreso a Europa. Todo esto tiene importancia práctica para la delimitación de la reservárea ya que un individuo puede contraer la infección en un lugar diferente de donde esta radicando o donde es diagnosticado.

La verdadera extensión geográfica de las áreas de endemia de la paracoccidioidomicosis todavía no se conoce. Con la finalidad de delimitar dichas áreas, se han usado los estudios de pruebas cutáneas con paracoccidioidina; sin embargo, su utilidad ha sido limitada por varias razones ya señaladas, como son el hecho de la complejidad antigénica de los hongos, compartir antígenos en común, diferencias antigénicas entre cepas de un mismo hongo y diferencias antigénicas entre preparados de una misma cepa obtenida por diversos procedimientos, - además de la superposición geográfica en algunas áreas de algunas micosis profundas como son la histoplasmosis y paracoccidioidomicosis.

La vida saprófita de *Paracoccidioides brasiliensis* es un misterio. El ha sido aislado del suelo sólo en dos ocasiones, la primera vez por Negróni (86) en 1966, de varias muestras de suelo de la región del Chaco Argentino; sólo logró aislarlo en una ocasión.

Albornoz(3) en 1971 reportó el aislamiento del hongo en 3 ocasiones a partir de varias muestras de suelo de la región de Paracotos en el Estado de Miranda, Venezuela, sitio - donde se han reportado una gran cantidad de casos de paracoccidioidomicosis. Esta región presenta las características físicas que se han descrito como necesarias para el crecimiento del hongo, el principal cultivo es el café y el Ph del suelo tiende hacia la acidez.

El reporte de Batista (I), de haber aislado el hongo en 1962 fue un error basado en la errónea identificación, ya



que lo que logró aislar fue un *Aspergillus* Sp.

Numerosos han sido los investigadores quienes han fracasado en su intento de aislar el hongo del suelo y de otras fuentes. Borelli (13) ha apuntado que bajo los requerimientos de temperatura (arriba de 17 C y debajo de 24 C), que requiere el *Paracoccidioides brasiliensis* para su crecimiento, el es zymonematoso, esto quiere decir que presenta una mezcla de estructuras filamentosas y formas esféricas. Su crecimiento es muy lento, de esta manera él no podría hacer uso de vegetales ó animales que presentan rápida metamorfosis, para su habitat. Este habitat o como le ha llamado Borelli el nido de *Paracoccidioides brasiliensis* debe ser estable o cambiar lentamente, después de períodos de constancia los cuales durarían algunas semanas.

No son conocidas infecciones naturales de paracoccidioidomicosis en los animales. De interés es el reporte del aislamiento del hongo a partir del cultivo de excremento de tres murciélagos, en 1965 por Grose y Tamsiti en Colombia(53). También de interés son los hallazgos de Conti Díaz, utilizando paracoccidioidina no diluida e histoplasmina en 195 caballos de diferentes áreas de Uruguay, obteniendo que el 23% de los caballos dieron reacciones cutáneas positivas a la paracoccidioidina, mientras solo 8.7% reaccionaron a la histoplasmina. El mayor porcentaje de caballos reaccionando a la paracoccidioidina pertenecía a la ciudad de Artigas, donde se ha encontrado un gran porcentaje de casos de paracoccidioidomicosis.

Borelli (13) ha lanzado una hipótesis diferente en cuanto al habitat natural del organismo, la cual menciona que el hongo más que existir como saprófito viviendo libremente en la naturaleza, puede vivir en un animal heterotérmico, el cual

se encuentra en dichas áreas, pero como el mismo ha -  
señalado no tiene ninguna base para apoyarla.

### PARACOCCIDIIDOMICOSIS EN MEXICO

Antes de 1950 se desconocía su existencia en el -  
país, el primer caso fue publicado por González Ochoa -  
y Esquivel (51) de un paciente residente en Fortín de -  
las flores, Veracruz, quien presentaba únicamente lesio  
nes pulmonares, siendo manejado con sulfonamidas. A los  
6 años de haber sido tratado presenta recaída no solo  
con lesiones pulmonares sino además con lesiones mucosas,  
cutáneas y ganglionares. En 1957 González Ochoa y Domín-  
guez ( 50) reportan nuevos casos, ambos del estado de -  
Veracruz. En 1961, Latapí y Beyrana reportan dos casos(67),  
uno del estado de Queretaro y el otro del estado de Vera-  
cruz. En 1965 Medina (77) da a conocer dos nuevos casos  
procedentes del estado de San Luis Potosí. En 1970 y 1972  
Minor y Ullman respectivamente un caso clinico en la -  
revista Mexicana de Dermatología. De esta manera se ha -  
ido incrementando el numero de casos publicados, sin em-  
bargo son mas numerosos lo casos diagnosticados y no -  
reportados y sobre todo los no diagnosticados.

Importante es la encuesta realizada en la selva -  
lacandona en 1977 por Velasco, Wright y Beltrán, en un -  
pequeño grupo de Tzotziles del poblado de Lacandón quienes  
resultaron positivos a la paracoccidioidina en el 44%, lo  
que demuestra que además de tener una amplia distribución  
en México, la infección por esta micosis no siempre evolu  
ciona a la enfermedad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ETIOLOGIA

El hongo patógeno responsable de la paracoccidioidomycosis es el *Paracoccidioides brasiliensis*.

A pesar de que Lutz en 1908, reconoció y describió casi todas las características de la enfermedad, no le dió ningun nombre al agente etiológico, únicamente señalando que se parecía al *Oidium lactis*, hongo que actualmente se conoce como *Geotrichum candidum* ( I ).

En 1912 Splendore, médico italiano que había emigrado a Brasil y se había interesado en la enfermedad, colocó al hongo en el género *Zymonema*; *Zymonema brasiliensis*. Este género había sido creado por Beurman y Gougerot para acomodar a los hongos dimórficos(I).

La clasificación del hongo por Splendore, no llegó a ser aceptada universalmente, lo cual se debió a que en aquel tiempo, la clasificación taxonómica de los hongos de importancia médica, se basaba en características no objetivas y altamente inestables. De esta manera en su posición taxonómica, el hongo pasó de un género a otro género y se le dieron diferentes nombres de especies. Todo esto resultó en la acumulación de 12 sinónimos para el hongo ahora conocido como *Paracoccidioides brasiliensis*.

Almeida en 1930 en base a estudios comparativos de los cultivos de *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*, finalmente demostró en forma convincente, que la paracoccidioidomycosis y la coccidioidomycosis eran enfermedades diferentes, causadas por hongos totalmente diferentes, dándole el nombre que ha sido universalmente aceptado;

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*Paracoccidioides brasiliensis* (I).

El *Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo dimórfico, perteneciente al reino Protista, clase Adelomycetes, familia Paracoccidioidaceae (38).

En los años 1940, los investigadores dirigieron su atención, para desarrollar un medio basal que determinara los requerimientos nutricionales del hongo; sin embargo encontraron que la mayoría de las especies de *Paracoccidioides brasiliensis* crecen en medios simples. Ramírez-Martínez (103) encontró en sus investigaciones, que el *Paracoccidioides brasiliensis* requiere para su crecimiento determinadas concentraciones de metionina, las cuales si son sobrepasadas, tienen un efecto inhibitorio. También encontró que son necesarias ciertas cantidades de glucosa en el medio, siendo el crecimiento proporcional a las concentraciones de glucosa; sin embargo, se llega a una concentración en la cual el crecimiento ya no es estimulado.

El *Paracoccidioides brasiliensis* en el organismo humano y en los medios de cultivo a 37 C se desarrolla en su fase levaduriforme, encontrándose como levaduras esféricas u ovaladas, con un tamaño variable desde 10 hasta 60 micras y con gemación única o múltiple ( en esta última forma característica de este hongo ), de paredes celulares gruesas, de doble contorno refringente. Las gemas miden de 1 a 10 micras de diámetro, de formas variables; en raqueta, ovoides, elipsoidales, baciliformes o piriformes (24,34).

La reproducción en los tejidos del huésped es característica, utilizando un proceso diferente a la gemación típica y caracterizada porque el núcleo se divide en pequeños núcleos, después de cambios posiblemente cariocinéticos, y éstos emigran a la superficie al ser empujados por otros nú-

cleos (cromidios) de nueva formación y junto a una pequeña cantidad de protoplasma, aprovechando los trayectos de la membrana, logran salir de la célula madre, formando gemas que finalmente se desprenden y se multiplican de la misma manera. Este ciclo se repite hasta que el núcleo se agota. En otros casos hay gemación simple sin cariocinesis. Las gemas pueden subdividirse y formar cadenas (38).

El hongo en los medios de cultivo a temperatura ambiente y presumiblemente en el suelo, desarrolla su fase miceliar o saprófita. En agar Sabouraud, se presenta como colonias blancas, arrugadas, cerebriformes con micelio aéreo corto o sin él, frecuentemente se parten cuando son viejas y al mismo tiempo se oscurecen (67). El examen microscópico revela hifas septadas de 3 a 4 micras de diámetro, las cuales tienen una pared gruesa, compuesta por quitina y citoplasma denso donde existen varios núcleos que circulan en las corrientes citoplasmáticas por los diferentes segmentos a través de los poros de los tabiques septados. Sobre todo en medios pobres en hidratos de carbono, se encuentran clamidosporas intercalares o terminales y aleuriosporas laterales con o sin pedículo, pudiendo ser piriformes o cuadrangulares (105,107).

Hasta ahora se le desconoce capacidad sexual para reproducirse. Asexualmente lo realiza mediante clamidosporas y aleuriosporas durante su fase miceliar o saprófita y por blastosporas atípicas en su fase levaduriforme o parasitaria.

El habitat natural del hongo se desconoce, se presume que se encuentre en el suelo, sin embargo como ya ha sido señalado, sólo en dos ocasiones, ha podido ser aislado del suelo de zonas endémicas. Asimismo existe el reporte de su aislamiento a partir del cultivo de excremento de murciélagos. Sin embargo ninguno de los anteriores hechos ha vuelto a ser confirmado. En cambio se ha logrado que el hongo aislado de pacien-

tes, crezca en medios de cultivo preparados a base de tierra, hojas de café, vainas de maíz, en madera brasileña, etc (95).

Padilha Goncalves (95) se ha preguntado si el hongo - en su vida saprófita verdadera, podría adoptar una tercera - forma, que pudiera ser una forma perfecta. Esta es una pregunta que requiere ser investigada y que podría explicar porque el hongo no es fácil de aislar del suelo.

Carbonell (21) ha llevado a cabo estudios de microscopía electrónica tanto en la fase levaduriforme como en la miceliar. En la fase levaduriforme encontró una pared celular que puede constar de una o varias capas, la membrana celular también consta de varias capas, la cual por invaginaciones dá lugar a la formación de los mesosomas. Las mitocondrias se encuentran dispersas por todo el citoplasma, lo mismo que los ribosomas, mientras que el retículo endoplásmico es escaso y no se encuentra aparato de golgi. Es frecuente la presencia de - múltiples núcleos en las levaduras, los cuales presentan una - membrana nuclear compuesta por dos capas y múltiples orificios, los nucleólos son prominentes.

En la fase miceliar, las hifas son elongadas y septadas siendo la pared celular más delgada que la que se observa en - la levadura, los septum se pueden considerar como invaginaciones profundas de la pared celular que crece hacia el centro de la hifa, a ambos lados, dejando un poro central en la línea - media del septum, a ambos lados del mismo se encuentran unos - cuerpos electrodensos ( cuerpos de Woronin ), cuya función se- ría el bloquear el paso entre espacios interseptales sanos con los muertos. Semejante a la fase levaduriforme, las hifas son - multinucleadas, presentan mitocondrias, ribosomas, retículo -

endoplásmico, pero no aparato de golgi.

En el proceso de gemación de la levadura, se observa que la pared celular aumenta su densidad, el citoplasma hace una protusión y se forma un pédiculo entre la célula madre y la hija, con mayor densidad a nivel de la célula hija, posteriormente ocurriendo la separación.

Durante el proceso de transformación dimórfica, el cambio de la fase o forma levaduriforme a la miceliar está caracterizado por la presencia de una gema elongada a nivel de la levadura, esta gema se encuentra separada de la levadura por un septum con un poro y cuerpos de woronin. Durante esta transformación la levadura muere.

En el proceso de transformación de la forma miceliar a la levaduriforme, se observa un incremento en el diámetro de la hifa a nivel de los espacios interseptales, al mismo tiempo la capa externa de la pared empieza a presentar cuarteaduras en diferentes lugares y una vez que los espacios interseptales han incrementado lo suficiente en diámetro, la separación toma lugar y de esta manera la hifa se convierte en levadura. A diferencia del proceso de conversión de la fase levaduriforme a la miceliar en el que ocurre la muerte de la levadura, en este proceso, la hifa remanente, permanece viva (21).

ETIOPATOGENIA

La paracoccidioidomicosis en el hombre resulta de la invasión de los tejidos por el *Paracoccidioides brasiliensis*, de la respuesta inmunológica del huésped y de la influencia que ciertos factores ambientales pueden ejercer sobre la asociación parásito-huésped desarrollada.

Para llegar a comprender los mecanismos que permiten el inicio de la enfermedad, son necesarios conocer varios puntos: 1) determinar el habitat natural del hongo, 2) la vía por la cual entra al organismo humano, 3) el sitio en el cual produce la lesión inicial, 4) las rutas que sigue en el evento de diseminación, 5) las características de la respuesta inmune del huésped y 6) los factores ambientales capaces de influenciar la interacción huésped-parásito.

Desglosando los anteriores puntos tenemos;

1) Como ya ha sido mencionado, el habitat natural del *Paracoccidioides brasiliensis* es desconocido y por tanto las fuentes de infección. En base a que la mayoría de los pacientes son de las áreas rurales o suburbanas, teniendo un contacto íntimo y prolongado con la naturaleza, se ha supuesto que el hongo se encuentre en forma saprófita viviendo libremente en el suelo de las áreas endémicas. Sin embargo el hongo solo ha sido aislado en dos ocasiones del suelo de las áreas endémicas y en una ocasión del tracto digestivo de murciélagos. Hallazgos que no han vuelto a ser confirmados. También ya se ha mencionado la hipótesis de Borelli de la existencia de un reservorio animal heterotérmico, pero sin ninguna base para apoyarla.



Aquí es oportuno mencionar un punto de gran interés: tradicionalmente se ha considerado a las micosis sistémicas enfermedades en las cuales no existe el contagio o transmisión interhumana. Sin embargo, en la paracoccidioidomycosis se han reportado algunos estudios de interés que han presentado la posibilidad de transmisión interhumana en esta enfermedad. Fava Netto y Raphael (35) fueron los primeros en reportar las características especiales de la sensibilidad a la paracoccidioidina entre los parientes de los pacientes. En 1961 llevó a cabo un estudio, el cual reveló que el 66% de todos los parientes del grupo reaccionaron positivamente a la paracoccidioidina, comparada con el 87% entre los pacientes. Al desglosar los porcentajes de los parientes reactivos positivos, encontró que las esposas de los pacientes tuvieron un 85% de reacciones positivas, la cual fue casi igual al porcentaje de reactivos del grupo de pacientes. La explicación dada por ellos es que la familia entera había estado expuesta a la misma fuente natural de infección, sin embargo mencionaron que la idea de transmisión interhumana no podía ser eliminada. Estimulados por estos estudios, Greer y Colaboradores (52) llevaron a cabo un estudio de pruebas cutáneas con paracoccidioidina en varias familias, las cuales eran semejantes en factores tales como; lugares de residencia, ocupación, sexo, edad y nivel socioeconómico ( actividades familiares, patrones de migración y presencia de animales en la casa), siendo divididas en dos grupos; el primer grupo de familias tenían parientes enfermos de paracoccidioidomycosis, mientras que en el segundo grupo, no existían tales enfermos. Encontró en el grupo de

TESIS CON  
FALLA DE CENSURA

de familias con enfermos de paracoccidioidomicosis, una -  
tasa de reactores positivos entre los individuos aparente-  
mente sanos, significativamente mayor que en los del -  
segundo grupo ( familias sin pacientes ). Además notó que  
el porcentaje de reacciones positivas era mayor entre los  
familiares sanos, en relación directa a su convivencia -  
con el paciente, encontrándose entre las esposas de los -  
pacientes, las tasas más altas de reacciones positivas, -  
seguidas por los hijos.

Ya que la única diferencia entre los dos grupos de  
familias fue la presencia del paciente en el grupo I, -  
Greer(52) llega a la conclusión de que los porcentajes -  
más altos de reactores positivos en el grupo I, señalan -  
que el paciente juega un papel importante como fuente de  
infección, a través de dos caminos; 1) él puede llegar a  
crear un microhabitat del hongo dentro de la casa, el cual  
podiera servir como fuente de infección a la familia, ó -  
2) él puede ser una fuente directa de infección a través  
del contacto íntimo con los miembros de la familia. Greer  
menciona otro hallazgo importante; él observó la conversión  
de las pruebas cutáneas de negativas a positivas en dos -  
adolescentes, hijos de diferentes pacientes con paracocci-  
dioidomicosis diseminada activa, dando la paracoccidioidi-  
na una induración mayor de 10 mm, mientras que la histoplas-  
mina fue negativa.

En base a lo anterior la transmisión interhumana de  
la infección ( no de la enfermedad ) es posible. El desa-  
rrollo de la enfermedad después de la infección, dependería  
de otros factores.

## 2.- VIAS DE ENTRADA AL ORGANISMO

Un gran número de puertas de entrada han sido propuestas a través del tiempo, para la penetración del hongo al organismo humano. Una revisión de la literatura muestra que han sido señaladas como vía de entrada las mucosas oral, nasal, anal y conjuntival; la laringe, la faringe, la piel, el tracto gastrointestinal y los pulmones(49). De todas las anteriores, dos vías de entrada requieren un análisis especial; la penetración a través de la mucosa orofaríngea y a través de los pulmones.

La puerta de entrada a través de la mucosa orofaríngea, fue considerada durante muchos años, por la mayoría de los autores, como la más razonable. Este concepto tomó sus raíces desde la descripción de Lutz de dos casos con lesiones en la mucosa oral, acompañados de adenopatía cervical. Teniendo como apoyo, de que un gran porcentaje ( alrededor del 80% ) de los pacientes con paracoccidiodomicosis presentan lesiones en las mucosa orofaríngea, siendo muchas veces la primera manifestación de la enfermedad, aunado al hecho de que la mayoría de los pacientes son campesinos, agricultores etc, es decir personas que tienen un contacto considerable con la vegetación y tienen el hábito de masticar hojas y realizar el aseo de sus dientes con fragmentos de vegetales. De esta manera la penetración del hongo a través de la mucosa orofaríngea, ocurriría como un resultado de traumas menores causados por el uso de fragmentos de plantas para la limpieza de los dientes. Todo lo anterior se vió favorecido, - además, por el hecho de que las lesiones pulmonares no fueron

reconocidas por los primeros investigadores.

En 1956 Gonzalez Ochoa (50) introduce la hipótesis de que la puerta de entrada es a través del pulmón, en base a que el primer caso visto en México era un paciente quien sólo presentaba lesiones pulmonares, él cual fue tratado y dado de alta por curación clínica, micológica ( aparente ) y radiológica, en 1950. Seis años más tarde se presenta por lesiones en la mucosa orofaríngea. Posteriormente, otros autores como Mackinnon, Londero y Fabricio, comparten la misma opinión, siendo en la actualidad la puerta de entrada más probable como lo demuestran numerosos hechos. Los partidarios de la puerta de entrada pulmonar, presentan como objeción a la introducción a través de la mucosa oral, de que las lesiones en este sitio aparentemente iniciales no corresponden a las características de un complejo primario, ya que las lesiones tienden a ser múltiples, no desaparecen, sino al contrario son progresivas y los ganglios linfáticos se van infartando simultáneamente en el cuello y en puntos alejados, no relacionados con las lesiones mucocutáneas. Además ellos esperarían encontrar también una gran frecuencia de lesiones cutáneas primarias, considerando la posibilidad del trauma en las partes expuestas y la falta de uso de zapatos en los campesinos.

En los últimos años, los investigadores han encontrado que las manifestaciones pulmonares son tan frecuentes o más que las lesiones en mucosa orofaríngea. La hipótesis de la puerta de entrada por la mucosa oral no podría explicar los pacientes con paracoccidioidomicosis pulmonar primaria, la afectación visceral sin lesiones en las mucosas orofaríngea, ni tampoco los casos con lesiones pulmonares unilaterales que no

estarían de acuerdo con que las manifestaciones pulmonares son secundarias a diseminación hematológica a partir de lesiones en mucosa orofaríngea, donde uno esperaría encontrar lesiones bilaterales. La alta frecuencia del ataque pulmonar en series de autopsia confirma la importancia del pulmón - como la puerta de entrada. En la serie de Brass ( 16), el pulmón fue el órgano más frecuentemente afectado, mientras que lesiones en la mucosa orofaríngea fueron significativamente menores. Salfelder (II6) en su serie de II casos de autopsia encontró el pulmón afectado en todos los casos y en uno de ellos era el único órgano afectado. También los estudios anatomopatológicos de casos con localizaciones en el sistema nervioso central han revelado que las lesiones pulmonares son las que se ven más frecuentemente en asociación, por ejemplo, en 9 de los 14 observados por Pereyra y colaboradores (100). Por otra parte ni el concepto de paracoccidioidomicosis infección cuya existencia ha sido probada a través de los resultados de los estudios epidemiológicos de hipersensibilidad retardada cutánea a la paracoccidioidina, ni los largos periodos de latencia ( hasta 40 años ), observados en los casos - diagnosticados fuera de las zonas de endemia, podrían ser explicados a través de la puerta de entrada por la mucosa orofaríngea.

Un gran adelanto se ha logrado para esclarecer la puerta de entrada del hongo al organismo, a través de los estudios de inoculaciones del *Paracoccidioides brasiliensis* por diversas vías, en diferentes animales de experimentación; ratas, - cobayos, hamster, ratones y conejos. Las vías de inoculación ensayadas han sido; intravenosa, peritoneal, intramuscular, -

lingual, subcutánea, intestinal, intratesticular y broncopulmonar. De los experimentos más importantes y más demostrativos están los realizados por la escuela uruguaya y colombiana. Así Mackinnon y colaboradores ( 72, 75), inocularon a 200 ratones con levaduras del hongo por siete diferentes rutas. Los resultados de este trabajo muestran que el ratón fue fácilmente infectado por la ruta broncopulmonar y que una broncoalveolitis desarrolló como la lesión inicial. Todos los 15 animales infectados por esta ruta desarrollaron la enfermedad; 9 presentaron lesiones en los ganglios torácicos regionales y 7 mostraron diseminación hematógena a otras vísceras. De los ratones inoculados a través de la lengua, presentaron granulomas locales solo en 7 de 12 y en ningún caso con diseminación de la infección. Más recientemente Salfelder utilizó la vía intracutánea en Hamsters y encontró que solo 7 de una serie de 48 animales, desarrollaron nódulos en la piel con linfadenitis regional, sin diseminación a otros sitios, llegando a la conclusión que la piel no es una puerta de entrada adecuada para el hongo.

Numerosos son los investigadores que han trabajado en este campo, por mencionar algunos; Pollak y Angulo Ortega, Linares y Friedman por vía intravenosa; Belfort y Borelli por vía intraperitoneal; Texeira por vía intradérmica; Brito, Castro y Furtado por vía intratesticular. De los anteriores llama la atención el trabajo de Texeira ( 127) quien inyectó por vía intradérmica a ratas con levaduras de *Paracoccidioides brasiliensis*, sin encontrar lesiones en el punto de inoculación, pero observando lesiones pulmonares aisladas, llegando a la conclusión de que la infección puede dar lugar a lesiones

activas, lejos del sitio de entrada, sin producir ninguna lesión en el sitio original de penetración. Sin embargo este hallazgo no se ha vuelto a confirmarse.

Como ha apuntado Restrepo (107) el problema de la ruta de infección, que podría ser resuelto a través de la experimentación animal, no ha recibido la atención adecuada, ya que en la mayoría de los estudios reportados, se han empleado inoculaciones de tipo parenteral, además de que han usado en todos los experimentos anteriores la fase levaduriforme del hongo, lo cual ha creado una situación artificial, puesto que la infección natural debe ocurrir con la fase micelial, como sucede en otras de las micosis sistémicas tales como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis. Utilizando la fase de levadura se está proporcionando un microorganismo ya acomodado a la temperatura corporal y que posee más capacidades para vencer las defensas del huésped. En efecto, la fase saprófita debe primero adaptarse a las condiciones del tejido y transformarse en levadura. En el caso del *Histoplasma capsulatum* esta transformación requiere de 36 a 48 horas, período durante el cual un buen número de las esporas inhaladas son destruidos por procesos fagocitarios.

En base a todo lo anterior Restrepo llevó a cabo un estudio con 376 ratones inoculados por la vía respiratoria pero con la fase micelial del hongo, logrando infectar a 125 ratones (37%), con lesiones pulmonares. Además en 47 de los 125 se presentó diseminación de la infección pulmonar a hígado y/o bazo. Estos resultados indican que es posible producir paracoccidioidomicosis, cuando menos en ratones, utilizando la vía aerógena y la fase micelial del hongo (107).

Continuando con estos trabajos experimentales, comparando con lo que ocurre en otras micosis por ejemplo, la histoplasmosis, la proporción de animales que logran infectarse por vía aérea con el *Histoplasma capsulatum* en su fase miceliar es dependiente de la dosis, como ha apuntado Larsh(66). A este respecto merece destacarse el tamaño que deben tener las partículas inhaladas, si se quiere que ellas lleguen hasta los alvéolos pulmonares. Estudios realizados por Hatch(57) han revelado que partículas de 10 micras de diámetro son retenidas totalmente en el tracto respiratorio superior, por el contrario una gran proporción de las partículas que miden 5 - micras o menos logran llegar hasta los alvéolos.

Resumiendo, todos los datos anteriores, muestran que la puerta de entrada del hongo al organismo, más viable es la pulmonar. Además como ha apuntado Gonzalez Ochoa; ¿ porqué - la paracoccidioidomycosis debe ser diferente a otras micosis sistémicas como la histoplasmosis, coccidioidomycosis, criptococcosis y blastomycosis norteamericana en cuanto a su ruta - de infección ?(49).

### 3.- SITIO DE LA LESION PRIMARIA.

Lacaz (65) fue el primero en proponer la existencia de una forma primaria de paracoccidioidomycosis, autolimitada, - ligera que afecta a personas viviendo en las áreas endémicas, semejante a la infección subclínica que ocurre en otras micosis sistémicas como histoplasmosis y coccidioidomycosis, a la que llamó infección paracoccidioidal y que originaría una reacción positiva a la paracoccidioidina y que sería diferente de la paracoccidioidomycosis enfermedad la cual tiene las manifestaciones características de la enfermedad. La existencia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



de esta infección paracoccidioidal subclínica o asintomática y que la misma tendría lugar a nivel pulmonar, se encuentra respaldada por numerosos hallazgos. Los estudios epidemiológicos de hipersensibilidad retardada cutánea con paracoccidioidina en las áreas de endemia, han mostrado porcentajes variables pero estadísticamente significativos de reactores positivos, utilizando en algunos de ellos otros antígenos micóticos tales como histoplasmina, para evitar la inclusión de reactores positivos debido a reacciones cruzadas entre los antígenos de diferentes hongos.

Angulo Ortega (5) en Venezuela, trabajando en una zona de endemia, realizó a nivel de autopsias el estudio de cualquier nódulo fibroso, nódulos necróticos y calcificaciones a nivel pulmonar y de los ganglios linfáticos hiliares, de personas quienes habían fallecido por otras causas y sin presentar la enfermedad (paracoccidioidomycosis). El encontró en dos personas; una que había fallecido por un accidente cerebrovascular y el otro por infarto al miocardio, la presencia de nódulos fibrosos parcialmente calcificados en el pulmón y en uno también en los ganglios linfáticos hiliares, en los cuales en el examen histológico con las adecuadas tinciones, encontró levaduras del Paracoccidioides brasiliensis.

Severo y Londero (124) reportan el caso de un paciente a quien se le realizó pneumonectomía del pulmón izquierdo por presentar un carcinoma epidermoide indiferenciado. En el examen microscópico se encontró además del tumor, algunas áreas de granuloma tuberculoide donde se encontraron, dentro de células gigantes, levaduras del Paracoccidioides brasiliensis.

Estos datos muestran que la primoinfección tiene lugar con toda seguridad, a nivel pulmonar. Además de los datos clínicos antes mencionados de pacientes con paracoccidiodomicosis con lesiones pulmonares tanto unilaterales - como bilaterales, lo que presupone que a partir de un foco pulmonar la diseminación ocurre a otras partes del pulmón. Así como los hallazgos de autopsia en los cuales el pulmón siempre se encontró afectado y en algunas ocasiones el único afectado.

De todo lo anterior, se puede suponer que de su habitat exógeno *Paracoccidioides brasiliensis* entra por inhalación y alcanza los pulmones, donde la infección primaria tiene lugar. Esta forma inicial es asintomática o subclínica. De este sitio el hongo puede diseminarse por las - vías hemática y/o linfática y colonizar estructuras reticuloendoteliales vecinas y/o distantes, sin causar síntomas tal como se observa en infecciones en animales de experimentación. A su debido tiempo este estado es transformado en - una interacción huésped-parásito quieta, dando lugar a la - forma latente, la cual puede durar toda la vida (45). Esta forma inicial y la latente son asintomáticas y constituirían la infección paracoccidiodal. Esta fase latente explica los casos de paracoccidiodomicosis diagnosticados fuera de las áreas de endemia, después de hasta 40 años de haber abandonado dichas zonas (45).

Sin embargo conocer como sobrevive el *Paracoccidioides brasiliensis* durante todo este tiempo en el organismo - era una incógnita, la cual ha sido aclarada en parte por los estudios de Restrepo y colaboradores(II2). Basados en las si

güentes observaciones; 1) la capacidad del *Mycobacterium tuberculosis* a persistir por largos períodos de tiempo dentro de lesiones cerradas después de que la primoinfección ha sido detenida o controlada; esta capacidad que ha sido relacionada a la existencia de bacilos tuberculosos en una forma de reposo, los cuales sobreviven a condiciones de privación de oxígeno como ha sido demostrado por Wayne y 2) las características conocidas de que el *Paracoccidioides brasiliensis* requiere para su crecimiento tanto en la fase micelial como levaduriforme un adecuado aporte de oxígeno, lo cual choca contra los largos períodos de latencia observados, llevé a cabo experimentos en los cuales demostré que las levaduras del *Paracoccidioides brasiliensis* son capaces de adaptarse a condiciones de vida microaerófilas pero no a la privación completa de oxígeno, lo cual habla de que esta es una acomodación gradual a expensas de entrar en una etapa de reposo. Estos mismos experimentos demostraron que estas células en reposo pueden volver a un estado activo cuando las condiciones de oxígeno son adecuadas.

De la interacción de diversos factores como son: 1) del huésped; edad, sexo y su respuesta inmune, 2) del parásito; virulencia y cantidad del inóculo y 3) del medio ambiente; temperatura; la infección será detenida o la misma progresará para producir la enfermedad (45).

#### FACTORES DEL HUESPED:

SEXO: Es bien conocido de que la paracoccidioidomicosis predomina claramente en el hombre. Lo cual ha sido explicado en forma tradicional por el hecho de que él está más expuesto

al hongo por sus condiciones laborales, lo cual no tiene apoyo puesto que en el campo ambos sexos laboran casi igual. Además los estudios epidemiológicos de hipersensibilidad retardada cutánea con paracoccidioidina en las áreas endémicas han mostrado, los mismos porcentajes de reactores positivos entre hombres y mujeres. Lo que significa que el contacto o exposición es la misma para ambos sexos. Entonces, esta desproporción en la frecuencia de la enfermedad entre ambos sexos, indica que la mujer presenta una considerable mayor resistencia al *Paracoccidioides brasiliensis*.

Estimulado por lo anterior Muchmore y colaboradores (82), llevaron a cabo un estudio del crecimiento del *Paracoccidioides brasiliensis* en presencia de diferentes sustancias y hormonas. Encontrando que se inhibía el crecimiento del hongo en presencia de estradiol y estilbestrol (compuesto sintético con actividad estrogénica), mientras que la testosterona y el colesterol tuvieron un efecto mínimo en el crecimiento del hongo. La progesterona presentó un efecto intermedio entre los anteriores. Sin embargo las concentraciones requeridas para producir este efecto inhibitorio "in vitro" son más altas que las que ocurren en el cuerpo humano, lo cual sugiere que además de las hormonas, existen otros factores responsables para la escasa frecuencia de paracoccidiosis en la mujer.

#### EDAD:

La enfermedad es rara en los niños (menos del 5%) y ocurre con igual frecuencia en niños y niñas y típicamente afecta el sistema reticuloendotelial, siendo las membranas mucosas poco afectadas. La enfermedad en ellos tiene un curso

por lo general más agudo y grave. Mientras que en los adultos tiende a las formas crónicas, con predominio de las lesiones mucocutáneas y pulmonares. Estas diferencias entre los jóvenes y adultos, no se han podido explicar. Restrepo (45) se ha preguntado en relación a la forma juvenil de la enfermedad; ¿ Tendrán los niños y jóvenes una alteración seria en las respuestas inmunes, de alguna manera conectada con el balance hormonal en el momento de la pubertad?, la cual queda en el aire, para ser investigada.

### INMUNOLOGIA

En las áreas endémicas, la frecuencia de la enfermedad es baja si se compara con el porcentaje de reactores positivos a la paracoccidioidina en aparente buen estado de salud. Esto implica una resistencia adquirida al Paracoccidoides brasiliensis en la mayoría de las personas expuestas al hongo. El papel importante que juega el sistema inmune en paracoccidioidomicosis es sugerido por la invasión extensa del sistema reticuloendotelial en casos fatales.

Como ha sido demostrado desde hace mucho tiempo, la respuesta inmune celular es la más importante en la defensa contra infecciones por virus, protozoarios, hongos y para el rechazo de aloinjertos. Se ha propuesto que las personas que desarrollan esta enfermedad deben tener alguna alteración en su sistema inmune celular ( 93,94,95).

Desde hace muchos años se han estado realizando estudios en los pacientes con paracoccidioidomicosis, sobre el estado de la inmunidad celular tanto "in vivo" como "in vitro", los cuales han demostrado alteraciones en la misma.

Los siguientes estudios muestran lo anterior;

1) Las pruebas cutáneas realizadas con paracoccidiodina y otros antígenos micóticos y bacterianos frecuentemente resultan negativas. Sin embargo utilizando antígenos más potentes o más concentrados es posible en algunos casos negativos obtener respuestas. Así Mendes y Raphael (78), utilizando PPD de 2 U encontró reactividad disminuida, mientras que Mok y Greer (80) utilizando PPD de 5 U encontró mayor porcentaje de respuestas positivas. Musatti y colaboradores(84), encontraron en sus pacientes, que cuando existe reacción positiva a la paracoccidiodina, por lo general también responden a otros - antígenos tanto micóticos como bacterianos. Las reacciones no son uniformes entre todos los pacientes, así se pueden encontrar pacientes con respuestas positivas a todos los antígenos utilizados, mientras algunos pacientes no responden a ningún - antígeno y algunos pacientes con respuestas intermedias. También es un hecho conocido que existe una relación directa entre reacciones negativas y la severidad de la enfermedad(84).

2) La capacidad para sensibilizarse al Dinitroclorobenceno esta disminuida.

Mendes y Raphael(78) obtuvieron respuestas positivas - de 27.4% en 51 pacientes. Musatti(84) reporta un 35.7% de respuestas positivas, en comparación con 88.9% de un grupo control normal.

3) El porcentaje de transformación blástica de los - linfocitos frente a paracoccidiodina, Fitoheماغلوتينina y otros antígenos se encuentra disminuido. Musatti (84) encontró que -

este porcentaje de transformación blástica de los linfocitos, todavía disminuía más cuando los linfocitos eran cultivados en presencia de plasma del paciente, mientras que cuando eran cultivados en presencia de plasma homólogo o normal aumentaba. Además encontró que los linfocitos de donadores normales estimulados por fitohemaglutinina en presencia de plasma de pacientes de paracoccidioidomicosis, el porcentaje de transformación blástica disminuía en forma importante, lo cual le hizo pensar en la existencia de un factor inhibidor blastogénico (BIF) en el plasma de los pacientes.

En cuanto a la naturaleza del BIF, los anticuerpos parecen descartarse, ya que no encontró correlación entre el nivel de anticuerpos y la presencia del BIF o la función de los linfocitos T. Al parecer la naturaleza del BIF podría corresponder o estar ligada con las Alfa 2 globulinas, las cuales se han encontrado elevadas en los pacientes. Estas glicoproteínas séricas también han sido demostradas en pacientes con cáncer, anérgicos (84). Cooperband y Davis han encontrado que estas glicoproteínas pueden suprimir una amplia variedad de funciones atribuidas a los linfocitos timodependientes como son la producción de factor inhibidor de la migración, el rechazo a aloinjertos cutáneos etc.

Otras posibilidades para el BIF, serían sustancias producidas por el hongo o inducidas por su presencia, las cuales bloquearían a los receptores de las células de defensa(84). Sin embargo este BIF no ha sido encontrado por otros autores, así Restrepo (106) no encontró diferencias en el porcentaje de transformación blástica de los linfocitos en presencia de plasma autólogo u homólogo.

La presencia de factores séricos o plasmáticos como



responsables al menos en parte, para respuesta inmune alterada, también ha sido postulada en otras enfermedades como lepra, carcinomas, tuberculosis, histoplasmosis, etc., siendo la naturaleza de tales factores desconocida.

En los estudios realizados por Musatti(84), el porcentaje de transformación blástica, nunca llegó a ser normal a pesar de agregar plasma normal, lo cual sugiere que además del factor plasmático, los linfocitos presentan alguna alteración intrínseca.

4) Una sobrevida más prolongada de aloinjertos cutáneos.

Mendes y Musatti (79) utilizando injertos de espesor completo encontraron un retardo en el rechazo de los mismos en dos de siete pacientes examinados, uno de ellos durando hasta 60 días. Encontrando además que eran los pacientes con la forma linfagítica los que presentaban las mayores alteraciones de la inmunidad celular, incluyendo el rechazo de aloinjertos. Sin embargo, el tiempo de rechazo en los otros pacientes fue normal. Para Mendes y Musatti en la paracoccidioidomicosis, las alteraciones en la respuesta inmune celular se van presentando de la siguiente manera; Primero se pierde la capacidad para responder a las pruebas cutáneas y la capacidad para sensibilizarse al DNCEB, seguida por la disminución en el porcentaje de transformación blástica, para por último perder la capacidad de rechazo de aloinjertos.

5) En un número importante de pacientes se encuentra disminuido el número y porcentaje de linfocitos circulantes.

6) Disminución de la población de linfocitos en los ganglios linfáticos a nivel del área paracortical (94).



Todo lo antes mencionado muestra que la inmunidad celular se encuentra alterada, sin embargo existen dos corrientes en cuanto a si esta alteración es primaria o secundaria a la enfermedad.

Muchos autores piensan que esta inmunidad celular alterada, es previa a la enfermedad y que sería la que predispondría al individuo a que la infección no se limitara sino que progresara hasta causar la enfermedad. En apoyo que esta alteración inmunitaria es primaria más que como consecuencia de la enfermedad, está la baja frecuencia de la enfermedad - comparada con la alta frecuencia de la infección paracoccidoidal; también el hecho de que estos pacientes presentan - una alta incidencia de recaídas a pesar del tratamiento y al suspender el mismo a pesar de haberlo continuado por varios años, parecido a lo que ocurre con la lepra lepromatosa, en la cual se conoce que es necesario la existencia de una predisposición para desarrollar la enfermedad, nada mas que diferenciando de ésta en que dicha predisposición para contraer la enfermedad sería de origen adquirido mas que genética, - dada la rareza de casos familiares de la enfermedad, a diferencia de la lepra (93,94).

Para otros autores entre ellos Mok y Greer (80), la inmunidad celular alterada sería una consecuencia de la infección sintomática por el Paracoccidoides brasiliensis, basados en que existen oscilaciones de las reacciones inmunológicas de acuerdo al estado clínico de la enfermedad; los pacientes más graves presentan mayor alteración de su sistema inmune celular, mientras que los pacientes en remisión por el tratamiento, mejoran en forma importante sus respuestas a los estímulos antigénicos. Sin embargo, los seguidores de esta -

corriente no pueden explicar porque no todos los que presentan infección paracoccidioidal desarrollan la enfermedad. Como grupo los pacientes con paracoccidioidomicosis presentan respuestas de inmunidad celular alterada, sin embargo existen pacientes con respuestas que no difieren de los grupos controles normales, mientras que otros presentan una completa anergia, existiendo pacientes con respuestas intermedias, por lo que se ha tratado de buscar otros factores.

Puesto que frente a un agente infeccioso, las primeras células que entran en acción son los leucocitos circulantes, - se ha considerado de interés estudiar el proceso de la fagocitosis en los pacientes con paracoccidioidomicosis.

Restrepo y colaboradores (106) utilizando leucocitos - periféricos de pacientes con la enfermedad, frente a Paracoccidioides brasiliensis y un hongo saprófito del aire (Rhodotorula sp), encontró que el proceso de fagocitosis y lisis se cumplía con rapidez y relativa efectividad, para ambas levaduras. Además notó que la fagocitosis del Paracoccidioides brasiliensis se incrementaba cuando se agregaba plasma del paciente, mientras que la fagocitosis de la levadura saprófita no se modificaba, lo cual fue interpretado como debido a la presencia - de anticuerpos específicos que mejoraba la opsonización de la levadura, existiendo correlación entre el título de anticuerpos en el suero del paciente y el incremento de la fagocitosis pero sin modificación de la lisis de las levaduras. El hecho de que el Paracoccidioides brasiliensis superara en tamaño a los leucocitos, no fue un obstáculo para que fuera fagocitado entre varios de ellos, fenómeno similar ha sido observado en la infección experimental por el Cryptococcus neoformans -

( anillos histiocitarios).

Resultados diferentes han sido reportados por Gohman y colaboradores (46), quienes examinando varias funciones de los neutrófilos, utilizando neutrófilos de pacientes con paracoccidioidomicosis y de un grupo normal ( control), encontró que no existían diferencias en cuanto a la capacidad para ser activados por endotoxinas, tenían la misma actividad peroxidasa y los porcentajes de fagocitosis y lisis de partículas de latex y del hongo *Candida albicans* fueron casi iguales. La capacidad para la fagocitosis del *Paracoccidioides brasiliensis* tampoco fue diferente, pero si la capacidad de digestión y muerte de las levaduras, siendo significativamente mayor por parte de los neutrófilos del grupo control normal. Además utilizando levaduras de una especie de *Paracoccidioides brasiliensis* no patógena ( por presentar una pared celular defectuosa) se encontró que los porcentajes de digestión y lisis, fue mayor por parte de los neutrófilos del grupo control normal, semejante a lo que ocurre con la levadura patógena del *Paracoccidioides brasiliensis*. Por lo anterior, esta deficiencia de los neutrófilos de los pacientes frente al *Paracoccidioides brasiliensis* es específica, ya que las otras funciones examinadas fueron semejantes a las del grupo normal.

Pero semejante a lo que ocurre con las pruebas de inmunidad celular en estos pacientes, también aquí se encontraron pacientes con neutrófilos cuya capacidad para la lisis del *Paracoccidioides brasiliensis* era igual que la de neutrófilos normales y eran los que presentaron la enfermedad más benigna, mientras que también en el grupo se encontraron pacientes cuyos neutrófilos tenían una casi ausencia de lisis -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

de las levaduras, que eran los que presentaban la enfermedad más severa (.46).

La inmunidad humoral y la producción de anticuerpos no parece estar alterada.

Correa y Giraldo (30) estudiando los niveles de las - inmunoglobulinas séricas en 68 pacientes, encontraron niveles aumentados de la IgG, mientras que la IgM y la IgA se encontraron en límites normales. Observando que durante el tratamiento los niveles aumentados de la IgG disminuyeron gradualmente. Además comparando los niveles de inmunoglobulinas y los títulos de anticuerpos en la prueba de fijación del complemento, se observó una correlación en la caída de los niveles de la - IgG y de los títulos de anticuerpos en la fijación del complemento en los pacientes en tratamiento, lo cual indica que los anticuerpos responsables de la reacción, pertenecen a la clase de inmunoglobulina G.

Los niveles de IgA normales, contrastan con los niveles aumentados reportados en histoplasmosis y coccidioidomicosis - crónica.

Una observación que apoya que las manifestaciones en las mucosas orales no son primarias, es que estos pacientes presentan también niveles aumentados de la IgG, lo cual no está de acuerdo con la secuencia de aparición de las inmunoglobulinas después de estimulación antigénica, en el que la primera inmunoglobulina en aparecer es la IgM, mientras que la IgG aparece más tardíamente, lo que indica que estas manifestaciones - son secundarias (30).

El hecho de que ninguna deficiencia en las inmunoglobulinas se ha reportado en los pacientes con paracoccidioidomicosis, hace pensar que la enfermedad no está relacionada a

alguna alteración en la inmunidad humoral. Estos anticuerpos específicos en los pacientes con paracoccidioidomicosis, al parecer no tienen ninguna función protectora, incluso se ha mencionado que lejos de defender al huésped, son patógenos, ya que inhiben por retroalimentación a los linfocitos T.

Fava Netto y Galich (18) han encontrado que estos anticuerpos específicos en los pacientes, presentan un efecto - en la opsonización de las levaduras, lo que permite que sean más fácilmente fagocitadas por los macrófagos. Los mismos - resultados han sido reportados por Restrepo y colaboradores.

El complemento se ha considerado como un factor sérico importante en el proceso de la opsonización de las levaduras de diferentes especies. Se ha demostrado que el Paracoccidioides brasiliensis vivo o muerto (paredes celulares) activan el sistema del complemento, a través de la vía alterna y que esta activación del complemento tiene un efecto importante en la opsonización de las mismas y que existe una cooperación entre los anticuerpos específicos y el sistema del complemento en la opsonización del hongo.

#### FACTORES DEL PARASITO:

##### VIRULENCIA:

Ha sido demostrado por algunos investigadores, la existencia de diferencias en la capacidad virulenta entre distintas cepas del Paracoccidioides brasiliensis, a través - de estudios de infecciones en animales de experimentación. - Restrepo y colaboradores (107) estudiando dos cepas aisladas de diferentes pacientes en diferentes períodos de tiempo, encontró que una cepa produjo infección en un período más corto de tiempo, dió lugar a mayor proporción de lesiones pulmonares macroscópicas, a una más intensa colonización de este órgano,

así como a una más pronta diseminación.

Fava Netto y Brito, así como Linares y Friedman han encontrado resultados similares pero trabajando con la fase levaduriforme, a diferencia de los de Restrepo que utilizó en sus trabajos la fase miceliar.

#### TAMAÑO O CANTIDAD DEL INOCULO:

Así mismo en infecciones experimentales en animales, se ha encontrado que el porcentaje de animales infectados es dependiente de la cantidad del inoculo tanto para *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Paracoccidioides brasiliensis*.

En los trabajos experimentales de Gohman y colaboradores(46) y los de Restrepo y colaboradores(107), se encontró que la relación en número entre los neutrófilos y las levaduras del *Paracoccidioides brasiliensis* era fundamental, ya que cuando las levaduras y neutrófilos estaban en número igual el porcentaje de fagocitosis y lisis era bajo, el cual se incrementaba cuando los neutrófilos excedían en bastante número a las levaduras.

#### FACTORES DEL MEDIO AMBIENTE:

##### TEMPERATURA:

Mackinnon y colaboradores (72,73) en experimentos realizados en cobayos inoculados con el *Paracoccidioides brasiliensis* por vía intracardiaca, encontraron que si ellos son mantenidos en temperaturas ambientales de 28 a 31 C, se prevenía que la infección se manifestara, mientras que si los

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

cobayos, después de la inoculación, eran mantenidos a temperaturas ambientales bajas de 5 a 15 C, se favorecía el desarrollo de manifestaciones de la infección, en las partes del cuerpo del cobayo más frías.

Algunos investigadores, entre ellos Yarzabal han corroborado los experimentos de Mackinnon. Yarzabal (131) encontró que los cobayos inoculados intracardíacamente y colocados a 37 C no desarrollaban enfermedad, mientras que los que se mantenían a temperaturas de 28 a 30 C presentaron lesiones cutáneas y rectales benignas y regresivas, los mantenidos de 14 a 20 C desarrollaron manifestaciones más severas y por último - los mantenidos a 9 C presentaron una enfermedad progresiva y fatal.

La frecuencia de lesiones en los párpados, recto, testículos, piel perigenital, ojos y mucosa oral, indicaría que el *Paracoccidioides brasiliensis* tiene afinidad por las áreas y órganos que son enfriados por la temperatura del medio ambiente, mientras que las altas temperaturas de las vísceras excedería sus capacidades de adaptación. Mackinnon piensa que algo similar pudiera ocurrir en los humanos y que también lo anterior pudiera explicar la ausencia de casos en Guayana y - Surinam y su rareza en Manaus-Amazonas.

En base a todo lo anterior se nota que no cualquier individuo expuesto a la infección con el *Paracoccidioides brasiliensis*, desarrollara la enfermedad. Restrepo (107) piensa que es posible que el *Paracoccidioides brasiliensis* se comporte, como un oportunista sutil y sea capaz de desarrollarse a su antojo solo en huéspedes con deficiencias del sistema inmu

ne o endocrino. Lo anterior no sería sorprendente ya que se tienen evidencias de que el hongo no es un germen especialmente virulento ni para los animales de experimentación, ni para los laboratoristas, en los que aún se desconocen infecciones respiratorias adquiridas durante el trabajo, al contrario de lo que ocurre con la histoplasmosis y la coccidioidomicosis donde es frecuente la ocurrencia de infecciones accidentales en el laboratorio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### MANIFESTACIONES CLINICAS

La paracoccidioidomicosis presenta manifestaciones - clínicas muy variables, lo cual es de esperar, dado que el Paracoccidioides brasiliensis puede diseminarse por las vías hemáticas y linfáticas hacia cualquier sitio del organismo y colonizarlo. De esta manera existen pacientes que presentan las manifestaciones consideradas como clásicas, mientras que otros se presentarían con cuadros atípicos.

Existen un gran número de clasificaciones clínicas, por supuesto ninguna de ellas perfectas; así existen autores que clasifican a la paracoccidioidomicosis como formas superficiales ( supuestamente limitadas a las mucosas, piel y ganglios linfáticos) y las formas sistémicas ( cuando son afectados los órganos internos). Otros las clasifican como tegumentaria y extrategumentaria.

Pupo y Motta (1) propusieron la clasificación considerada como tradicional y la que más seguidores ha tenido, sin embargo en la actualidad en base a los recientes conocimientos sobre etiopatogenia, se observa que la misma presenta - bastantes limitaciones y la cual incluye 4 formas; 1) Mucocutánea, 2) Linfática, 3) Visceral y 4) Mixta.

Lacaz en su clasificación, que es esencialmente la misma que la de Pupo y Motta, substituye el término mucocutáneo - por el de tegumentario.

En 1965 Negróni y Negróni ( 2,88), proponen la siguiente clasificación; 1) forma asintomática o subclínica ( que - correspondería a la infección paracoccidioidal ), 2) forma - aguda (forma pneumónica), 3) forma pulmonar crónica, 4) forma diseminada aguda ( que corresponde a la septicohémica

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

de Pereira-Vianna), 5) forma diseminada crónica y 6) formas asociadas a otras enfermedades.

Más recientemente Giraldo y colaboradores (45), en base a los conceptos actuales de etiopatogenia, proponen las siguientes formas; 1) La forma progresiva aguda o subaguda, también llamada el tipo juvenil, la cual probablemente ocurriera rápidamente después de la infección primaria pulmonar y la cual tendría tres variedades; a) pulmonar-linfonodular, b) pulmonar-linfonodular-hepatoesplénica y c) pulmonar-fungémica.

Este tipo "juvenil" está caracterizado por una gran afectación del sistema reticuloendotelial, pudiendo llegar a presentar un estado fungémico.

La segunda forma sería la progresiva crónica, el también llamado tipo "adulto", que se originaría después de un estado o fase latente. Las manifestaciones clínicas pueden tomar años en desarrollarse y presenta dos variedades; a) localizada a pulmón y b) la pulmonar con afectación de otros órganos ( mucosas, piel, sistema nervioso, glándulas suprarrenales, etc. ). Este tipo "adulto" probablemente desarrolle después de varios años de un estado latente, en un momento en el que el balance entre el huésped y el parásito es roto por factores desconocidos, favoreciendo que el hongo se torne invasor y produzca la enfermedad.

A continuación se mencionarán las manifestaciones clínicas más frecuentes.

PULMON:

Como ya se ha mencionado, el pulmón es el órgano más frecuentemente afectado, los porcentajes de reconocimiento de dicha afectación desde el punto de vista clínico, varían de 51% a 100%. Habersfelds en 1919 hizo la primera descripción de paracoccidioidomicosis pulmonar "primitiva" o "pura". La frecuencia de esta forma de presentación pulmonar sin ningún otro síntoma o signo acompañante varía de 29.2% a 46.1%. Lo que es más importante, 30.6% a 50% de los casos de paracoccidioidomicosis diagnosticados en hospitales para tuberculosis o enfermedades respiratorias, son de este tipo. Los síntomas y signos son inespecíficos, ya que un buen número de enfermedades pulmonares de diferentes etiologías también los presentan. Habitualmente los pacientes presentan una historia de infección respiratoria prolongada con tos acompañada de expectoración mucosa y en ocasiones hemoptoica, febrícula, ligera pérdida de peso y en ocasiones disnea. Los signos dependen de la naturaleza y extensión de las lesiones, sin embargo, típicamente ellos son escasos. Excepcionalmente, los síntomas pueden semejar a los de una infección pulmonar aguda, tal como una neumonía o a una corticopleuritis, o en el otro extremo, el paciente puede ser asintomático.

De interés son los casos de paracoccidioidomicosis localizada al pulmón, los cuales fueron identificados en un estadio muy temprano en el que presentaban solo lesiones localizadas, siendo asintomáticos, descubiertos por lo general en forma accidental y la mayoría de las veces mal diagnosticados como de origen tuberculosos, los cuales no mejoraban con el tratamiento para dicha afección, con diseminación -

gradual o rápida a otras partes de los pulmones.

Pacientes con afectación únicamente pulmonar han sido seguidos clínicamente y/o serológicamente, por largos periodos sin presentar ninguna otra manifestación de la enfermedad; en el otro extremo, otros pacientes desarrollan lesiones en otros sitios, después de un corto período. Debido a la escasez de síntomas y signos, los casos de paracoccidioidomicosis pulmonar exclusiva, con frecuencia no son diagnosticados o son mal diagnosticados.

La afectación pulmonar en los casos diseminados presenta las mismas características que los de localización exclusiva pulmonar en los que los síntomas y signos son escasos, contrastando con la extensión de la afectación evidenciada por los estudios radiográficos. Esta peculiaridad ha sido usada como criterio para distinguir la enfermedad de otras infecciones o enfermedades pulmonares. Es un hecho bien conocido que en los casos de paracoccidioidomicosis con afectación de otros órganos y sin ninguna evidencia ni clínica ni radiológica de afectación pulmonar, el hongo es aislado con frecuencia del esputo y de los lavados bronquiales.

El compromiso pulmonar puede ser unilateral o bilateral teniendo como característica la predilección por los lóbulos medios e inferiores, siendo rara la afectación de los superiores.

Pocos estudios se han llevado a cabo, para conocer las repercusiones en la función pulmonar producidas por las lesiones. Vélez y colaboradores (129) llevaron a cabo estu-

dios de pruebas funcionales respiratorias y determinación de gases arteriales en 20 pacientes con afectación pulmonar, encontrando en 6 de ellos datos de enfermedad pulmonar obstructiva, quienes a los estudios radiográficos mostraban un patrón de fibrosis intersticial, pensando que esta obstrucción puede ser secundaria a inflamación bronquial como ocurre en la tuberculosis endobronquial, o por fibrosis intersticial la cual produce distorsión de los bronquiolos y pérdida del tejido de soporte bronquial, con obstrucción de las paredes durante la expiración. La fibrosis pulmonar tan frecuentemente encontrada en los casos crónicos, ha sido atribuida más al tratamiento; sin embargo la misma se puede presentar en ausencia del mismo, como ha sido demostrado. Esta fibrosis pulmonar tiene gran importancia, ya que produce alteraciones ventilatorias que causan hipoxemia, hipercapnia y acidosis, que a su vez originan vasoconstricción pulmonar e hipertensión secundaria, dando lugar a un Cor-pulmonale (129).

Es oportuno señalar la gran frecuencia con que se asocia la paracoccidioidomicosis pulmonar a la tuberculosis pulmonar, en un 5% a un 30% (promedio 10-12%), la micosis puede ocurrir antes, después o concomitantemente (44). Algunos autores argentinos han tratado de explicar dicha asociación a través de dos formas; 1) Debido a que estos pacientes presentan una alteración en su inmunidad celular, esto permitiría, la colonización de ambos organismos y 2) La micosis podría abrir y reactivar focos latentes de tuberculosis(44).

El patrón radiológico es variable, pudiendo presentarse como imágenes micro o macronodulares (localizadas o dise-

minadas ), infiltrativas ( pneumónica o difusa); en raros casos se puede presentar como una masa tumoral; cavernas - se encuentran presentes hasta en un 38% de los casos, las cuales son de paredes delgadas y tienden a ocurrir más frecuentemente en los lóbulos medios; las lesiones pleurales son poco frecuentes ( pneumotorax espontáneo y derrames - pleurales). La calcificación y la linfadenopatía de los ganglios hiliares o mediastinales es poco frecuente y en tales casos, casi siempre es debida a una enfermedad asociada.

El compromiso pulmonar es frecuente e independiente de la edad y por lo tanto frecuente en la forma "juvenil" y en el tipo "adulto".

#### MUCOSAS:

La mucosa orofaríngea es un sitio muy frecuente de lesiones, además de que los pacientes las refieren como la primera manifestación; todo lo anterior hizo creer que la puerta de entrada del hongo al organismo humano era a través de esta mucosa. El porcentaje de lesiones en esta área en los pacientes varía desde 51.2% a 81.8%.

Las lesiones orales pueden aparecer en cualquier sitio de la mucosa, pero son vistas más frecuentemente en las encías, donde dan lugar a dolor, aflojamiento y caída de los dientes. También otros sitios frecuentes son los carrillos, el piso de la boca, paladar y lengua. Las únicas alteraciones típicas de esta enfermedad, son las exulceraciones mucosas, de superficie granular y húmeda, con su típico fondo moriforme, esto es salpicada por pequeños

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

puntos hemorrágicos, con el borde y la mucosa adyacente - eritematosos e infiltrados. Estas características de las - lesiones mucosas, hizo que Motta y Pupo (81) las llamaran estomatitis moriforme. Con la evolución de la enfermedad - las lesiones se diseminan y llegan a ser ulcerosas y de as pecto vegetante, cubriendo áreas extensas de la cavidad oral. Puede ocurrir destrucción parcial o total de la úvula y epiglottis. Las primeras lesiones pueden aparecer en la laringe o la faringe, pero por lo general, estas lesiones representan propagación de las de la mucosa oral. La afectación de - la faringe causa disfagia, mientras que la afectación de la laringe causara disfonía, que puede llegar a la afonía, por destrucción gradual de las cuerdas vocales. Han sido encontradas lesiones en la tráquea que en ocasiones han requerido - traqueostomía. Cuando la infección se extiende a los labios y el área perioral, aparecen tumefacción y lesiones ulcerosas y vegetantes. La infiltración granulomatosa de los labios es conocida como labio trombiforme (44).

Menos frecuentemente aparecen lesiones ulcerosas y - verrugosas en la mucosa anorectal. En un tiempo se pensó que algunas de estas lesiones eran primarias, debido a la entrada del hongo por esta área, dado el hábito en las áreas rurales de realizar la limpieza anal con hojas (117).

En los estadios tempranos de las lesiones orales, los ganglios linfáticos regionales no se encuentran afectados, - pero a medida que la enfermedad progresa aumentan de volumen, se tornan fluctuantes y pueden llegar a fistulizar. Las lesio nes orales en los estadios avanzados, llegan a ser sumamente

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

dolorosas, interfiriendo con la masticación y la deglución, siendo frecuente la sialorrea. Las lesiones en las mucosas, son características de los pacientes adultos, mientras que su ocurrencia en pacientes jóvenes es rara(45).

P I E L:

Las lesiones cutáneas de la paracoccidioidomicosis toman una amplia variedad de formas y aparecen en diferentes sitios. Ellas son encontradas mas frecuentemente alrededor de la boca y nariz, donde representan propagación de lesiones a partir de las mucosas. Sin embargo, las lesiones cutáneas frecuentemente resultan de diseminación del hongo por la vía hemática.

Estas lesiones cutáneas se presentan más frecuentemente en los pacientes adultos, en quienes es característicos su apariencia granulomatosa, de diferente forma y tamaño y su desarrollo en forma lenta, mientras que en los pacientes jóvenes, tienen una apariencia acneiforme, encontrándose en el mismo estadio de desarrollo y su evolución es mas rápida. Las lesiones cutáneas en los adultos, pueden presentarse como; pápulas eritematosas, papulopústulas, lesiones vegetantes y verrugosas y lesiones ulcerativas, de esta manera siendo polimorfos estas manifestaciones, lo que puede llevar a diagnósticos equivocados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático puede ser afectado como una - localización aparentemente primaria o como una condición secundaria en asociación con lesiones en otros sitios. El *Paracoccidioides brasiliensis* muestra una clara apetencia o - tropismo, por el tejido linfoide; los ganglios que drenan - las lesiones están afectados frecuentemente. Además Padilha Goncalves ( 94) ha demostrado que en aquéllos que no presentan lesiones clínicas, se puede demostrar su compromiso a nivel microscópico, a lo que ha llamado adenopatía subclínica o latente, lo que apoya su hipótesis de que los ganglios siempre están comprometidos. Su ataque varía desde casos subclínicos o aumentos apenas perceptibles a la palpación, hasta grandes masas que simulan enfermedad de Hodgkin. Son frecuentes en las fases finales, pero pueden faltar. Su intensidad o grado no refleja el grado de avance de la enfermedad, ya que pueden ser precoces y voluminosos, así como tardíos y pequeños. Los ganglios más frecuentemente afectados son los cervicales, - axilares, inguinales y supraclaviculares, no siendo raro el - compromiso de los ganglios linfáticos abdominales, los cuales pueden llegar a formar masas tumorales. Los ganglios afectados primeramente aparecen aumentados de volumen, duros y dolorosos y a medida que la enfermedad progresa, ellos se vuelven fluctuantes, se adhieren a la piel y producen una fístula o - ulceración, a través de la cual descarga pus que contiene - grandes cantidades del hongo.

En los jóvenes, la enfermedad se manifiesta en forma de un intenso compromiso del sistema reticuloendotelial, mienu



tras que en los adultos, la frecuencia de dicha afectación desde el punto de vista clínico varía de serie a serie, - pero como promedio alrededor de un 45%. Los casos de Paracoccidioidomicosis ganglionar "pura" en los adultos son - raros.

#### APARATO DIGESTIVO:

Además de las lesiones descritas en mucosa oral y faringe, otros sitios del tracto digestivo son afectados. La afectación del esófago es poco frecuente y sólo se encuentran en los casos diseminados o con fistulas bronquio-esofágicas y casi siempre es un hallazgo en las autopsias. Sin embargo, existen reportes de tal afectación limitada - aparentemente al esófago, como el reporte de Lima, quien hace referencia a un caso de paracoccidioidomicosis asentada sobre un megaesófago de etiología chagásica, observada en el curso del tratamiento quirúrgico para el megaesófago.

Ziliotto (135) reporta el caso de un paciente con - paracoccidioidomicosis limitada al esófago, la cual se presentó como una lesión vegetante en el tercio inferior del - mismo, con rápida evolución, la cual hizo sospechar en primera instancia que se tratara de un carcinoma, donde la biopsia reportó paracoccidioidomicosis.

El compromiso del estómago y páncreas es raro y - sólo encontrando en los casos con gran diseminación y como hallazgos de autopsias.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Barbosa (9) ha descrito cuatro síndromes que resultan de la participación intestinal; a) síndrome de suboclusión u oclusión intestinal que resulta de la compresión ejercida por masas tumorales formadas por los ganglios linfáticos, - b) enterocolitis o rectocolitis debido a la presencia de múltiples ulceraciones en la pared intestinal, c) síndrome icterico causado por compresión de los conductos biliares extra-hepáticos por los ganglios linfáticos o por granulomas paracoccidiales del colédoco o por retracción cicatricial, - d) por último, más raramente un síndrome de abdomen agudo, - debido a apendicitis paracoccidial. Algunos autores han señalado que el compromiso intestinal, más que poco frecuente, no es reconocido desde el punto de vista clínico o es pasado por alto.

Avritchir y colaboradores(7) en un estudio de 13 autopsias, encontró dicha afectación en 3, lo cual apoyaría el hecho de que el compromiso del intestino es más común que lo que previamente se ha considerado.

El compromiso del hígado y del bazo, en forma de agrandamientos de dichos órganos, es muy frecuente en los pacientes jóvenes, en quienes junto con las linfadenopatías generalizadas, es la forma de presentación de la enfermedad, llevando frecuentemente a realizar diagnósticos equivocados. En los pacientes adultos, la hepato y esplenomegalia son mucho menos frecuentes (45).

#### GLANDULAS SUPRARRENALES:

Durante muchos años, el compromiso de las glándulas suprarrenales pasó desapercibido; sin embargo, estudios clí-

TESIS CON  
 MAY 1958

nicos y sobre todo de material de autopsia han mostrado, la gran frecuencia de dicho compromiso. Así Brass (II6) en su serie de autopsia reporta la afectación de las suprarrenales en 27 de 33 casos; Salfelder (II6) en 4 de II y del Negro en el 48.3% de una serie de 56 casos. Con lo anterior se observa que dicho compromiso varía desde un 20% hasta un 80%, como promedio 50%. Sin embargo la insuficiencia adrenocortical es sospechada clínicamente en una minoría de los pacientes. Esta insuficiencia suprarrenal se presenta en grados muy variables entre los pacientes, quienes pueden llegar a presentar las características del síndrome de Addison.

Más problemáticos para el diagnóstico, son aquellos pacientes que sólo presentan como manifestación clínica de la paracoccidiodomicosis, datos de insuficiencia suprarrenal, por lo que se ha insistido que, en las áreas endémicas, la posibilidad de paracoccidiodomicosis suprarrenal debe ser eliminada, entre las causas de dicha insuficiencia. En vista de que las glándulas suprarrenales son frecuentemente afectadas, deberán realizarse pruebas de función adrenal en los pacientes con formas diseminadas.

Torres y colaboradores han propuesto la siguiente fisiopatogenia para la insuficiencia suprarrenal; en los estadios tempranos, habría un bloqueo mecánico de las arteriolas por los hongos, lo que resultaría en isquemia tisular, la cual a su vez provocaría una producción insuficiente de hormona; en los estadios más avanzados habrá necrosis y fibrosis de las glándulas, lo que resultará en una pérdida irreversible de la producción de hormonas. La importancia de un tratamiento apropiado y temprano se hace evidente, ya que estos tapones -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

micóticos arteriolares pueden ser removidos con dicho tratamiento y por lo tanto la isquemia se resolverá y la recuperación funcional ocurrirá.

#### SISTEMA NERVIOSO:

La afectación del sistema nervioso central en la paracoccidioidomycosis, se había considerado excepcional, siendo descrito por primera vez en 1919 por Pereyra y Jacobs. Sin embargo, en los últimos años, se han incrementado los reportes de tal compromiso y de porcentajes de 1.33% y 3.6% se ha elevado hasta el 11% (117). Pereyra y colaboradores en una revisión de 145 autopsias, encontraron invasión del sistema nervioso central en 14 casos dando un porcentaje de 9.65% (100,101).

De interés son los estudios de Raphael, que demuestran la importancia del estudio neurológico en todos los pacientes con paracoccidioidomycosis. Estudiando 55 pacientes, quienes no presentaban síntomas que sugirieran compromiso del sistema nervioso central, a la exploración neurológica se encontraron alteraciones en la misma en 14 pacientes y en 5 de éstos se logró aislar el hongo en el líquido cefalorraquídeo. En los restantes 41 pacientes, en quienes no se encontraron ni síntomas ni signos de afectación del sistema nervioso central, en uno de ellos también se encontraron anomalías en el líquido cefalorraquídeo y se logró aislar el hongo. Dando un porcentaje de 11% para la serie de Raphael (117).

La afectación puede ocurrir de diferentes maneras; - a) Lesiones granulomatosas solitarias o múltiples ( la forma más frecuente), b) Meningoencefalitis y c) Mixtas. Las lesio-

nes granulomatosas tienen predilección por el cerebro, seguido por el cerebelo, tálamo, protuberancia y bulbo, lo que parece indicar que tiene afinidad por las estructuras con mayor irrigación sanguínea(97). El cuadro clínico producido por los granulomas es variable, dependiendo de la localización y de su extensión, sin embargo, un buen número presentan un síndrome de hipertensión endocraneana.

Las meninges pueden ser afectadas en forma localizada o difusa, pero con una marcada predilección por las leptomeninges de la base del cerebro. Esta meningoencefalitis paracoccidial presenta una gran semejanza con la meningoencefalitis tuberculosa, ya que presentan la misma localización, cuadro clínico, alteraciones del LCR y hallazgos anatomopatológicos; algunos investigadores han propuesto que la misma se forma por la abertura de granulomas sub-ependimarios hacia los ventrículos cerebrales o hacia el espacio sub-aracnoideo.

Las alteraciones en el LCR son inespecíficas; Pleocitosis con predominio de linfocitos, aumento de las proteínas, hipoglucorraquia e hipoclororraquia ( éstas últimas sobre todo en los casos meníngeos). Encontrar el hongo en examen directo del LCR o su cultivo en los medios adecuados, no es fácil. La reacción de fijación del complemento puede ser positiva ó negativa.

El ataque al SNC puede ser asintomático y en los casos sintomáticos, el cuadro clínico puede simular diversos síndromes, que conducen a pensar en otras patologías. Por lo que es necesario en los sitios donde esta micosis es endémica, tenerla en cuenta como una posible causa de alteraciones en el SNC (97). Por lo general el diagnóstico se sospecha en base a la presencia de lesiones en otras partes del organismo.

HUESOS:

La localización de la enfermedad en los huesos es una consecuencia de la diseminación por vía hemática. Lesiones en estos sitios fueron descritas por Pereyra y Vianna en 1911, en un caso que presentaba lesiones en múltiples huesos entre ellos costillas, tibia, hueso frontal, etc. . Estas lesiones óseas son encontradas en las formas diseminadas y son vistas como imágenes osteolíticas, las cuales pueden entenderse a las articulaciones.

MUSCULOS:

Mackinnon (72,73) en experimentos en animales de laboratorio, encontró que los ratones inoculados con el hongo, por vía intravenosa, desarrollaron lesiones musculares (miositis) con gran frecuencia, además de lesiones en otros sitios. Robledo (114) estudiando 97 biopsias de lesiones mucocutáneas, encontró afectación del músculo esquelético subyacente en 27 biopsias, sin embargo es importante señalar que no en todas las 97 biopsias fue posible encontrar músculo. La imagen encontrada en los músculos afectados fue la siguiente: en muchas áreas la fibra muscular había desaparecido y reemplazada por granulomas y proliferación fibroblástica; en otras áreas había atrofia de las fibras, debido a la presión ejercida por la inflamación. El hongo no fue observado dentro de la fibra muscular; en cambio fue abundante en los intersticios. Robledo (114) hace la recomendación de tomar biopsias profundas que incluyan músculo subyacente, en todos los pacientes con lesiones mucocutáneas.

## SISTEMA VASCULAR:

El ataque de los vasos por el *Paracoccidioides brasiliensis*, no es tan raro como se había creído. Guerra en 1938 fue el primero en reportar tal afectación, en un paciente con compromiso de la aorta.

Cuando menos en Venezuela, la paracoccidioidomicosis vascular ha sido diagnosticada con más frecuencia, como lo demuestran los reportes de Brass (16), quien encontró en 3 de 18 casos de autopsia, lesiones en la aorta abdominal y las iliacas; Dohmert reporta tal afectación en uno de siete casos de autopsia.

Estas lesiones vasculares solo se presentan en los casos muy diseminados de pacientes adultos. Brass (16) ha tratado de explicar las lesiones vasculares de la siguiente manera; en los focos ateromatosos arteriales el *Paracoccidioides brasiliensis*, encuentra el mismo ambiente favorable para su evolución como en la corteza suprarrenal, un medio de cultivo rico en colesterol y esteroides de colesterol. El diagnóstico clínico de tales manifestaciones va a ser difícil, pero bajo circunstancias particulares es posible, por ejemplo, si las lesiones circulatorias se asocian con lesiones pulmonares o mucocutáneas. Brass (16) ha señalado que en las zonas de endemia, la paracoccidioidomicosis debe tenerse en cuenta, entre las causas de trastornos circulatorios de los miembros inferiores y del síndrome de Leriche.

Un ejemplo de lo atípico que puede ser la paracoccidioidomicosis en su presentación, es el caso reportado por Robledo (13), de un paciente que se presentó con un síndrome de abdomen agudo, debido a trombosis de la arteria mesentérica. Parte del intestino delgado fue reseca y en espécimen quirúrgico se encontró arteritis aguda y trombosis, con nume-



rosas levaduras del *Paracoccidioides brasiliensis* en la pared arterial y en el trombo.

En las formas severas y/o terminales es posible encontrar lesiones en el aparato genitourinario, globos oculares, testículos y prácticamente en cualquier sitio del organismo. Todas las manifestaciones anteriormente descritas, - resultantes de la afectación de diversos órganos, pueden combinarse de diversas maneras, para dar lugar a diversas formas de presentación de la paracoccidioidomicosis. Con el concepto actual de etiopatogenia de la enfermedad, está claro que las lesiones en cualquier sitio del organismo, excepto los pulmones, son consideradas secundarias, es decir, debidas a diseminación de lesiones pulmonares primarias.

Ha sido observado que el cuadro clínico de la paracoccidioidomicosis, presenta ciertas diferencias en su presentación de una área geográfica a otra. En Brasil, las manifestaciones cutáneas son más frecuentes, más extensas y más floridas; en cambio en Venezuela, son menos extensas, pero al parecer más frecuentes las lesiones arteriales.

Negróni, que ha trabajado en distintas áreas endémicas de diversos países, encuentra que en los casos argentinos el compromiso pulmonar es severo, mientras que las lesiones mucocutáneas son escasas y circunscritas; en cambio, en los casos de la zona endémica de Goiania, Brasil las lesiones linfáticas predominan, mientras que las lesiones pulmonares y mucocutáneas son menos frecuentes.

Furtado refiere que el compromiso linfático es bajo en los casos provenientes del sur de Brasil, mientras que en los casos del norte del país éste asciende hasta el 80% (42).

En Venezuela, el porcentaje de afectación ganglionar es más bajo que el que es reportado de otras áreas, lo cual - ha sido explicado por Brass(16), por el hecho de que la mayoría de sus pacientes son adultos, y como se conoce dicho compromiso es más frecuente entre los pacientes jóvenes.

#### ENFERMEDADES ASOCIADAS:

Existe una enfermedad que se encuentra tan frecuentemente asociada con la paracoccidioidomicosis, que no se puede hablar de coincidencia y ésta es la tuberculosis pulmonar, - que se asocia en 10% a 12% como promedio; puede desarrollarse previamente, concomitantemente o después de la paracoccidioidomicosis (44). Como ha sido mencionado antes, algunos autores han tratado de explicar tal asociación a través de dos maneras: a) que estos pacientes al presentar una alteración importante en su inmunidad celular, esto permitiría la colonización por - ambos organismos y b) que la micosis podría abrir y reactivar focos latentes de tuberculosis (44). Es sumamente importante - tener en mente tal asociación, para que en todos los casos de paracoccidioidomicosis con compromiso pulmonar, tratar de descartar tuberculosis pulmonar asociada.

Martins Castro (77) encuentra en los casos de las áreas endémicas de Sao Paulo, infección simultánea con Trypanosoma cruzi en alrededor de un 10%.

Padilha Goncalves (95) refiere que en sus casos es frecuente encontrar historia de paludismo y otras enfermedades - parasitarias, especialmente intestinales (uncinariasis, etc.), lo cual no es sorprendente, ya que a las áreas de endemia de - la paracoccidioidomicosis se superponen geográficamente las -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

áreas de endemia de otras enfermedades tales como el paludismo, etc.. .

La asociación en el mismo paciente de paracoccidiodomycosis y otras micosis sistémicas es excepcional. Salfelder (II5) encontró en la literatura mundial hasta 1971, solo 7 - casos, de los cuales en 6 pacientes se encontraron 2 micosis y en un paciente la presencia de tres micosis. Las micosis - que se encontraron fueron; cromomycosis en 4 pacientes, histoplasmosis en dos y criptococosis y esporotricosis en un caso cada una.

Interesante es el caso reportado por Salfelder (II5) de un paciente que murió cuatro días después de haber sido internado con el diagnóstico de paracoccidiodomycosis; en la autopsia además de confirmarse el diagnóstico anterior, se encontraron una miocarditis y orquitis por Trypanosoma cruzi, una histoplasmosis diseminada y una tumoración retroesternal que resultó ser un timoma. Siendo llamativa la existencia de levaduras de Histoplasma capsulatum y de Paracoccidiodomycosis brasiliensis dentro de los mismos macrófagos. Una posible explicación para este caso excepcional, es que el timoma haya dado lugar a una supresión de la inmunidad celular de tal grado, que permitió una infección múltiple.

La investigación de enfermedades asociadas es importante, no únicamente para el adecuado tratamiento de las mismas, sino también para estar alertas para evitar la administración simultánea de medicamentos incompatibles tales como la anfotericina B y piperazina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANATOMIA PATOLOGICAAPARIENCIA MACROSCOPICA:

Lesiones pulmonares bilaterales, con nódulos fibrocaseosos y frecuentemente con retracción del pulmón en algunas áreas, semejando tuberculosis crónica, se observan con frecuencia. Las cavernas también son comunes, como lo muestra la serie de Salfelder (II6), quien las encontró en cuatro de once autopsias. En cambio, la presencia de granulomas miliares no es frecuente. El compromiso pulmonar es lo más frecuentemente visto en las autopsias y en ocasiones es el único órgano afectado.

Las lesiones en la pleura han sido descritas como frecuentes por Azulay, las cuales se observan macroscópicamente como adherencias en diversos sitios, siendo rarísima la perforación de la misma.

Las lesiones en mucosa oral, faringe y laringe, son frecuentemente encontradas, pero menos que las lesiones pulmonares.

En las glándulas suprarrenales es posible observar su agrandamiento y la presencia de áreas caseosas.

La hepato y esplenomegalia no es frecuente en las autopsias de pacientes adultos y en tales casos, por lo general, son debidas a enfermedades asociadas, mientras que en las autopsias de pacientes jóvenes el crecimiento de estos órganos es común. Es frecuente la observación de granulomas miliares.

Los ganglios linfáticos, sobre todo los hiliares y mediastinales, pueden observarse aumentados de volumen y con

focos fibrocaseosos de diferente tamaño. Sin embargo, el hecho de que un ganglio no muestre alteraciones macroscópicas, no significa que no se encuentre afectado como ha sido demostrado por Padilha Goncalves (93,94) quien ha demostrado tal afectación en la histología de los mismos, a lo que ha llamado adenopatía subclínica o latente.

A nivel intestinal, se han observado múltiples ulceraciones. las cuales tienen cierta predilección por la región ileo-cecal. Avritchir(7) encontró el compromiso intestinal en 3 de 13 autopsias, y angulo(5) en cuatro de sus once casos.

La hipertrofia ventricular derecha debida al engrosamiento de la pared ventricular y del músculo papilar, es un hallazgo frecuente, como lo muestra la serie de Salfelder - (II6).

#### APARIENCIA MICROSCOPICA:

Característicamente se encuentra una reacción granulomatosa combinada en grado variable con reacción inflamatoria piogena. En algunas áreas se puede encontrarse un granuloma tuberculoide puro o combinado con un intenso infiltrado leucocitario, mientras que en otras áreas es posible encontrar una reacción leucocitaria pura con la formación de micro o macroabscesos. Las células gigantes de tipo Langhans y de cuerpo extraño son habitualmente numerosas, conteniendo frecuentemente al hongo.

La histopatología de las lesiones cutáneas y mucosas muestra en ocasiones una hiperplasia pseudoepiteliomatosa combinada con un severo proceso granulomatoso e inflamatorio. Son frecuentes los abscesos intraepiteliales de diferente tamaño. Además del infiltrado de neutrófilos, existe un buen -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

número de células plasmáticas. Puede ocurrir comunicación de los microabscesos con la superficie, especialmente en las partes superficiales de las lesiones, con infección bacteriana secundaria.

En los granulomas cerebrales es frecuente encontrar áreas centrales de necrosis, las cuales, según Domínguez, serían debidas a la obliteración de los vasos por el infiltrado inflamatorio.

Para establecer el diagnóstico de paracoccidioidomycosis es necesario encontrar las levaduras del Paracoccidioides brasiliensis con su característica múltiple gemación, sin embargo, para encontrarlas puede ser necesario, examinar varios campos. En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina, los hongos pueden ser pasados por alto, o confundidos con células tisulares grandes. Cuando el núcleo es perdido las levaduras pueden parecer vacuolas. Salfelder (II6) ha mencionado que estructuras semejantes a vacuolas dentro de células gigantes pueden corresponder a levaduras que han perdido su núcleo. Las levaduras varían grandemente en tamaño desde 5 hasta 40 micras y excepcionalmente 60 micras, pero promedio son de 10 a 20 micras. Muchas levaduras no presentan gemas o solamente una, siendo necesario examinar varios campos para detectar las levaduras con múltiple gemación, características del Paracoccidioides brasiliensis. La presencia de cuerpos asteroides, hifas o pseudohifas es excepcional, en cambio es frecuente observar levaduras rotas o colapsadas. Los organismos pueden encontrarse libremente, pero más frecuentemente son encontrados dentro de macrófagos y células gigantes (II6).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Con tinciones especiales como el PAS y el Grocott, las levaduras y sus gemas pueden ser observadas con mas facilidad.

Las levaduras del *Paracoccidioides brasiliensis*, cuando no presentan gemas, se observan como estructuras esféricas de 5 a 15 micras de diámetro y cuando presentan gemas éstas miden de 2 a 10 micras como promedio.

La falta de calcificaciones es característica en la paracoccidioidomicosis y su presencia debe hacer buscar otras enfermedades.

Salfelder (II6) ha encontrado frecuentemente estructuras semejantes a polvo, las cuales son Grocott positivas, en sitios donde existen acumulaciones de levaduras, muchas de ellas mostrando alteraciones, por lo que se ha pensado que estas estructuras corresponden a detritus del hongo.

La fibrosis que ha sido relacionada con el tratamiento también se presenta como una evolución natural de la enfermedad como lo demuestran casos de autopsias. También los estudios autópsicos, han demostrado que la afectación microscópica de los órganos, es mucho más frecuente que lo que sugiere la apariencia macroscópica, por lo que se recomienda, el estudio sistemático de todos los órganos, aún en ausencia de lesiones. Ha sido descrita por algunos autores la fungemia con numerosos organismos en los vasos sanguíneos y libremente en los tejidos sin reacción.

Debido al tamaño variable de las levaduras del *Paracoccidioides brasiliensis* cuando se presentan sin o con una sola gema, deben ser diferenciadas del *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*. Sin embargo, la gemación múltiple es tan característica del *Paracoccidioides brasiliensis*, que el diagnóstico de esta enfermedad puede ser

elaborado en base a la histología, no siendo necesarios los cultivos.

### DIAGNOSTICO

Como ha sido mencionado, el cuadro clínico de la paracoccidioidomicosis es sumamente variable, debido a la capacidad de diseminación hemática y linfática del hongo, por lo cual puede colonizar cualquier sitio del organismo. De esta manera existen pacientes con un cuadro clínico más o menos característico, mientras que otros se presentan con cuadros clínicos atípicos.

Es necesario tener en cuenta a la paracoccidioidomicosis, entre las posibles causas o etiologías, en pacientes con manifestaciones pulmonares crónicas, lesiones mucocutáneas y ganglionares. La epidemiología del caso es de importancia para orientar el diagnóstico, sin embargo como ha sido apuntado, la verdadera extensión geográfica de las zonas de endemia en los diferentes países, no se conoce todavía. En México, la mayoría de los casos descritos provienen de los estados de Veracruz, Chiapas y Guerrero (38). Además del problema ya apuntado de que el hecho de que los casos sean diagnosticados en determinado lugar, no significa necesariamente que la infección haya sido contraída en dicho lugar.

La confirmación inobjetable de un diagnóstico de paracoccidioidomicosis, debe ser dada por el aislamiento del *Paracoccidioides brasiliensis* de las lesiones del huésped mediante examen directo, frotis, biopsia, cultivo en -



elaborado en base a la histología, no siendo necesarios los cultivos.

### DIAGNOSTICO

Como ha sido mencionado, el cuadro clínico de la paracoccidioidomicosis es sumamente variable, debido a la capacidad de diseminación hemática y linfática del hongo, por lo cual puede colonizar cualquier sitio del organismo. De esta manera existen pacientes con un cuadro clínico más o menos característico, mientras que otros se presentan con cuadros clínicos atípicos.

Es necesario tener en cuenta a la paracoccidioidomicosis, entre las posibles causas o etiologías, en pacientes con manifestaciones pulmonares crónicas, lesiones mucocutáneas y ganglionares. La epidemiología del caso es de importancia para orientar el diagnóstico, sin embargo como ha sido apuntado, la verdadera extensión geográfica de las zonas de endemia en los diferentes países, no se conoce todavía. En México, la mayoría de los casos descritos provienen de los estados de Veracruz, Chiapas y Guerrero (38). Además del problema ya apuntado de que el hecho de que los casos sean diagnosticados en determinado lugar, no significa necesariamente que la infección haya sido contraída en dicho lugar.

La confirmación inobjetable de un diagnóstico de paracoccidioidomicosis, debe ser dada por el aislamiento del *Paracoccidioides brasiliensis* de las lesiones del huésped mediante examen directo, frotis, biopsia, cultivo en -

los medios adecuados o en la necropsia.

EXAMEN DIRECTO:

Los exudados purulentos, las costras, expectoración, el contenido de abscesos y ganglios linfáticos fluctuantes, el material de lavados bronquiales y muchos otros materiales deben ser examinados al microscopio para la demostración del hongo.

Estos materiales son colocados en un portaobjetos, a los cuales se les agrega una gota de Hidróxido de potasio al 10% para aclaramiento, siendo examinados al microscopio para la búsqueda del *Paracoccidioides brasiliensis*. Las levaduras son fácilmente encontradas en estos materiales, variando de tamaño de 5 a 30 micras, aunque excepcionalmente pueden alcanzar 60 micras de diámetro, pudiendo ser de forma esférica, ovalada o elíptica y de paredes rígidas, siendo su pared delgada cuando son formas jóvenes, incrementando su grosor, en las formas viejas. La gemación que presentan puede ser única o múltiple, estando las gemas unidas a la célula madre a través de una base estrecha. Estas gemas varían en tamaño desde 1 a 10 micras con formas variables; en raqueta, ovoides, piriformes, elipsoidales y baciliformes. Las levaduras con gemación múltiple son características del *Paracoccidioides brasiliensis* y dependiendo del número de gemas en una levadura y de su disposición en la misma, ésta adopta aspectos diferentes, semejando por ejemplo a un "timón de barco" o a un "motor de avión" cuando las gemas se encuentran alrededor de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

la levadura, o de aspecto de "ratón miguelito" cuando existen dos gemas en la levadura, distribuidas a manera de dos orejas. La pared celular de las levaduras presenta un doble contorno refringente.

Cuando la gemación es única existe gran dificultad para diferenciarla de las levaduras de *Blastomyces dermatitidis* y cuando no presentan gemación se confunden con esferulas de *Coccidioides immitis*, sobre todo cuando las levaduras presentan gran tamaño ( por ejemplo 60 micras de diámetro).

Algunos investigadores han recomendado realizar en forma rutinaria el examen de esputo de todos los pacientes con diagnóstico presuncional de paracoccidioidomicosis, aún en ausencia de evidencia clínica y radiológica de compromiso pulmonar. Como ha sido demostrado, el hallazgo del hongo en el esputo es muy frecuente, a pesar de no existir evidencias de compromiso pulmonar, lo cual hace ver que el pulmón puede encontrarse colonizado y no presentar manifestaciones (45).

### PROTIS

En algunos casos será necesario la preparación de frotis teñidos con diferentes colorantes. Con el Gram, la cápsula se colorea bien, existiendo entre la superficie externa e interna, una zona delgada, incolora, en la que con impregnaciones argénticas se advierten trayectos que tienen íntima relación con la reproducción del hongo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CULTIVO:

El principal problema para lograr cultivar el *Paracoccidioides brasiliensis*, estriba en la frecuente contaminación con bacterias y hongos saprófitos. Los mejores resultados se obtienen del cultivo de lesiones cerradas y de lesiones ganglionares no abiertas, debido a la ausencia de flora bacteriana.

Uno de los materiales más frecuentemente procesados, pero a la vez más difíciles de manejar, es la expectoración. Los mejores resultados se obtienen de la expectoración colectada en la mañana, después de que el paciente ha enjuagado su boca, pero sin usar desinfectantes. La saliva, la secreción nasal y el material de un lavado gástrico no son adecuados para el cultivo.

Todas las muestras ( expectoración, exudados, etc.) deben ser colectadas en recipientes estériles y proceder a su cultivo en los medios adecuados, en los casos en que no se pueda sembrar inmediatamente, es aconsejable que sean colocadas en refrigeración, para evitar el crecimiento bacteriano.

Cuando se realice biopsia de las lesiones es conveniente mandar un fragmento de tejido al micólogo, para su siembra. El fragmento de tejido debe ser colocado en un recipiente estéril, sin formol ni preservativos.

En las muestras altamente contaminadas, se obtienen mejores resultados con el examen directo que con el cultivo, para la observación del hongo.

El *Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo dimórfico, que en los tejidos, exudados y medios de cultivo a 37°C, se encuentra en su fase levaduriforme, mientras que en los medios de cultivo a temperatura ambiente y presumiblemente en el suelo, se encuentra en su fase micelial. Los medios de cultivo más frecuentemente usados son el Agar Sabouraud, agar Sabouraud con antibióticos y el gelosa chocolate (24,34,38). Uno de los hongos más frecuentemente encontrado contaminando a los medios de cultivo e interfiriendo con el crecimiento del *Paracoccidioides brasiliensis*, es la *Cándida*. Algunos autores habían propuesto agregar nistatina a los medios de cultivo, con la finalidad de inhibir el crecimiento de las especies de *Cándida*; sin embargo, se encontró que el *Paracoccidioides brasiliensis* es más fácilmente inhibido por nistatina - que las especies de *Cándida*.

Debido a que los medios de cultivo para el aislamiento primario muestran diferencias en su capacidad - para apoyar el crecimiento del *Paracoccidioides brasiliensis*, cuando se usan muestras contaminadas tales como esputo, Restrepo(105) y otros investigadores han encontrado que el medio de agar extracto de levadura es superior a - los otros medios usados, no solo en el porcentaje de aislamientos, sino también en el número de colonias en el medio. Inicialmente se había pensado que existía algún componente del medio que estimulaba el crecimiento del - *Paracoccidioides brasiliensis*, pero en años recientes se ha encontrado que lo que sucede en realidad, es que este

medio de cultivo impide el crecimiento de las especies de *Cándida*, probablemente debido a que el medio agar extracto de levadura es un medio extremadamente simple y en el que el extracto de levadura es la única fuente de nutrientes y como carece de otras fuentes de carbón, esto pudiera explicar el pobre desarrollo de *Cándida* (105). El mecanismo por el cual *Cándida* inhibiría el crecimiento del *Paracoccidioides brasiliensis*, sería por producir un Ph ácido en el medio, a través de la fermentación de los carbohidratos. Otra ventaja del medio de agar extracto de levadura es que se logra una esporulación abundante y típica de diferentes hongos dimórficos (105). En efecto, este hongo produce escasos esporas cuando se le cultiva en los medios usuales de micología, siendo necesario utilizar medios pobres en glucosa ( como el medio agar extracto de levadura) si se quiere estimular su esporulación. En estos medios el hongo en su fase miceliar posee capacidad de producir artroleurias, artroleurosoros y artrosporos.

Los medios de cultivo líquidos, rara vez son usados para el aislamiento primario debido a que presentan condiciones microaerófilas y al hecho conocido de que el hongo requiere un buen suministro de oxígeno para su crecimiento en ambas fases. Sin embargo Pedroso(98) reportó que las condiciones semianaeróbicas ofrecidas por los medios de cultivo líquido, eran ventajosas para el aislamiento primario de la fase levaduriforme.

Restrepo ( III) ha encontrado que tales medios de cultivo líquidos, deben ser usados más regularmente, cuando se va a cultivar material de lesiones que han estado cerradas -

por lapsos variables de tiempo, tales como nódulos fibrosos y lesiones parcial o completamente calcificadas, por la siguiente razón; Las levaduras en estos sitios se encuentran en condiciones microaeroflicas y por lo tanto en un estado de "reposo" y el proceso de reacomodación a un crecimiento bajo condiciones de un adecuado suministro de oxígeno es - lento, por lo tanto su aislamiento es más posible en cultivos que brinden condiciones microaeroflicas.

Pollak (102) ha encontrado buenos resultados con el - medio de agar infusión Cerebro-Corazón (BHIA) a 37°C, apareciendo ya, algunas colonias entre los 5-7 días de la siembra.

En general los cultivos crecen lentamente, siendo raro antes de tres semanas y a veces hasta los tres meses. Para - aislar la fase miceliar del hongo, los materiales deben ser cultivados a temperatura ambiental ó de 30°C, en medio de Sabouraud agar u otros medios. En Sabouraud las colonias son - blancas, arrugadas, cerebriformes y firmes con micelio aéreo corto o sin él; no crece en las paredes del tubo, lo que lo diferencia del *Blastomyces dermatitides*. Frecuentemente se parten cuando son viejas y al mismo tiempo se vuelven oscuras, el medio también puede romperse (38, 67). El examen microscópico revela hifas septadas de 3 a 4 micras de diámetro clamidosporas intercalares y aleusporias piriformes. Las colonias por lo general no aparecen antes de 20 días, pero en los subcultivos, las colonias desarrollan más rápidamente y pueden alcanzar 1 cm en diez días.

En agar sangre, gelosa chocolate y otros medios incubados a 37°C se desarrolla la fase levaduriforme, por lo general más rápidamente que la fase miceliar. En el examen microscópico se observan las levaduras con gemación única o múltiple, de diferente tamaño.

TESIS CON  
NADA DE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

INOCULACION ANIMAL.

La inoculación de materiales de pacientes con paracoccidioidomicosis a animales de laboratorio, con la finalidad de aislar el agente etiológico (Paracoccidioides brasiliensis), es poco usada en la práctica y reservada solamente para casos excepcionales, debido al costo y a que hay que sacrificar a los animales después de periodos variables de la inoculación. Encuentra su utilidad para la realización de investigación sobre diferentes aspectos de la enfermedad, tales como determinar la posible puerta de entrada, factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad, etc... . . . . . Diferentes investigadores han mostrado que el cobayo, ratón, Hamsters, rata y el conejo son susceptibles a la infección con el Paracoccidioides brasiliensis.

Por ejemplo Brito y colaboradores (17) han encontrado que el cobayo inoculado con el Paracoccidioides brasiliensis intratesticularmente, desarrolla una infección localizada pero con una marcada destrucción del órgano. Además después de un período largo de tiempo la infección compromete al otro testículo y puede también afectar a los ganglios linfáticos regionales. En cambio se obtiene la enfermedad generalizada cuando el hongo es inoculado por punción cardiaca o por vía endovenosa. En un lapso de 8 a 12 días después de la inoculación en el testículo, se pueden encontrar las levaduras en el pus aspirado de las lesiones testiculares.

En cambio en los ratones inoculados con material de lesiones de pacientes con paracoccidioidomicosis, por vía intraperitoneal, la enfermedad desarrolla más lentamente y

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



pueden transcurrir de cinco a seis semanas antes de identificar lesiones visibles y por examen microscópico de las mismas se ponen de manifiesto las levaduras.

#### BIOPSIA:

Cualquier lesión al alcance puede ser biopsiada para la demostración del *Paracoccidioides brasiliensis* en los tejidos. Sin embargo como ya ha sido mencionado, no siempre es fácil encontrar las levaduras multigemantes características del hongo y deben examinarse varios fragmentos y campos del microscopio, para su identificación. Con las tinciones especiales, como son el PAS y el Grocott, las levaduras son más fáciles de identificar, así como su múltiple gemación. Cuando se encuentran las levaduras multigemantes a través del estudio histopatológico, es suficiente para la realización del diagnóstico de paracoccidioidomicosis, no siendo necesarios los cultivos. Sin embargo cuando sólo se encuentran levaduras con una sola gema o sin ellas, el *Paracoccidioides brasiliensis* puede ser difícil o imposible de diferenciar de otros hongos patógenos como; *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, etc... .

Sanders y colaboradores (120) han encontrado que el *Blastomyces dermatitidis* es más fácil y rápidamente identificado del esputo y lavados bronquiales a través de la tinción de estos materiales por la técnica de Papanicolau. Estimulada por estos hallazgos en la blastomicosis norteamericana, Iwama (59) ha utilizado el mismo procedimiento, con algunas modificaciones, para el diagnóstico citológico de casos de paraco-

ccidioidomicosis. De las muestras de esputo recomienda la realización de frotis con la técnica de Papanicolaou, - además de la preparación de bloques celulares ( los cuales tienen la ventaja de proveer de suficiente material para el estudio de cortes seriados ), los cuales pueden ser teñidos con el método de PAS o de Gomori. Llegando a la conclusión de que el estudio citológico del esputo de pacientes con diagnóstico presuncional de paracoccidioidomicosis puede ser de gran ayuda diagnóstica.

#### S E R O L O G I A;

Los primeros estudios serológicos en la paracoccidioidomicosis, fueron llevados a cabo por Moses en 1916. - Usando un extracto salino de Paracoccidioides brasiliensis como antígeno, realizó pruebas de fijación del complemento en 10 pacientes con la enfermedad, obteniendo en 8 de los 10 pacientes, resultados positivos. Posteriormente numerosos investigadores, se han dedicado al estudio de las reacciones serológicas en la paracoccidioidomicosis, destacando entre ellos; Lacaz, Fava Netto (36,37), Restrepo (109), Yarzabal (130,132,133) y Conti Díaz (26). Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de investigaciones dedicadas a este campo, su utilidad para fines diagnósticos, todavía se encuentra limitada, debido a varias razones: En pacientes con paracoccidioidomicosis activa, las reacciones pueden resultar negativas y pacientes que padecen de otras mico-

sis sistémicas, las pueden dar positivas, debido a la presencia de antígenos comunes entre los diferentes hongos - patógenos. De esta manera es importante recordar que una reacción serológica positiva, únicamente tiene valor diagnóstico, cuando los resultados son considerados en combinación con los datos clínicos. Su principal utilidad es para aquellos casos de paracoccidiodomicosis en los que la afectación es exclusivamente visceral como por ejemplo: paracoccidiodomicosis de localización suprarrenal, donde el aislamiento del hongo se dificulta, por lo que se recurre a la serología.

Otra de sus indicaciones es para la evaluación pronóstica, ya que es bien conocido que existe una relación directa entre el título de anticuerpos fijadores del complemento y la gravedad de la enfermedad o diseminación de la infección; sin embargo esta regla presenta sus excepciones como se verá más adelante. También se ha utilizado la serología para valorar la efectividad del tratamiento y el seguimiento de los pacientes para conocer si se ha alcanzado la curación.

A continuación se analizarán todas las pruebas serológicas existentes, haciendo hincapié en sus ventajas y desventajas y su comparación con otras pruebas serológicas.

#### REACCION DE FIJACION DEL COMPLEMENTO:

Al no existir un antígeno específico, hasta este momento, que pueda ser utilizado en esta reacción, el aspecto diagnóstico de la reacción de fijación del complemento presenta serias restricciones. Son varios los investigadores -

que han demostrado la presencia de reacciones cruzadas, - cuando se utilizan antígenos de *Paracoccidioides brasiliensis*, frente a sueros de pacientes portadores de otras micosis profundas. A pesar de estas restricciones, cuando los - resultados son juzgados en combinación con el cuadro clínico y otros exámenes complementarios, adquieren gran importancia.

A través del título de anticuerpos en el suero de los pacientes, es posible realizar una valoración pronóstica del caso. Generalmente, en las formas graves se encuentran títulos altos de anticuerpos, sin embargo, como anteriormente señalé existen excepciones como son algunas formas diseminadas y - graves, que presentan un alto título de anticuerpos fijadores del complemento, que evolucionan hacia la mejoría en poco - tiempo. Fava Netto (37) ha explicado que estos casos podrían deberse a que se verificaran principalmente en jóvenes, corrigiendo a casos de primoinfección diseminada, semejante a - aquello que se produce en la llamada histoplasmosis epidémica. También existen pacientes con formas graves y diseminadas y que presentan un bajo título de anticuerpos fijadores - del complemento. Evidentemente una mejor valoración pronóstica es realizada cuando se consideran conjuntamente la reacción - de fijación del complemento y el resultado de la reacción - intradérmica. De esta manera, es de buen pronóstico, cuando - existen un bajo título de anticuerpos y la intradermorreacciones son positivas, mientras que será de mal pronóstico la exigencia de títulos altos de anticuerpos con una intradermorreacción negativa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

|                              |
|------------------------------|
| TESIS CON<br>FALLA DE ORIGEN |
|------------------------------|

Fava Netto (37) considera que el principal valor de la reacción de fijación del complemento reside en el hecho de permitir, a través de construir una curva serológica, - el seguimiento de la evolución de un paciente bajo tratamiento. Sin embargo, para construir esta curva serológica es necesario que se emplee una técnica rigurosa y reproducible en la titulación de los anticuerpos, como son las técnicas de Wadsworth y la de Maltaner y Maltaner.

Finalmente la reacción de fijación del complemento - puede permitir considerar que la cura de un paciente sea - clínica y biológica, cuando ella se negativiza por el tratamiento. Sin embargo este criterio de cura no es absoluto pueden presentarse recaídas de la enfermedad en casos raros en pacientes en quienes la reacción es negativa. Estos anticuerpos fijadores del complemento aparecen más tarde en el curso de la enfermedad y persisten por un largo período, aún después de la cura clínica. En efecto, frecuentemente una - reacción de fijación del complemento no se llega a negativizar, principalmente en los casos crónicos, permaneciendo positiva con títulos inferiores a 5, por las técnicas de - Wadsworth o la de Maltaner y Maltaner, a lo que han llamado Fava Netto y colaboradores (37) "cicatriz serológica". En - estos casos, en algunas ocasiones, el título de anticuerpos aumenta después de episodios de faringoamigdalitis.

En las formas diseminadas agudas, los títulos caen - rápidamente con el tratamiento, mientras que en las formas crónicas, descienden lentamente y en ocasiones persisten a - títulos menores de 5 (89).

Ha sido recomendado que el tratamiento se continúe, - mientras los títulos de anticuerpos sean más altos de 1:10. Se ha observado recaídas serológicas no acompañadas por - signos clínicos.

En un 20 a 25% de los pacientes la reacción resulta negativa. Existen reacciones cruzadas con antígenos de - Blastomyces dermatitidis, Sporothrix schenckii, Cryptococcus neoformans e Histoplasma capsulatum. No se ha observado que exista reacción cruzada con la coccidioidina.

Otro uso de la reacción de fijación del complemento ha sido para demostrar la existencia de diferencias entre - distintas cepas de Paracoccidioides brasiliensis, en cuanto a la capacidad para liberar un mismo antígeno existente.

#### REACCION DE PRECIPITACION EN TUBO CAPILAR:

Esta reacción fue utilizada por primera vez en la - paracoccidioidomicosis por Fava Netto en 1955 (37). Los anti - cuerpos responsables de esta reacción aparecen más precozmen - te que los de la reacción de fijación del complemento, apare - ciendo durante los primeros 30 días de iniciada la enfermedad. Siendo también los primeros en desaparecer después de un - tratamiento adecuado, pero al mismo tiempo los primeros que vuelven a elevarse en los casos de recaídas de la enfermedad.

Para muchos investigadores, entre ellos Fava Netto, el principal valor de esta reacción, radica en que es un - índice de actividad de la enfermedad en los casos en que es positiva. No debiéndose interrumpir el tratamiento cuando - esta reacción es positiva. Sin embargo, existen pacientes -

con la enfermedad en actividad y la reacción de precipitación es negativa.

Los anticuerpos determinados por esta reacción no corresponden a los que determina la reacción de fijación de complemento ni a los de la reacción de precipitación en gel de agar. Además de que el antígeno utilizado en la reacción de precipitación en tubos no es adecuado para la reacción de precipitación en gel de agar, debido a que no difunde adecuadamente. Para Fava Netto y otros investigadores, el anticuerpo responsable de la reacción de precipitación en tubos corresponde a una IgM, mientras que para Correa y Giraldo (30), este anticuerpo corresponde a una IgG.

#### REACCION DE INMUNODIFUSION EN GEL DE AGAR:

Este tipo de reacción fue utilizada inicialmente por Lacaz y colaboradores, demostrando que se formaban una o más bandas de precipitación, lo que indicaba complejidad antigénica del *Paracoccidioides brasiliensis*, además de que existía cierta correlación con los resultados obtenidos por la reacción de fijación del complemento, pero no con los de la reacción de precipitación en tubos. Sin embargo, fue Restrepo quien la introdujo en la rutina diagnóstica.

Esta prueba de Inmunodifusión en gel de agar es positiva casi únicamente en pacientes con paracoccidioidomycosis, pero también existen reacciones cruzadas, principalmente en pacientes con histoplasmosis; sin embargo, el -

porcentaje es más bajo que el que se presenta con la reacción de fijación del complemento. Una desventaja de esta reacción es que tiene moderada sensibilidad. Puede convertirse en una prueba específica cuando se realiza siguiendo el esquema de los siete hoyos; además por su sencillez y economía es una prueba que tiene un lugar garantizado en la inmunología de la paracoccidioidomicosis y en los aspectos diagnósticos.

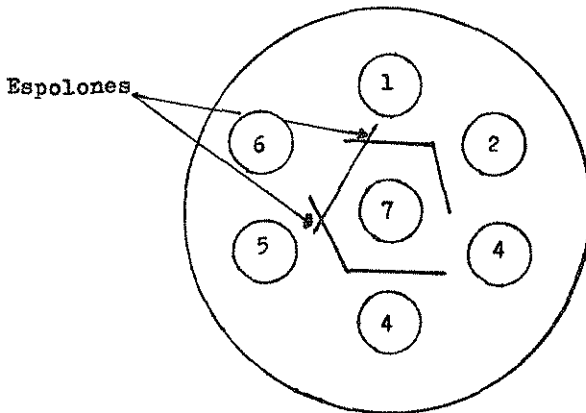
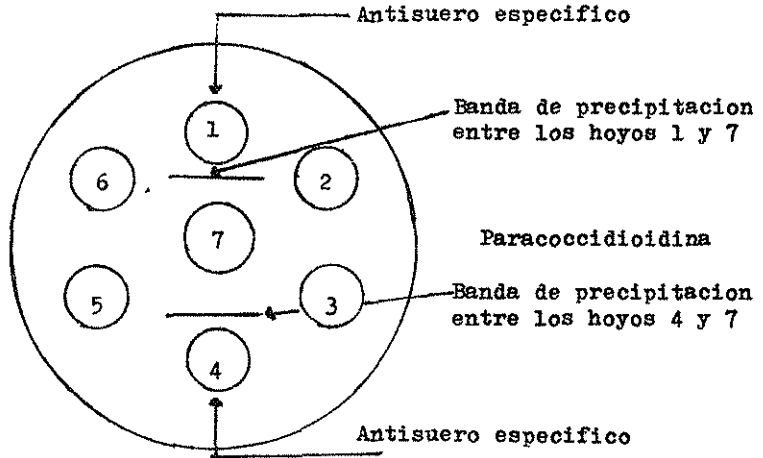
Decimos que la prueba tiene un lugar en el estudio de la inmunología de la enfermedad, porque también ha sido utilizada con la finalidad de conocer la composición antigénica del *Paracoccidioides brasiliensis*. Ya desde la publicación inicial de Lacaz, se demostró la existencia de diferentes componentes antigénicos. Posteriormente Restrepo, comparando varias cepas del *Paracoccidioides brasiliensis* entre sí, tanto en la fase levaduriforme como en la miceliar encontró que las diferentes cepas liberan antígenos diferentes, principalmente en la fase levaduriforme, mientras que la fase miceliar es más homogénea para las diferentes cepas.

La prueba de la inmunodifusión siguiendo el esquema de los siete hoyos se realiza de la siguiente manera (38):

Los hoyos 1 y 4 se llenan con suero proveniente de pacientes con paracoccidioidomicosis, por lo que siempre darán, al menos una banda de precipitación. Los hoyos 2, 3, 5 y 6 se llenan con los sueros sospechosos y el hoyo 7 con el antígeno (paracoccidioidina). En caso de que los sueros colocados en los hoyos 2, 3, 5, 6 presenten anticuerpos contra la paracoccidioidina, darán una banda de precipitación que se identificará con la observada en los hoyos 1 y 7 o 4 y 7.



## REACCION DE INMUNODIFUSION EN GEL



Banda de precipitación situada entre los hoyos 2 y 7 que se identifica con la de los hoyos 1 y 7. Igual ocurre con la situada entre el hoyo 5 y 7 que se identifica con la que se observa entre los hoyos 4 y 7. Estas bandas son específicas.

La banda situada entre los hoyos 6 y 7 muestra espolones con las bandas de ambos lados, lo

que indica que aunque positiva, pertenece a otro sistema antígeno-anticuerpo, diferente de la paracoccidioidomicosis.

En el caso de que la banda formada entre los hoyos - 2,3,5,6 con el hoyo 7 es diferente a la que se forma entre los hoyos 1 y 7 o 4 y 7, ésta corresponderá a otro sistema antígeno-anticuerpo, indicando que los anticuerpos presentes en estos sueros no corresponden a los encontrados en los pacientes con paracoccidioidomicosis y que posiblemente corresponden a los de otras micosis.

REACCION DE INMUNOELECTROFORESIS:

Yarzabal (131,132) es quien más ha estudiado esta - reacción; encontró que se originan 20 arcos de precipitación a los que ha designado con las primeras 20 letras del abecedario, comenzó desde el cátodo. Cada uno de estos arcos aparece con frecuencia variable en el suero de los pacientes - con paracoccidioidomicosis, sin embargo confirmando una vez más la existencia de la presencia de antígenos comunes entre los diferentes hongos patógenos, estos mismos arcos de precipitación con excepción de algunos que mencionaré adelante, se pueden presentar en el suero de pacientes con otras micosis sistémicas. Yarzabal (130) también encontró que los arcos de precipitación formados en el extremo catódico, solo se - realizan frente al antígeno homólogo y uno de ellos al que - ha denominado con la letra E, aparece en todos los casos - positivos de paracoccidioidomicosis, siendo negativo en el - suero de pacientes con otras micosis, frente a la paraco--ccidioidina, lo que le confiere gran valor diagnóstico. Este arco designado con la letra E por Yarzabal, corresponde al - que Restrepo ha designado con la letra A en su sistema y al -

número "I" de la clasificación de Conti Díaz(26). Otros - arcos aparentemente específicos son los arcos "C" y "D", pero su frecuencia de aparición es notablemente inferior.

Un antígeno específico con actividad de fosfatasa alcalina, aislado de los extractos solubles del *Paracoccidioides brasiliensis*, es el responsable de la formación del arco de precipitación "E" (I32).

El valor de esta prueba utilizada en forma rutinaria se ve limitado por ser laboriosa en su realización.

#### REACCIÓN DE INMUNOELECTROSMOFORESIS-INMUNODIFUSION:

Conti Díaz y colaboradores (26) han desarrollado - esta técnica para la demostración de anticuerpos específicos en los pacientes con paracoccidioidomicosis. Usando la técnica de inmunolectrosmoforesis, hacen reaccionar las - inmunoglobulinas del suero de pacientes con las fracciones antigénicas del *Paracoccidioides brasiliensis*, migrando - hacia el polo positivo; posteriormente estos sueros que han sufrido electroforesis son colocados en el lado anódico y en el caso de existir anticuerpos específicos, se formarán bandas de precipitación en este sector a través de una difusión simple. Sin embargo, también su utilidad en la práctica se ve limitada por su complejidad para su realización.

#### REACCIÓN DE INMUNOFLUORESCENCIA:

Una reacción de inmunofluorescencia directa, utilizada con finalidad diagnóstica, a través de demostrar el --

Paracoccidioides brasiliensis en diferentes tipos de materiales clínicos, incluyendo expectoración y cortes de parafina de tejidos fijados en formol y para la identificación de cultivos, asume un valor extraordinario. A través de esta reacción sería posible superar la dificultad de no encontrar el Paracoccidioides brasiliensis por el examen directo o por el estudio histopatológico. Sin embargo esta reacción también presenta sus limitaciones como son las siguientes; es un procedimiento laborioso en su realización, ya que se requiere la formación de un anticuerpo anti-Paracoccidioides brasiliensis específico y marcado con isotiocianato de fluoresceína. La dificultad en este caso, reside en la obtención de suero específico, o sea que sólo contenga anticuerpos anti-Paracoccidioides brasiliensis. Es conocido que los sueros hiperinmunes obtenidos de animales o los sueros de los pacientes de paracoccidioidomicosis, presentan anticuerpos que reaccionan con fracciones antigénicas comunes entre este hongo y otros hongos productores de micosis sistémicas.

Kaplan(61), quien es el que más ha estudiado esta reacción, ha encontrado que existen diferencias en la extensión y grado de reactividad cruzada, entre los anticuerpos anti-Paracoccidioides brasiliensis producidos en el conejo a través de la inoculación con dos cepas diferentes. Así, uno de los anticuerpos anti-Paracoccidioides brasiliensis presentó reacción cruzada más importante contra las levaduras de Histoplasma capsulatum y su variedad Duboisii, así como con el Blastomyces dermatitidis. En cambio, el otro anticuerpo producido por la otra cepa del Paracoccidioides brasiliensis reaccionó en forma cruzada contra las levaduras del Sporothrix en forma importante y en forma débil contra las levaduras del Histoplasma capsulatum y su variedad Duboisii. Estos resulta-

dos muestran que las diferentes cepas de Paracoccidioides - brasiliensis presentan una relación antigénica con otros - hongos patógenos no uniforme, o sea, que algunos se encuentran más relacionados con unos hongos, mientras que otros, su relación con estos es menor.

Kaplan(6I) también ha encontrado que la intensidad de la reacción de inmunofluorescencia varía con el estado de desarrollo del hongo; las gemas pequeñas son teñidas - más fuertemente que la célula madre, mientras que las gemas grandes, independientemente de que sea una o múltiples, son teñidas con la misma intensidad que la célula madre.

Para evitar la presencia de reacciones cruzadas se - pueden obtener sueros específicos a través de la absorción de los sueros de los pacientes con antígenos de otros hongos

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Las lesiones cutaneas de la paracoccidioidomicosis deben diferenciarse de las de la lupus vulgar, blastomicosis norteamericana, coccidioidomicosis, sífilis tardia, carcinoma espinoelular. Las lesiones de las mucosas habra que diferenciar de lesiones de leishmaniasis mucocutánea, rinoscleroma, sífilis tardia, carcinoma epidermoide, actinomicosis cervicofacial y con un gran número de enfermedades ulcerativas y bubulosas de la boca. La paracoccidioidomicosis ganglionar se - puede confundir con linfomas, tuberculosis ganglionar. Las - lesiones pulmonares pueden simular tuberculosis, neoplasias, histoplasmosis y coccidioidomicosis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T R A T A M I E N T O

Antes de 1940, realizar el diagnóstico de paracoccidiodomicosis era esencialmente un ejercicio académico. Medicamentos como los yoduros, compuestos de oro, azul de metileno y arsenicales, tuvieron únicamente utilidad temporal, si es que alguna (1). Las vacunas fueron introducidas por Almeida, pero no mostraron efectividad.

Este panorama sombrío fue modificado dramáticamente en 1940 por Ribeiro, al demostrar el valor de las sulfonamidas en el tratamiento de la enfermedad, utilizando la sulfadiazina con buenos resultados (1,32,87). Más tarde Padilha Goncalves (87) usó la sulfametoxipiridazina y Noemi el sulfisoxazol.

En 1964 fue ensayada, por numerosos autores, una nueva sulfonamida derivada de la sulfametoxipiridazina (4-sulfanilamido-5, 6-dimetoxipiridazina) conocida como Fanasil, siendo la ventaja de este medicamento que es administrado en una sola dosis, cada semana, por vía oral, intramuscular o intravenosa; sin embargo los resultados fueron pobres (87).

González Ochoa reportó que las sulfonas tenían utilidad en el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, Padilha Goncalves, entre otros han observado que la sulfonilamida y las sulfonas no presentan utilidad.

El optimismo inicial en las sulfonamidas, empezó a declinar a través de los años, al observar recaídas y resistencias al tratamiento. Sampaio (32) en una revisión de 338 pacientes tratados entre 1948 y 1958, encontró que 43% murieron por la enfermedad y la mayoría de los sobrevivientes -

todavía presentaban actividad. Restrepo observó resistencia a las sulfonamidas en 6 de 16 pacientes tratados.

Las sulfonamidas son drogas fungistáticas y deben ser administradas por un periodo de tiempo indefinido. A pesar de las recaídas y resistencias al tratamiento, las sulfonamidas son los agentes quimioterapéuticos que se usan con mayor frecuencia, debido a su toxicidad relativamente escasa, a su bajo costo y a su buena absorción gastrointestinal que permite el tratamiento de pacientes ambulatorios, estando indicadas en las formas diseminadas crónicas y las formas pulmonares. Los pacientes que responden al tratamiento, generalmente lo hacen con lentitud.

Se recomienda iniciar el tratamiento con sulfas de rápida eliminación como la sulfadiazina ( de 4 a 6 gr al día) o el sulfisoxazol ( de 6 a 8 gr al día ), y una vez controlada la enfermedad, cambiar a sulfonamidas de eliminación lenta como la sulfadimetoxina ( de 0.5 a 1 gr al día), existiendo la discusión de cuanto tiempo después de la cura clínica y radiológica, debe ser continuado el tratamiento. No existe un criterio universalmente aceptado, para Negroni (87) la duración del tratamiento con las sulfonamidas no debe ser menor de dos años, especialmente si los títulos de la reacción de fijación del complemento permanecen mayores de 1:10 ó si la prueba de precipitación son positivas. Para Martins Castro (77), se considera un caso "curado" cuando los signos clínicos y radiológicos de enfermedad activa han desaparecido y un mínimo de cuatro pruebas serológicas ( fijación del complemento y precipi--

tación) negativas tomadas en intervalos de 6 meses cada una son reportados. "Después de esto, el paciente debe continuar el tratamiento por lo menos dos años más. El ha obtenido buenos resultados utilizando sulfonamidas de eliminación ultralenta para terapia de mantenimiento, a la dosis de 1 a 4 gr por semana. Padilha Goncalves (93,95) ha pensado que si estos pacientes presentan una deficiencia inmunológica, tal como ha sido demostrado, entonces el tratamiento tendría que ser muy prolongado, quizás toda la vida, como ocurre en la lepra lepromatosa.

Se encuentran cepas resistentes a las sulfonamidas. - En estudios de resistencia Ferreira Lopes y Armond (87) observaron un efecto benéfico cuando el 2,4-diamino-5-pyrimidina (trimetoprim) fue usado en combinación con el "Fanasil", el cual potencia a las sulfonamidas. Sin embargo el Trimetoprim usado solo, no tiene efecto en el tratamiento de la paracoccidiodomicosis.

Más tarde ha sido usada la combinación trimetoprim 80mg y sulfametoxazol 400 mg, recomendándose a la dosis de cuatro tabletas al día como dosis de ataque y dos tabletas - al día como dosis de mantenimiento. La experiencia de Negroni (87) en Argentina con este esquema de tratamiento ha sido - satisfactoria, siendo una de las limitaciones el precio.

Las sulfonamidas tienen baja toxicidad y son bien - toleradas. La mayor parte de reacciones adversas a las sulfonamidas no dependen de toxicidad directa sino de hipersensibilidad adquirida, estas reacciones adversas se pueden observar aproximadamente en 6% de los pacientes que toman el producto. La mayor parte de reacciones como: dermatitis, leucopenia, -



anemia hemolítica y fiebre medicamentosa, pueden relacionarse con alergia al producto. Las lesiones renales pueden depender de la precipitación de las sulfonamidas y sus derivados en las vías urinarias, pero cierta lesión renal se ha atribuido a efecto tóxico directo sobre los túbulos, siendo esto último muy raro. Se han descrito muchas otras reacciones tóxicas o de hipersensibilidad, incluyendo lesión hepática, neuritis periférica y un proceso parecido a la periarteritis nodosa, así como farmacodermias graves como el síndrome de Stevens Jonhson y el síndrome de necrolisis epidérmica tóxica, éstas últimas de presentación sobre todo con sulfonamidas de eliminación lenta.

Martins Castro (77), en su experiencia, no ha encontrado diferencias en el empleo de sulfonamidas de eliminación lenta, en cuanto a resultados, pero prefiere evitar el uso de la sulfametoxipiridazina debido a que presenta más riesgo de producir síndrome de Stevens Jonhson.

Han sido usados otros medicamentos, aparte de las sulfonamidas, como el 2-hidroxi-stilbamidina. Este medicamento parece ser menos tóxico que la anfotericina B y es administrado en una solución de dextrosa al 5% en dosis diarias de 225 miligramos, reportándose como dosis total suficiente para la curación ocho gramos. La mayoría del medicamento se deposita en el hígado y riñón. Durante el tratamiento, tanto la solución como el paciente deben estar alejados de la luz solar. Sin embargo su utilidad en el tratamiento de la paracoccidiodomicosis, no ha sido satisfactoria según refiere Padilha Goncalves.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La Saramicetina fue usada por Ferreira López y - Furtado en 7 pacientes, encontrando buenos resultados en cuatro y pobres en tres, el medicamento es administrado - por vía subcutánea cada seis horas por un período de seis semanas. El medicamento no ha sido muy utilizado, por sus resultados pobres y los inconvenientes de su administración. El Pymaricin es un antibiótico que actúa sobre la respira- - ción endógena del hongo, fue usada por Furtado con malos resultados.

La 5-fluorocitosina también se ha usado en el tratamiento de esta micosis, pero sin éxito.

Un medicamento que ha venido a salvar muchas vidas pero también que ha causado pérdidas, sobre todo por su mal uso, es la Anfotericina B. Este es el medicamento más amplia- mente usado en el tratamiento de las micosis sistémicas (22). Fue introducido en el tratamiento de la paracoccidioidomicro- sis en 1958 por Lacaz y Sampaio (1,31,32), mejorando nueva- mente el pronóstico de la enfermedad, que había sido de nueva cuenta sombrío, por los reportes de recaídas y resistencias a las sulfonamidas.

La concentración inhibitoria mínima "in vitro" obser- vada por Lacaz y colaboradores (81) para el Paracoccidioides brasiliensis varía de 0.06 a 0.243 microgramos por milímetro, dependiendo de la cepa. Este medicamento es esencialmente - fungistático pero a concentraciones 4 a 10 veces más grandes que las de la concentración inhibitoria mínima, es fungicida. La Anfotericina B es un antibiótico producido por un actino- miceto del suelo, el Streptomyces nodosus y cuyo mecanismo de acción es el siguiente; el medicamento se une a un esteroide de

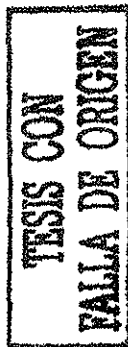
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

la pared, lo cual altera la permeabilidad de la misma, permitiendo la pérdida de iones de potasio y otros componentes celulares. En el ratón esta propiedad se ha considerado - como la responsable de la acción lítica sobre los eritrocitos. Drouhet y otros investigadores han observado que además el medicamento estimula la respiración endógena del hongo, - lo cual da lugar a que se consuman rápidamente las reservas de carbohidratos.

El medicamento solo puede ser administrado por vía - endovenosa, requiriendo cuidados estrictos para la elaboración y administración de la solución, debiendo ser administrada lentamente ( en un lapso de 6 a 8 horas) y protegida - de la luz solar (14,87). Con la administración intravenosa, el medicamento es tomado rápidamente por algunos tejidos y liberado lentamente; en el plasma se encuentra ligado a una B-lipoproteína disminuyendo su difusión extravascular. Las concentraciones alcanzadas en el líquido espinal son muy - bajas, aumentando cuando las proteínas se encuentran también aumentadas (87).

Administrada oralmente el medicamento carece de efec-  
tividad, tal como lo ha demostrado Sampaio, quien trató a -  
10 pacientes, fracasando en todos, a pesar de usar dosis más  
altas que las recomendadas por vía intravenosa.

La anfotericina B es más efectiva que las sulfonamidas y más rápida la respuesta al tratamiento. Sin embargo, -  
su uso se ve limitado por su grave toxicidad, especialmente  
la nefrotoxicidad y porque produce síntomas y efectos sisté-  
micos adversos, reservándose su uso para aquellos pacientes;  
que son alérgicos a las sulfonamidas, quienes fallan a res-

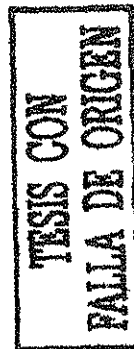


ponder a ellas, los que presentan recaídas, o para los pacientes con enfermedad grave(2,24,34,125).

El uso del medicamento produce efectos colaterales inmediatos como fiebre, escalosfríos , náuseas, vómitos, dolores musculares, los cuales son controlados con una buena técnica en la administración del medicamento y con el uso de analgésicos, antihistamínicos y en casos más severos con hidrocortisona añadida a la solución a la dosis de - 100 mg.

Más importantes son los efectos colaterales tardíos especialmente la nefrotoxicidad. La lesión renal producida por el medicamento puede llegar a ser irreversible, sobre todo cuando se han usado dosis totales altas; sin embargo, parece existir algún componente individual en esta acción nefrotóxica del medicamento, como lo demuestran los reportes de Guedes (54) de pacientes que murieron con dosis totales del medicamento de 8.5 gr, mientras que dos pacientes - que recibieron 30 y 28 gr respectivamente, todavía sobreviven, pero con cierto daño renal. La nefrotoxicidad del medicamento es debida a vasoconstricción renal y al efecto - directo sobre los túbulos. Las manifestaciones renales se evidencian por aumento de la urea y creatinina, así como hipostenuria; éstas generalmente desaparecen una vez terminado el tratamiento y no contraindican la repetición del mismo. Se ha demostrado que la administración de alcalinos puede ayudar a disminuir el daño renal, mientras que el uso de manitol para dicho propósito es puesto en duda.

En los pacientes con daño renal irreversible producido por el medicamento, los hallazgos histopatológicos -



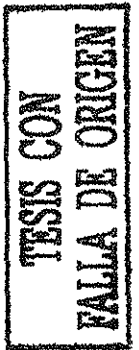
encontrados son; hialinización glomerular, fibrosis intersticial y tubular, degeneración tubular e hinchamiento de las células endoteliales con un infiltrado linfocítico. Los estudios de inmunofluorescencia directa han sido negativos, lo que demuestra que dichas alteraciones son debidas al efecto tóxico del medicamento, sin intervención de inmunocomplejos (54).

Otros efectos colaterales tardíos son anemia, hipopotasemia y cambios electrocardiográficos, e hipomagnesemia. La anemia puede estar relacionada al efecto tóxico en la médula ósea, a hemólisis ó puede ser secundaria a la urémia .

La hipopotasemia es atribuida a las alteraciones renales a nivel de los túbulos. Las alteraciones electrocardiográficas en las ondas T y U fueron descritas desde 1960 y atribuidas a la hipopotasemia (54).

Además de las reacciones tóxicas directas, existen reacciones de hipersensibilidad como son; anafilaxia, trombocitopenia y convulsiones.

Como dosis parciales se recomienda de 0.25mg a 1 mg por Kg de peso corporal al día o cada tercer día sin sobrepasar los 50 mg diarios. Iniciando con las dosis mas bajas e incrementando de acuerdo a la tolerancia y la respuesta. La dosis total recomendada varía, Martins Castro (77) recomienda dosis totales de 30 a 50 mg x Kg de peso, dependiendo de la gravedad de la enfermedad ( la dosis total es el resultado de la suma de las dosis utilizadas durante todo el tratamiento, esto es, para un paciente que pesa 50 Kg, la dosis total puede ser de 1.5 gr a 2.5 gr).

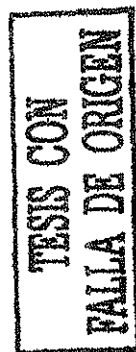


Para Borelli (14) la dosis correcta es la cantidad mínima del medicamento que produce el efecto máximo y no encuentra razón para hablar de dosis totales y de "ciclos".

La administración simultánea de anfotericina B y sulfonamidas no parece aumentar la acción de ninguno de los medicamentos, sin embargo, algunos autores recomiendan usar la anfotericina B seguida por sulfonamidas.

El Miconazol ha sido usado en diferentes lugares, con buenos resultados cuando el tratamiento se ha prolongado, en cambio con tratamientos cortos, la frecuencia de recaídas es alta (125). La concentración inhibitoria mínima del medicamento para el *Paracoccidioides brasiliensis*, puede ser sobrepasada 7,500 veces por los niveles máximos obtenidos mediante el tratamiento endovenoso. Sin embargo su absorción por la vía oral es variable, alcanzándose concentraciones de solo el 25% de las obtenidas con una dosis endovenosa, semejante. Entre los efectos colaterales reportados están: la disminución del sodio sérico, la disminución del hematocrito, dermatitis, prurito y flebitis, todos reversibles al suspender la terapia. Sin embargo, el tratamiento de la paracoccidioidomicosis con el Miconazol no ha dado los resultados esperados (125).

El Ketoconazol es el medicamento más recientemente utilizado en el tratamiento. Este es un derivado imidazólico sintetizado por farmacéutica Jansen en Bélgica, que presenta una excelente absorción por la vía oral (mejor que la de otros derivados del imidazol) y con una excelente actividad antimicótica "in vitro", parecida más o menos a la del Miconazol (31,32). El mecanismo de acción del Ketoconazol -



es inhibiendo la síntesis de ergosterol. Esta inhibición puede ser atribuida probablemente a la interferencia con una de las reacciones necesarias para la remoción del grupo I4-metil del lanosterol, la acumulación de este lanosterol en la pared puede dar lugar a cambios en la permeabilidad de la misma.

Negróni (85) ha llevado a cabo estudios "in vitro" acerca de las alteraciones morfológicas producidas por el Ketoconazol sobre la fase levaduriforme del *Paracoccidioides brasiliensis*, encontrando lisis y retracción de los elementos levaduriformes, así como tendencia a formar filamentos cortos. En el estudio con microscopio electrónico se encontró necrosis y desorganización de los organelos e inclusiones lipídicas, así como otras alteraciones. Debido a que estas alteraciones son semejantes a las producidas por el Miconazol sobre la *Cándida*, es probable que el mecanismo de acción del Ketoconazol sobre el *Paracoccidioides brasiliensis* sea semejante al del Miconazol sobre la *Cándida*: inhibiendo a la citocromo C peroxidasa y con aumento de la catalasa, en dosis mayores, tanto la citocromo C peroxidasa como la catalasa son inhibidas, pero la Nadh oxidasa permanece activa, todo lo anterior conduce a la acumulación de peróxidos tóxicos para la célula.

La acción terapéutica del Ketoconazol es comparable a la de la Anfotericina B. De la experiencia obtenida por los investigadores trabajando con series grandes de pacientes, hacen al Ketoconazol, el medicamento de elección en el tratamiento de la paracoccidioidomicosis, por varias razones: fácil administración, excelente tolerancia, acción terapéuti-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

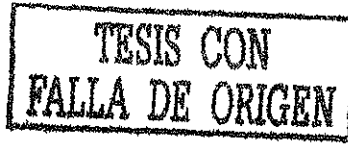
103

ca comparable a la Anfotericina B, además de que es efectiva en pacientes resistentes a las sulfonamidas y/o en aquellos que ya han sido tratados con Anfotericina B (31, 32).

Sin embargo también presenta limitaciones, como son principalmente su alto costo y teniendo en cuenta que el tratamiento es prolongado, su realización se hace poco posible y que también se han reportado recaídas al suspender el medicamento. Todavía no se ha determinado cual es el tiempo necesario para lograr la curación, ni cuales son las dosis diarias que deben ser administradas. Cuce (32) recomienda iniciar con dosis de ataque de 400 mg diarios y continuar con 200 mg de sostén, encontrando que la mayoría de las lesiones mucocutáneas cicatrizan en un mes. Sin embargo como ha sido apuntado anteriormente, existen recaídas al suspender el tratamiento y no se conoce el tiempo necesario para alcanzar la curación, por lo que se recomienda realizar las pruebas serológicas antes mencionadas, para decidir esta cuestión. Si en verdad el postulado de Padilha Goncalves es cierto, en relación de que estos pacientes presentan una deficiencia inmunológica específica adquirida, entonces el tratamiento tendría que ser muy prolongado, quizás toda la vida, al igual que ocurre con los pacientes con lepra lepromatosa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





### 3.- MATERIAL Y METODOS

Este estudio comprende:

1). Estudio prospectivo de los pacientes con paracoccidioomicosis, que consultaron en el servicio de Dermatología del Hospital General de México, de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, en el periodo comprendido de marzo de 1981 a febrero de 1983.

II). Una revisión de la literatura Mexicana en relación con los casos de paracoccidioomicosis publicados.

I y II). De la población de estudio se obtuvieron los siguientes datos;

Identificación.

Sexo.

Edad.

Ocupación.

Lugar de origen, residencia y/o inicio de síntomas.

Manifestaciones iniciales.

Topografía de la dermatosis.

Morfología de la dermatosis.

Compromiso de diferentes aparatos y sistemas.

Tiempo transcurrido entre las primeras manifestaciones y el diagnóstico definitivo.

Diagnósticos previos.

Exámenes complementarios para el diagnóstico final.

Enfermedades asociadas.

Tratamiento empleado.

4.- RESULTADOS

I y II). Se estudió un total de 20 casos en los que se demostró el diagnóstico de paracoccidiodomicosis - por medio del examen directo y/o cultivo y/o biopsia. - De los cuales 3 casos se observaron en el Servicio de - Dermatología del Hospital General de México de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, en el periodo de tiempo de 1981-1983, mientras que los 17 casos restantes - fueron obtenidos de los reportes existentes en la literatura nacional. A continuación se presentará los 3 casos clínicos observados y una serie de cuadros y tablas que resumen los datos de todos los pacientes estudiados.

ESTUDIO PROSPECTIVO DE 3 PACIENTES VISTOS EN LOS  
AÑOS DE 1981 .. 1982

CASO No. 1.

M.M.E., masculino de 55 años de edad, campesino, originario de Comitán, Chiapas y residente en Tuzantán, Chiapas.

ESTUDIO DERMATOLOGICO

TOPOGRAFIA; Dermatitis diseminada a cabeza y tronco. De cabeza afecta la cara a nivel de la región temporofrontal izquierda, los párpados superior e inferior y el ojo del lado izquierdo, el dorso de nariz así como el ala nasal izquierda y ambas narinas. Del tronco afecta la cara posterior de hemitórax izquierdo y la región axilar del lado derecho.

MORFOLOGIA; En región temporofrontal presenta una lesión de aspecto atrófico cicatricial, color rosa, de 6 cm de diámetro, forma irregular cuyo borde presenta lesiones de aspecto vegetante, de diferente tamaño que ocupan todo su contorno. En dorso de nariz se encuentra una lesión de aspecto vegetante, bien limitada, eritematosa, de 2 cm de diámetro. Alrededor de la nariz existe una lesión ulcerada de 2 cm de diámetro, mal limitada, que invade parte de la mucosa nasal y cubierta por costras sanguíneas y con presencia de exudados. En párpado superior e inferior así como a nivel de la córnea se encuentran ulceraciones de 2-3 mm de diámetro aproximadamente. A nivel del hemitórax izquierdo presenta ulceración de 20 cm de largo por 5 cm de ancho, forma irregular, con límites netos, cubiertas por costras sanguíneas; en la axila derecha se observa -

ulceración de 4 cm de diámetro, bordes irregulares, con -  
cierta infiltración a planos profundos.

RESTO DE PIEL Y ANEXOS: Se palpa un ganglio supraclavicular,  
móvil, no doloroso, de aproximadamente 0.5 cm de diámetro,  
así como en ambas regiones inguinales con las mismas carac-  
terísticas.

EVOLUCION: Inicia su padecimiento hace 2 años y 8 meses, -  
cuando notó la aparición de un "jiote" en la espalda, el -  
cual creció y se ulceró llegando abarcar gran parte de la -  
misma. Al año de haber iniciado con esta lesión, nota un -  
"barro" en la región temporal izquierda, el cual creció rá-  
pidamente invadiendo el ojo del mismo lado, acompañándose de  
dolor y ardor en tales regiones, poco tiempo después aparece  
un "granito" a nivel del dorso de la nariz.

TERAPEUTICA ANTERIOR: Neomicina, penicilina y kanamicina, -  
sin especificar dosis ni lapsos.

#### ESTUDIO MEDICO GENERAL

ANTECEDENTES ; Proviene de medio rural con hábitos higiénico  
dietéticos deficientes, alcoholismo y tabaquismo positivo.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS: No refiere sintoma-  
tología pulmonar.

ORGANOS DE LOS SENTIDOS: Refiere disminución de la agudeza  
visual del ojo izquierdo, además de dolor, fotofobia.

SINTOMAS GENERALES: Pérdida de peso de aproximadamente 5 Kg,  
astenia, adinamia.

EXPLORACION FISICA: T.A. 120/80, FC; 80x', FR; 19x', Tempe-  
ratura 36.7°C, peso; 59 Kg. . Paciente adelgazado, mal con-  
formado por dermatosis antes descrita. No se observa compro-  
miso de mucosa oral ni del aparato respiratorio. Resto de la  
exploración sin datos patológicos aparentes.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

EXAMEN DIRECTO: Se encontraron abundantes levaduras multi-  
gemantes.

CULTIVO: No hubo desarrollo.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO: Se observaron levaduras uni y mul-  
tigemantes.

TELERADIOGRAFIA DE TORAX: En ambos campos pulmonares se -  
observan imagenes de tipo reticulonodular con algunas zonas  
cavitadas sobre ambas regiones apicales.

ESTUDIO INMUNOLOGICO: Se realizo a través de intradermorrea-  
cciones y de pruebas "in vitro" por medio de la inhibición  
de la migración de leucocitos para valorar la inmunidad ce-  
lular, la cual se encontró deprimida. Además se realizó -  
cuantificación de inmunoglobulinas; IgG, IgA, IgM, las cuales  
resultaron elevadas, principalmente la IgA.

BIOMETRIA HEMATICA: Leucocitosis de 11,000 con neutrofilia  
de 69% y eosinofilia del 11%, velocidad de sedimentación -  
globular 39 mm a la hora.

COPROPARASITOSCOPICOS: Numerosos huevecillos de uncinaria.  
Resto de exámenes de rutina dentro de límites normales.

TRATAMIENTO Y EVOLUCION: En base al examen directo positivo  
se inició tratamiento con Ketoconazol a la dosis de 200 mg  
al día, observándose mejoría de todas sus lesiones, excepto  
las oculares que persistieron y se agravaron, siendo necesari-  
o inicialmente la enucleación del globo ocular donde el -  
estudio histopatológico reportó; Endoftalmitis por Paraco-  
ccidioides brasiliensis y metaplasia escamosa del epitelio-

|                              |
|------------------------------|
| TESIS CON<br>FALLA DE ORIGEN |
|------------------------------|

conjuntival. Se agrega al tratamiento sulfametoxazol y trimetoprim 400 y 80 mg respectivamente, cuatro veces al día, - además del Ketoconazol a la dosis ya indicada; a pesar de estas medidas hubo la necesidad de realizar más tarde la - excenteración orbitaria, debido a la persistencia de abundantes levaduras multigermantes en dicha cavidad. Su evolución posterior fue satisfactoria desde todos los puntos de vista, realizándose teleradiografía de tórax de control la cual - mostró fibrosis diseminada a ambos campos pulmonares, de predominio apical, además se le colocó prótesis ocular, siendo dado de alta después de 9 meses de estancia hospitalaria - para su control por consulta externa de Dermatología con - sulfadimetoxina a la dosis de 500mg diarios, acudiendo a control en enero de 1982, en buenas condiciones generales y con exámenes directos negativos; desde entonces el paciente no ha regresado a control.



Fig. No. 1. Notese el compromiso ocular



Fig. No. 2. Lesión de espalda

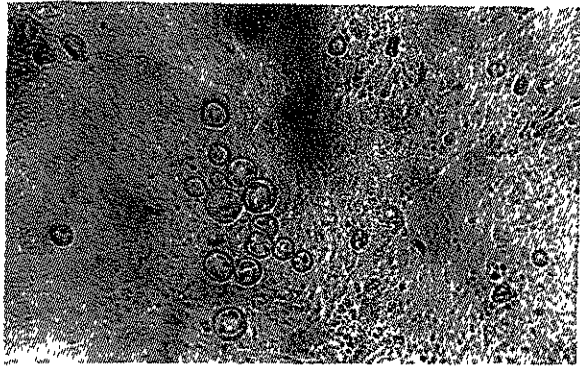


Fig. No. 3. Examen directo;  
Levaduras multigemantes

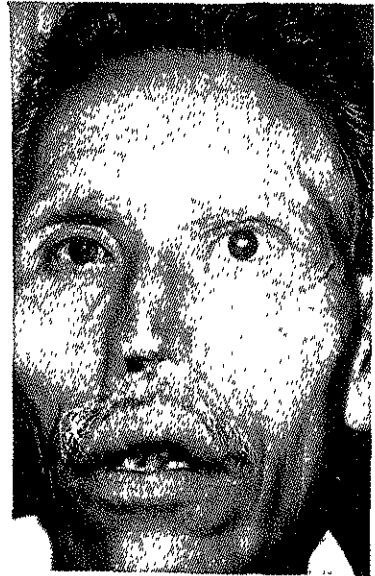


Fig. No. 4. Después del  
tratamiento

## CASO No. 2

A.M.A., masculino de 35 años de edad, campesino, originario de Huehuetán, Chiapas y residente en Tuzantán, Chiapas.

ESTUDIO DERMATOLOGICO

TOPOGRAFIA: Dermatitis diseminada a cabeza y cuello. De cabeza afecta la cara a nivel de mejilla derecha, el labio inferior así como la boca a nivel de la cara interna del carrillo derecho y las encías superior e inferior. De cuello afecta la cara anterior y laterales.

MORFOLOGIA: En mejilla derecha presenta un nódulo de 1.5 cm de diámetro, firme, bien limitado, adherido a planos profundos y de superficie eritematosa. A nivel del labio inferior y mucosa de carrillo derecho presenta lesiones ulceradas que infiltran las encías a nivel de los alvéolos dentarios, que impiden la abertura total de la boca. En cuello se observan dos lesiones fistulosas con un orificio de aproximadamente 0.5 cm de diámetro, bordes irregulares, rodeadas por un halo eritematoso y por donde dreña material amarillento y fétido, además en región submaxilar presenta tres cicatrices retráctiles de color rosa, de forma irregular, de aproximadamente un centímetro.

RESTO DE PIEL Y ANEXOS: Se palpan dos adenomegalias en región submaxilar, de aproximadamente 1 cm, duras, no dolorosas.

EVOLUCION: Inicia su padecimiento en marzo de 1980 al provocarse una herida cortante en la cara interna del carrillo derecho al morderse, la cual aumentó progresivamente -



de tamaño acompañándose de dolor. Pocos meses después notó la aparición de pequeñas "bolitas" eritematosas, dolorosas a nivel del cuello, las cuales fueron manipuladas por el paciente dejando salir un líquido serohemático. Por último seis meses antes de su ingreso, inicia con voz ronca y dificultad para abrir la boca.

TERAPEUTICA ANTERIOR: Fue manejado con isoniacida, ethambutol, rifampicina y estreptomina, durante 8 meses sin especificar las dosis.

#### ESTUDIO MEDICO GENERAL

ANTECEDENTES: Proviene de medio rural, con hábitos higienocodietéticos deficientes, tabaquismo y alcoholismo positivos. Padece oncosis a la edad de 15 años, recibiendo tratamiento con etilcarbamazina.

#### INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS:

Aparato respiratorio; refiere disnea de medianos esfuerzos desde hace 3 meses.

SINTOMAS GENERALES: Fiebre no cuantificada y pérdida progresiva de peso de aproximadamente 10 Kg en un año.

EXPLORACION FISICA: T.A. 110/70, FC; 96x', FR; 18x', Temperatura 36.6°C, peso; 44 Kg. Paciente pálido, adelgazado y - mal conformado por dermatosis anteriormente descrita. - Cardiopulmonar; presenta tiro intercostal bajo bilateral - así como hipoventilación generalizada.

#### EXAMENES COMPLEMENTARIOS

EXAMEN DIRECTO: Se realizó de las lesiones mucosas encontrándose abundantes levaduras con gemación múltiple.

CULTIVO: Resultó negativo al no haber desarrollo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO: Se tomó biopsia de mucosa del - labio inferior observándose levaduras uni y multigemantes.

TELERADIOGRAFIA DE TORAX: Se observan infiltrados apicales bilaterales y bandas de fibrosis.

TOMOGRAFIA DE LARINGE: Se observó calcificación del cartílagο cricoides, engrosamiento de las cuerdas vocales y de la pared lateral derecha de la tráquea a nivel del espacio sub-glótico.

COPROPARASITOSCOPICOS: Se encontraron abundantes huevecillos de uncinaria y tricocefalos.

BIOMETRIA HEMATICA: Velocidad de sedimentación globular acelerada; 40 mm a la hora, así como eosinofilia de 26%, resto de los exámenes de rutina dentro de límites normales.

TRATAMIENTO Y EVOLUCION: Una vez confirmado el diagnóstico de paracoccidioidomicosis por el examen directo, se inició tratamiento con Ketoconazol a la dosis de 200 mgs al día - así como prednisona 20 mg diarios, con la finalidad de disminuir la fibrosis resultante del tratamiento, la cual se fue disminuyendo paulatinamente hasta retirarla, continuando - con el Ketoconazol a la dosis ya mencionada hasta cumplir - 3 meses de tratamiento. Asimismo se trató la parasitosis intestinal con mebendazol 200 mg al día durante 3 días. Su evolución fue satisfactoria con cicatrización de sus lesiones, tomándose una placa de tórax de control a los 2 meses, la - cual reportó fibrosis pulmonar residual. Además fue manejado por el servicio de Otorrinolaringología, donde se le realizó despegamiento de las sinequias a nivel de la mucosa oral -

con lo cual la abertural bucal mejoró. El paciente fue -  
dado de alta por mejoría, con una estancia hospitalaria de  
3 meses y canalizado a la consulta externa de Dermatología  
para su control subsecuente, prescribiéndose sulfametoza  
zol y trimetoprim 400 y 80 mg respectivamente, 4 tabletas  
al día. El paciente no regresó a control, por lo que igno-  
ramos su evolución posterior.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CASO No. 3

M.M.H., masculino de 40 años de edad, campesino, originario y residente de Huixtla, Chiapas.

TOPOGRAFIA: Dermatitis diseminada a cabeza, cuello, tronco y extremidad inferior derecha. De cabeza afecta la región parietooccipital derecha, así como el ala nasal derecha, el labio superior y la mucosa oral a nivel del paladar duro y blando y encías superior e inferior. De cuello afecta la cara lateral derecha; de tronco afecta el hueco axilar izquierdo y de extremidad inferior derecha a nivel del muslo.

MORFOLOGIA: Constituida por 7 ulceraciones, la mayor de 5 x 7 cm y la menor de 1 x 1 cm de diámetro, de forma redondeada, con bordes elevados y netos, base indurada y cubiertas por costra melicericosanguíneas, además presenta cuatro nódulos de 1 cm de diámetro, firmes, color rojo oscuro y con escamas en la superficie; la piel de la cara que rodea a las ulceraciones se encuentra infiltrada y eritematosa.

RESTO DE PIEL Y ANEXOS: Presenta alopecia difusa de cejas y bigote, además se encuentran adenomegalías axilares e inguinales algunas de las cuales se encuentran ulceradas y fijas a planos profundos.

EVOLUCION: Refiere la aparición de una "bola" en la axila izquierda, un año antes de su ingreso, la cual se reventó dando salida a material purulento, quedando como una ulceración. Las lesiones de la cara se presentaron tres meses antes de la consulta, mencionando como antecedente haber recibido un traumatismo en dicho sitio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

TERAPEUTICA ANTERIOR: Antibióticos y antiinflamatorios no especificados.

ESTUDIO MEDICO GENERAL

ANTECEDENTES: Proviene de medio rural con hábitos higiénico-dietéticos deficientes, tabaquismo y alcoholismo positivo.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS:

Refiere disminución del calibre del chorro urinario desde hace tres meses, así como la dificultad para iniciar la micción desde hace un mes. No refiere sintomatología pulmonar.

SINTOMAS GENERALES: Pérdida de peso no cuantificada, astenia y adinamia.

EXAMEN FISICO: T.A. 120/80, FC; 75x', FR; 18x', Temperatura; 36.6°C, peso; 72 Kg. Paciente pálido, con facies dolorosa y deformada por dermatosis anteriormente descrita. Boca; con falta de varias piezas dentarias, además de lo ya mencionado. Cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen; se encuentra hepatomegalia a 6-6-6 sobre las líneas convencionales, de borde liso, no doloroso, así como esplenomegalia a 4 cm del reborde costal, consistencia firme y discretamente doloroso.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

EXAMEN DIRECTO: Se observaron levaduras multigemantes.

CULTIVO: Se sembró en gelosa chocolate resultando positivo a los dos meses.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO: Se encontraron levaduras con gemación múltiple.

TELERADIOGRAFIA DE TORAX: Mostró en ambos campos pulmonares imágenes de tipo reticulonodular.

ESTUDIO DE LA INMUNIDAD CELULAR: a través de intradermorreacciones y pruebas "in vitro" por medio de la inhibición de la

migración de leucocitos, encontrándose deprimida la misma.

MIELORADIOGRAFIA: Se observó adecuado paso del medio de -  
contraste hasta los niveles cervicales altos.

COPROPARASITOSCOPICOS: Abundantes huevecillos de uncinaria.

BIOMETRIA HEMATICA: Velocidad de sedimentación globular de  
29 mm a la hora y discreta eosinofilia del 6%.

UROCULTIVO: Hubo desarrollo de *Citrobacter freundii* más de  
100,000 colonias.

TRATAMIENTO Y EVOLUCION: En los primeros días de internamen-  
to el paciente presentó una evolución desfavorable, ya que -  
se agregó al cuadro anterior constipación, retención urina-  
ria y marcha espástica con debilidad de ambos miembros infe-  
riores; hasta este momento no se había logrado aislar el -  
*Paracoccidioides brasiliensis*, sin embargo debido al deterio-  
ro del paciente se decide iniciar tratamiento con Ketoconazol  
600 mgs diarios y sulfametoxazol 400mg y trimetoprim 80 mg  
( 2 tabletas cada 12 horas), además siendo valorado por el  
servicio de neurología quien agrega a su manejo prednisona -  
60 mg al día. Con la terapéutica anterior el paciente evolu-  
cionó satisfactoriamente, con recuperación del control de -  
esfínteres, la motilidad de extremidades así como la cicatri-  
zación de las lesiones cutáneas y mucosas. El paciente fue -  
dado de alta por mejoría con una estancia hospitalaria de 4 -  
meses y prescribiéndose sulfadimetoxina a la dosis de  
500mgs al día. El paciente acudió a control a los seis me-  
ses encontrándose en buen estado general, realizándose exa-  
men directo de esputo resultando negativo, así como placa de  
tórax de control la que mostró cierto grado de fibrosis pul-  
monar.



Fig. No. 5. Lesiones en labio superior y ala nasal - derecha

Fig. No. 6. Después del tratamiento

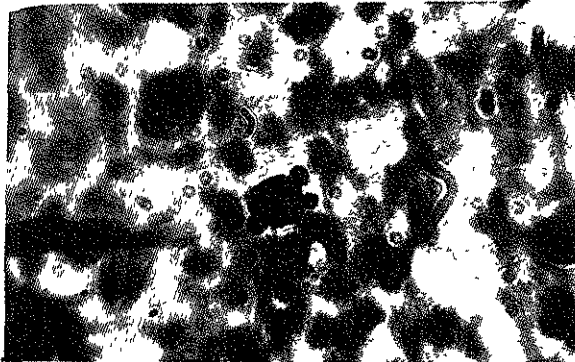


Fig. No. 7. Biopsia; se observa levadura multigemante

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## C U A D R O No. 1

CASOS REPORTADOS DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS  
EN LA REPUBLICA MEXICANA

| CASO | AUTOR                              | EDAD | SEXO      | OCUPACION                   |
|------|------------------------------------|------|-----------|-----------------------------|
| 1    | González<br>Ochoa, et al.<br>(51)  | 37   | Masculino | Agricultor<br>(Floricultor) |
| 2    | González<br>Ochoa, et al.<br>(50). | 20   | Masculino | Campeño                     |
| 3    | González<br>Ochoa, et al.<br>(57)  | 44   | Masculino | Campeño<br>(Floricultor)    |
| 4    | Latapi,<br>et al. (67)             | 48   | Masculino | Campeño                     |
| 5    | Latapi,<br>et al. (67)             | 63   | Masculino | Campeño                     |
| 6    | Medina (77)                        | 40   | Masculino | Agricultor                  |
| 7    | Medina (77)                        | 68   | Masculino | Empleado                    |
| 8    | Escalona, et<br>al. (34)           | 42   | Masculino | Campeño                     |
| 9    | Minor (80)                         | 50   | Masculino | Campeño                     |
| 10   | Ullman (128)                       | 39   | Masculino | Campeño                     |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## CONTINUACION .....

| CASO | AUTOR                  | EDAD | SEXO      | OCUPACION |
|------|------------------------|------|-----------|-----------|
| 11   | Díaz Mirón<br>( 32)    | 50   | Masculino | Campesino |
| 12   | Díaz Mirón<br>(33)     | *    | Masculino | Campesino |
| 13   | Cordero, et<br>al (28) | 36   | Masculino | Campesino |
| 14   | Cordero, et<br>al (28) | 57   | Masculino | Cañero    |
| 15   | Cordero, et<br>al (28) | 53   | Masculino | Campesino |
| 16   | Cordero, et<br>al (28) | 26   | Masculino | Campesino |
| 17   | Peniche et<br>al ( 99) | 51   | Masculino | Campesino |
| 18   | Hospital               | 55   | Masculino | Campesino |
| 19   | General                | 35   | Masculino | Campesino |
| 20   | de<br>México           | 40   | Masculino | Campesino |

\* No se especifica la edad

( FUENTE: Casos publicados en la literatura nacional y Archivos del servicio de Dermatología del - Hospital General de México de la S.S.A.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## T A B L A No. I

Número de casos reportados por década

| DECADA    | NUMERO DE CASOS |
|-----------|-----------------|
| 1950-1959 | 3               |
| 1960-1969 | 5               |
| 1970-1979 | 9               |
| TOTAL     | 17              |

(FUENTE: Casos publicados en la literatura nacional )

## T A B L A No. II

| EDADES EN AÑOS* | NUMERO DE CASOS |
|-----------------|-----------------|
| 11 - 20         | 1               |
| 21 - 30         | 1               |
| 31 - 40         | 6               |
| 41 - 50         | 5               |
| 51 - 60         | 4               |
| 61 - 70         | 2               |
| T O T A L       | 19              |

Representa la distribución por edades

\*En un caso no se especificó la edad

(FUENTE: Casos publicados en la literatura nacional y Archivos del Servicio de Dermatología del - Hospital General de México de la S.S.A.)

|   |
|---|
| <p style="text-align: center;"><b>TESIS CON<br/>FALLA DE ORIGEN</b></p> |
|---|

## T A B L A No. III

| LUGAR DE RESIDENCIA | NUMERO DE CASOS |
|---------------------|-----------------|
| Veracruz            | 12              |
| Chiapas             | 3               |
| San Luis Potosí     | 2               |
| Querétaro           | 1               |
| Michoacán           | 1               |
| Guerrero            | 1               |
| T O T A L           | 20              |

Distribución por lugares de residencia y número de casos por estado.

## T A B L A No. IV

## MANIFESTACIONES INICIALES

| SINTOMATOLOGIA | NUMERO DE CASOS |
|----------------|-----------------|
| Mucosas        | 10              |
| Pulmonar       | 7               |
| Cutánea        | 2               |
| Ganglionar     | 1               |
| T O T A L      | 20              |

(FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatología del Hospital General de México de la S.S.A. y casos publicados en la literatura nacional)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## T A B L A No. V

## COMPROMISO DE ORGANOS, APARATOS Y SISTEMAS

| SITIO        | NUMERO DE CASOS |
|--------------|-----------------|
| Fulmonar     | 20/20           |
| Cutánea      | 19/20           |
| Mucosas      | 17/20           |
| Ganglionar   | 14/20           |
| Otros sitios | 4/20            |

## T A B L A No. VI

## MANIFESTACIONES PULMONARES

| SINTOMA                     | NUMERO DE CASOS |
|-----------------------------|-----------------|
| Tos                         | 16/20           |
| Disnea                      | 9/20            |
| Expectoración<br>hemoptoica | 7/20            |
| Dolor toraxico              | 3/20            |

(FUENTE: Casos publicados en la literatura nacional y Archivos del Servicio de Dermatología del - Hospital General de México de la S.S.A.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## T A B L A No. VII

## COMPROMISO DE MUCOSAS

| MUCOSA   | NUMERO DE CASOS |
|----------|-----------------|
| Oral     | 16/20           |
| Faríngea | 10/20           |
| Laríngea | 8/20            |
| Nasal    | 6/20            |

## T A B L A No. VIII

Representa el tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico definitivo.

| A Ñ O S | NUMERO DE CASOS |
|---------|-----------------|
| 0 -1    | 8               |
| +1 -3   | 7               |
| +3 -5   | 1               |
| +5      | 4               |
| TOTAL   | 20              |

(Fuente: Casos publicados en la Literatura Nacional y Archivos del Servicio de Dermatología del Hospital General de México de la S.S.A.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## T A B L A No IX

| DIAGNOSTICOS          | PREVIOS         |
|-----------------------|-----------------|
| ENFERMEDAD            | NUMERO DE CASOS |
| Tuberculosis pulmonar | 5               |
| Carcinoma de mucosas  | 2               |

## T A B L A No. X

PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS PARA  
EL DIAGNOSTICO

| PROCEDIMIENTO  | NUMERO DE CASOS<br>POSITIVOS |
|----------------|------------------------------|
| EXAMEN DIRECTO | 15/20                        |
| CULTIVO        | 10/20                        |
| BIOPSIA        | 19/19*                       |

\*En un caso no se realizo biopsia.

(FUENTE: Casos publicados en la literatura nacional y Archivos del Servicio de Dermatología del - Hospital General de México de la S.S.A.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## T A B L A No. XI

## ALTERACIONES RADIOGRAFICAS

| IMAGEN                | NUMERO DE CASOS |
|-----------------------|-----------------|
| Micro y Macronodular  | 18/20           |
| Cavernas              | 5/20            |
| Engrosamiento pleural | 1/20            |

## T A B L A No. XII

## TERAPEUTICA EMPLEADA

| MEDICAMENTO                | NUMERO DE CASOS* |
|----------------------------|------------------|
| Sulfonamidas               | 11/18            |
| Anfotericina B             | 4/18             |
| Ketoconazol y sulfonamidas | 2/18             |
| Ketoconazol                | 1/18             |

\* Un caso fallecio a su ingreso y en otro no se reporto la terapeutica empleada.

(FUENTE: Casos publicados en la literatura nacional y Archivos del Servicio de Dermatología del - Hospital General de México de la S.S.A.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

COMENTARIOS

Con respecto a la frecuencia es importante subrayar - que la serie es pequeña, lo cual es debido, por un lado, a que no todos los pacientes diagnosticados son publicados y por otro, a que una buena parte de los pacientes con paraco - cididioidomicosis no son diagnosticados o son etiquetados - erróneamente con otros diagnósticos, lo cual se debe a la - falta de conocimiento de las micosis sistémicas por parte - del médico. A pesar de estos inconvenientes se observa que el número de casos publicados se ha incrementado a través - de los años; Sin embargo, estamos seguros que estos casos representan una parte probablemente muy pequeña del número real de casos que deben existir en la República Mexicana. Ver tabla No. 1 .

Todos los pacientes afectados fueron del sexo masculi - no, lo cual concuerda con casuísticas con mayor número de casos publicadas por diferentes autores sudamericanos, en donde el sexo masculino supera en forma marcada al femeni - no en el cual la incidencia del padecimiento es muy baja, lo que no es debido como en un tiempo se pensó, a que el - hombre se encuentra más expuesto a la infección, sino mas bien a una mayor resistencia del sexo femenino a la enfer - medad debido a factores hormonales y a otros factores des - conocidos(82).

La edad más afectada resultó ser entre la 3 y 4 década de la vida, siendo el paciente más joven de 20 años y el - más viejo de 68 años, con una edad promedio de 44 años, - datos similares a los reportados en otros estudios (64). - Importante es señalar que no se registró ningún caso en -



niños, los cuales se ven afectados por la enfermedad muy - poco frecuentemente como lo señala el hecho, de que solo 5 - casos en niños habían sido reportados en Venezuela hasta - 1966. Ver tabla no. II.

La ocupación en todos los pacientes implicó un contacto íntimo y prolongado con la naturaleza, donde se supone - que existe el hongo y el cual ganaría acceso al organismo - a través de la vía respiratoria. Este contacto íntimo con - la naturaleza parece ser un requisito para contraer la infe - cción, dependiendo de otros factores que se desarrolle o no la enfermedad (107). Ver cuadro no. 1.

El lugar de residencia y/o inicio de síntomas resultó ser más frecuentemente el estado de Veracruz con 12<sup>o</sup> casos, seguido por el estado de Chiapas con 3 pacientes y el estado de San Luis Potosí con 2 casos. La mayor frecuencia de casos en el estado de Veracruz y Chiapas no es sorprendente dado - que en ellos se encuentran las condiciones ambientales que - se han supuesto necesarias para el desarrollo y crecimiento del Paracoccidioides brasiliensis; es decir zonas donde el - principal cultivo es el café y el Ph del suelo tiende a ser ácido. Sin embargo todavía es un misterio la vida saprófita del Paracoccidioides brasiliensis en la naturaleza, como lo - demuestra el hecho de que solo en dos ocasiones se ha logrado aislar del suelo de las diferentes zonas endémicas. Es impor - tante la realización de intradermorreacciones con paracocci - dioidina en diferentes grupos de población y diversos estados de la República, con la finalidad de delimitar la reservárea de la paracoccidioidomicosis. Ver tabla no. III.

La manifestación inicial más frecuentemente notadas por los pacientes fue la resultante del compromiso de la mucosa oral en 11 de los casos, seguidas por las manifestaciones pulmonares que se presentaron como síntoma inicial en 7 de los pacientes y en dos casos las lesiones cutáneas fueron la queja inicial. Esto concuerda con otras series publicadas y fue uno de los motivos que hizo creer anteriormente a los autores que la vía de entrada del hongo al organismo ocurría a través de las mucosas por ser éstas las primeras manifestaciones que más frecuentemente refiere el paciente, aunado al hecho de que algunos campesinos tienen la costumbre de masticar fragmentos de vegetales. Ver tabla no. IV .

Las lesiones cutáneas se encontraron más frecuentemente en la cabeza, sobre todo alrededor de la boca y la nariz, sin embargo, lesiones fueron encontradas en otros sitios incluyendo el escroto que se afectó en un paciente. Algunos pacientes presentaron lesiones cutáneas en múltiples sitios y en dos de ellos además fue la manifestación inicial. En cuanto a la morfología, ésta fue variable ya que se encontraron lesiones vegetantes, verrugosas, nódulos, abscesos y ulceraciones, estas últimas siendo las más frecuentemente encontradas. Nuestros datos concuerdan con lo publicado en la literatura, donde el concepto actual es considerar estas lesiones cutáneas secundarias a diseminación a partir de una lesión pulmonar primaria. Las lesiones cutáneas se presentaron en 19 de los 20 pacientes, de ahí que el dermatólogo conozca la enfermedad y piense en ella.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El órgano más frecuentemente afectado fue el pulmón, que se vio comprometido en todos los pacientes, seguido por la piel que se afectó en 19 de los casos, como se indicó anteriormente, mientras que las mucosas fueron atacadas en - 16 de los pacientes. Esto apoya el concepto de que si bien las manifestaciones iniciales más frecuentemente referidas por los pacientes son las resultantes del compromiso de las mucosas, esto no indica la puerta de entrada del hongo al organismo, además del hecho conocido por todos de que el - pulmón se puede encontrar afectado y permanecer asintomático, como lo demuestran las alteraciones radiográficas y el poder aislar el hongo a partir de la expectoración o lavados bronquiales de pacientes sin sintomatología pulmonar. En efecto en todos los pacientes que presentaron compromiso pulmonar en nuestro estudio, confirmado radiográficamente, 16 pacientes presentaron manifestaciones pulmonares, mientras que en cuatro dicho compromiso permaneció asintomático. Ver tabla no. V .

Las manifestaciones pulmonares, como se advierte en la tabla no.VI, son totalmente inespecíficas y compartidas por diferentes patologías pulmonares, por lo tanto no es sorprendente que algunos de estos pacientes sean diagnosticados y tratados bajo otros diagnósticos.

La mucosa afectada en el mayor número de casos fue la oral en 16 de ellos, seguida por la faríngea en 10 de los pacientes; basados en la presencia de disfonía encontramos - que en ocho casos hubo compromiso laríngeo. Se ha tratado de explicar la alta frecuencia de lesiones en la mucosa oral, debido a que el *Paracoccidioides brasiliensis* tiene afinidad

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

por los sitios más fríos del organismo, sin embargo esta hipótesis no explicaría el hecho de que con frecuencia se afectan órganos como suprarrenales y otros sitios de la economía que no presentan bajas temperaturas. Ver tabla VII.

Aquí es oportuno mencionar que en nuestro estudio encontramos compromiso de otros sitios de la economía en cuatro de los veinte pacientes. En uno de ellos el globo ocular fue afectado, lo cual se demostró en la pieza quirúrgica, ya que fue necesario la enucleación del mismo, debido a lo avanzado del proceso. En uno de los pacientes primeramente reportados, para ser más exactos el segundo caso publicado por González Ochoa, presentó un cuadro "disenteriforme" que con toda seguridad correspondió al compromiso del intestino por el *Paracoccidioides brasiliensis*. Lo anterior se ve respaldado por los trabajos de Avritchir y Penna, quienes encuentran que dicho compromiso intestinal es más frecuente de lo que se piensa (7, 101). Interesante es el último caso que observamos en el servicio de Dermatología del Hospital General de México, el cual presentó en los primeros días de su internamiento incontinencia de esfínteres, acompañado por marcha espástica y debilidad de los miembros inferiores, a pesar de que no se aisló el *Paracoccidioides brasiliensis* del LCR, pensamos que este paciente presentó compromiso del sistema nervioso, ya que por una parte el paciente mejoró con el tratamiento específico y por otra se encuentran los estudios de Raphael quien demostró compromiso del sistema nervioso en el 11% de los casos, muchos de ellos cursando en forma asintomática.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El tiempo transcurrido entre la aparición de los - - primeros síntomas y el diagnóstico definitivo varío desde - tres meses hasta diez años, el mayor número de casos fue -- diagnosticado cuando tenía más de un año de evolución. Este retardo en el diagnóstico definitivo se debe entre otros - factores a la falta de educación médica y negligencia por - parte de los pacientes. Si a lo anterior se añade el hecho - de que el paciente realiza un peregrinar de médico en médico, hasta que se realiza el diagnóstico correcto después de un - tiempo variable, esto permitirá que la enfermedad siga su - curso. Desde el punto de vista terapéutico lo anterior tiene suma importancia, dado que si actualmente se consideran - - todas las manifestaciones excepto las pulmonares, como secun darias a diseminación del proceso, esto quiere decir que ya ha transcurrido un periodo variable de tiempo entre el compro- miso pulmonar y la diseminación del proceso, aunado al tiempo que pierde el paciente por las razones arriba mencionadas, - esto permitirá mayor ataque a diferentes sitios de la econo- mía y menor respuesta al tratamiento. Ver tabla no. VIII .

Los diagnósticos previos que se realizaron antes de - llegar al diagnóstico correcto fueron; En cinco de los pacien- tes se hizo el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, lo cual no es de extrañar en base a que la primera manifestación del paciente puede ser la pulmonar, aunado al hecho de que estas manifestaciones son totalmente inespecíficas y compartidas - por otras patologías pulmonares como la tuberculosis y el - hecho de que estamos en un país donde la tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública. Por lo tanto es impor--

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

tante tener en mente la posibilidad de las micosis sistémicas en aquellos casos donde la sintomatología haga pensar en tuberculosis pero las baciloscopías sean negativas y la prueba terapéutica fracasa. Otros casos son diagnosticados previamente como procesos neoplásicos de piel o mucosas, lo cual tampoco es sorprendente ya que el ataque a tales sitios puede manifestarse por lesiones ulcerosas o vegetantes que pueden ser rápidamente destructivas; en efecto dos casos de nuestro estudio habían sido diagnosticados previamente como carcinoma de la mucosa. Aquí es oportuno señalar que el médico general y especialistas de diversas ramas deben tener un conocimiento más profundo de las micosis sistémicas existentes en nuestro país, para de esta manera poder llegar a diagnósticos oportunos. Ver tabla no. IX.

Dentro de los exámenes complementarios para confirmar o llegar al diagnóstico de paracoccidioidomicosis en la serie fue la biopsia el de mayor utilidad donde se observaron las típicas levaduras multigemantes, en los 19 pacientes en que se realizó, seguido por el examen directo que resultó positivo en 15 casos. En cambio el cultivo solo resultó positivo en 10 de los pacientes, lo cual concuerda con lo que se reporta de otros lugares de endemia. Esta dificultad para obtener el crecimiento del Paracoccidioides brasiliensis en los medios de cultivo se ha atribuido, por un parte a la frecuente contaminación de las muestras con bacterias y hongos que interfieren con el desarrollo del Paracoccidioides brasiliensis y por otro a la falta de uso de los medios adecuados, ya que se ha observado que con el medio agar extracto de levadura se obtienen mayores porcentajes de posi-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

tividad en el desarrollo del hongo. Es importante señalar que Robledo ha insistido en la toma de biopsia de lesiones mucocutáneas que contenga músculo subyacente, ya que como - ha sido demostrado, es frecuente el hallazgo del Paracoccidioides brasiliensis en las fibras musculares, Tabla no. X.

Dentro de los exámenes indispensables en el estudio - de los pacientes con paracoccidioidomicosis se encuentran la radiografía de tórax, donde encontramos alteraciones en todos los pacientes estudiados, siendo las imágenes más frecuentemente observadas las micro y macronodulares, seguidas por la presencia de cavernas. Importante es recalcar la - ausencia de calcificaciones, lo cual también ha sido mencio- nado en la literatura y que se ha considerado como un dato importante para la diferenciación con otras patologías pulmonares especialmente la tuberculosis pulmonar. Si a la - sintomatología pulmonar se le añade la imagen radiográfica no es de extrañar que algunos de estos pacientes sean tratados como casos de tuberculosis pulmonar. Es necesario la toma de radiografías de tórax de control durante el trata- miento y posterior a él, con la finalidad de valorar el - grado de fibrosis residual, por desgracia no en todos los pacientes se realiza. Ver tabla no. XI.

Importante también es señalar que en únicamente dos - pacientes se realizó estudio inmunológico, presentando - ambos deprimida la inmunidad celular, lo cual cabría espe- rar ya que como se conoce no todas las personas que han - presentado la primoinfección con el Paracoccidioides bra- siliensis desarrollaran la enfermedad, sino únicamente -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

aquellos individuos que presenten una inmunodeficiencia - celular que al parecer es específica y adquirida.

La enfermedad asociada más frecuentemente encontrada fue la uncinariasis, sin embargo es oportuno mencionar que no en todos los casos se pudo obtener información a este respecto. La uncinariasis coexiste frecuentemente con la - paracoccidioidomicosis como ha sido señalado por los autores brasileños, y esto es debido a que algunas de las características ambientales que se han señalado como necesarias para el desarrollo del Paracoccidioides brasiliensis en la naturaleza, también lo son para otros parásitos entre ellos necator y anquilostoma. A pesar de que no en todos los casos se realizaron baciloscopías ni cultivos en medio de Lowenstein, llamativa es la ausencia de tuberculosis pulmonar - asociada, lo cual difiere de otras series donde tal asociación se encuentra como promedio en 10 a 12% de los casos.- Importante es insistir en que debe estudiarse mas integralmente al paciente detectando las enfermedades asociadas, no solamente para su tratamiento concomitante, sino también - para evitar el uso de medicamentos que sean incompatibles.

El tratamiento que se utilizó más frecuentemente fueron las sulfonamidas en 11 de los pacientes, lo cual se comprende en base a que son de fácil adquisición y administración, presentan adecuada absorción por vía oral y efectos colaterales mínimos. Por todo lo anterior permite el tratamiento - ambulatorio de los pacientes, sin embargo es importante - tener en cuenta que las recaídas son frecuentes al suspender el medicamento, así como el hecho de que en casuísticas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



con numerosos casos, se ha observado la presencia de cepas de Paracoccidioides brasiliensis resistentes a las sulfonamidas. La Anfotericina B fue utilizada en cinco casos, en uno de ellos asociada a sulfonamidas, con buenos resultados. Solo en tres enfermos se utilizó el Ketoconazol a dosis que variaron de 200 a 600 mg al día, en dos de ellos asociado con sulfonamidas, obteniéndose buenos resultados. Es lamentable que solo en tres pacientes haya sido utilizado el Ketoconazol, dado que en la actualidad es considerado el medicamento de elección para la paracoccidioidomicosis debido a que presenta excelente tolerancia y absorción por vía oral, así como acción terapéutica comparable a la de la Anfotericina B, además de que es efectiva en pacientes resistentes a las sulfonamidas y/o aquellos que ya han sido tratados con Anfotericina B (30,31). Siendo su principal limitación la dificultad para conseguir el medicamento debido a su precio y a que es un medicamento relativamente nuevo y no conocido por todos los médicos. Un obstáculo importante en el tratamiento de los pacientes, es que hasta el momento actual no se ha podido determinar el tiempo necesario para alcanzar la curación. Ver tabla no. XII.

Solo en algunos casos se pudo obtener datos referentes a las secuelas que se presentaron y de las cuales la más frecuente fue la fibrosis pulmonar residual que se reportó en ocho pacientes en los que se obtuvieron estos datos y la cual se ha atribuido al proceso cicatrizal que tiene lugar durante el tratamiento, por lo cual algunos autores recomienda la administración de corticosteroides a

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

dosis bajas, por un tiempo limitado, aunado al tratamiento específico, con la finalidad de disminuir esta secuela. Sin embargo, también se ha observado fibrosis pulmonar en autopsias de pacientes que fallecieron sin haber sido tratados, lo que indica que la misma se puede presentar durante la evolución de la enfermedad. Otras de las secuelas importantes son las referentes a la oclusión parcial de orificios naturales como son la de las fosas nasales y la apertura bucal. En uno de nuestros casos hubo la necesidad de realizar la enucleación del globo ocular debido a la falta de respuesta al tratamiento y lo avanzado de la enfermedad a este nivel. Lo anterior resalta la importancia que tiene - realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, para disminuir la incidencia de complicaciones y secuelas.

Tocante a la mortalidad únicamente tenemos conocimiento de tres defunciones, de las cuales contamos con el reporte de autopsia de un caso, en el cual se encontró el Paracoccidioides brasiliensis en mucosa oral, laringe, pulmones, suprarrenales, corteza cerebral y cerebelo. Es oportuno - mencionar la frecuencia con que se descubre a nivel de autopsias el compromiso de las suprarrenales y el cerebro, en - casos que no presentaban manifestaciones de dicho ataque, lo que apoya lo antes mencionado del estudio completo de los - pacientes con paracoccidioidomicosis, independientemente de que presenten o no manifestaciones de tales sitios. Esta - mortalidad del 15% en la serie no es representativa, ya que no se pudo obtener la evolución posterior de todos los pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se ha recomendado en la literatura (16,116) que en las autopsias de casos de paracoccidioidomicosis se realice la búsqueda rutinaria del hongo en todos los tejidos de la economía, independientemente de que presenten o no alteraciones macroscópicas, puesto que como ha sido demostrado, esto no invalida que se pueda observar el hongo en el estudio microscópico.

Por último es lamentable señalar la frecuencia - con que el paciente suspende el tratamiento por cuenta propia y solo regresa a control cuando la enfermedad ha - vuelto a avanzar. Esta diserción por parte del paciente es debida a la falta de educación médica de la población de nuestro país.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 5.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se hace una revisión actualizada de la paracoccidiodomicosis analizando: concepto, historia, epidemiología, clínica, etiopatogenia, tratamiento . Se hace hincapié que en la actualidad se considera la vía de entrada más viable del hongo al organismo a través del pulmón - donde ocurrirá la primoinfección y a partir de este sitio el Paracoccidioides brasiliensis puede diseminarse hacia cualquier lugar de la economía. Esto ultimo estaría supeditado al estado inmunológico de la persona, esto es solo aquellos que presenten inmunodeficiencia celular al parecer específica y adquirida podran desarrollar la enfermedad. También se subraya la importancia del estudio clínico y de laboratorio del paciente en forma completa independientemente de que presente o no manifestaciones de diversos aparatos o sistemas, ya que ha sido demostrado que dicho compromiso con gran frecuencia cursa en forma asintomática tal como sucede con el ataque al sistema nervioso central y a las suprarrenales.

El trabajo personal consiste en una primera parte de un estudio prospectivo de 3 pacientes observados en los años de 1981 - 1982 y una segunda parte que consistió en una revisión de la literatura Mexicana en relación con los casos publicados de paracoccidiodomicosis.

En general los datos obtenidos en el presente trabajo no difieren de los encontrados en otras series. Con -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

respecto a la frecuencia se observa que el número de casos ha ido en aumento, sin embargo, pensamos que éste número - representa solo una parte pequeña de la cantidad de casos que deben existir en el país. En cuanto al sexo, el único afectado en la serie fue el masculino, lo que concuerda con series mas numerosas reportadas en otros países que muestran un número muy bajo de mujeres. La edad más frecuentemente - afectada resulto ser entre la 3 y 4 década de la vida, semejante a otras casuísticas. Todos los pacientes presentaron lesiones pulmonares acompañadas de manifestaciones de otros sitios, por lo que la clasificación tradicional ya no es practica, ya que todas las manifestaciones excepto las pulmonares se consideran en la actualidad como secundarias a diseminación, por lo que en nuestro estudio no utilizamos - tal clasificación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 6.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ajello, L.: Paracoccidioidomycosis; A historical review. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 3-10, 1972.
- 2.- Agia, G.A., Hurst D.J. and Rogers W.A.: Paracoccidioidomycosis presenting as a cavitating pulmonary mass. Chest, 78: 650-652, 1980.
- 3.- Albornoz M.B.: Isolation of Paracoccidioides brasiliensis from rural soil in Venezuela. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 71-75, 1972.
- 4.- Almeida F.P.: ( cit. por Ajello) (I).
- 5.- Angulo Ortega A.: Calcifications in Paracoccidioidomycosis; are they the morphological manifestation of subclinical infections?. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 129-133, 1972.
- 6.- Araujo J.C., Werneck L. and Cravo M.A.: South American blastomycosis presenting as a posterior fossa tumor. - J. Neurosurg., 49: 425-428, 1978.
- 7.- Avritchir Y. and Ferroni A.A.: Radiological manifestations of small intestinal South American Blastomycosis. Radiology, 127: 607-609, 1978.
- 8.- Baldo J.I.: Importance of the public health aspect; Need for obtaining data on incidence and prevalence and need for surveillance. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 65-67, 1972.
- 9.- Barbosa W.: ( cit. por Sampaio) (II7).
- 10.- Batista A.C.: ( cit. por Ajello) (I).

- II.- Bonomo, P.P., et al.: Choroidal granuloma caused by - Paracoccidioides brasiliensis. A clinical angiographic study. *Mycopathologia*, 77 : 37-41, 1982.
- 12.- Borelli, D.: Concepto de reservárea. La reducida reservárea de la Paracoccidioidomicosis. Memorias de la primera reunión México-Centroamericana de Dermatología, - D.F. México, 1966, p.p. 100-105.
- 13.- Borelli, D.: Some ecological aspects of Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on - Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 59-64, 1972.
- 14.- Borelli, D.: Administración de la Anfotericina B. *Mycopathologia et Mycologia applicata*, 46: 233-236, 1972.
- 15.- Bouza, E., et al.: Paracoccidioidomycosis ( South American Blastomycosis) in the United States. *Chest*, 72: 100-102, 1977.
- 16.- Brass, K.: Observaciones sobre la anatomía patológica, patogénesis y evolución de la Paracoccidioidomicosis. - *Mycopathologia*, 37: 119-138, 1969.
- 17.- Brito, T., et al.: Pathogenesis of experimental paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 257-260, 1972.
- 18.- Calich, V.L., et al.: The activation of the complement system by Paracoccidioides brasiliensis in vitro; Its opsonic effect and possible significance for an in vivo model of infection. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 12: 20-30, 1979.
- 19.- Campbell, C.C.: "The Pilot Wheel"; A change in course. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: - 306-312, 1972.

- 20.- Cañizares, O.: Epidemiología de las micosis superficiales y profundas en la América Latina. Memorias de la primera reunión México-Centroamericana de Dermatología, D.F., México 1966, p.p. 31-38.
- 21.- Carbonell, L.M.: Ultrastructure of *Paracoccidioides brasiliensis* in culture. Proceedings First Panamerican - Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254:21-28, 1972.
- 22.- Castro, E.S.: La anfotericina B. Su uso y eficacia en el tratamiento de algunas micosis. Memorias de la primera reunión México-Centroamericana de Dermatología, D.F. México, 1966, p.p. 198-229.
- 23.- Connant, F.N., et al.: Micología. 3a. Ed. Interamericana. 1972, p.p. 105-125.
- 24.- Conti Díaz, I.A.: Skin tests with paracoccidioidin and their importance. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication - No. 254: 197-202, 1972.
- 25.- Conti Díaz, I.A., et al.: Estudio comparativo de la Inmunoelectroforesis y de la Inmunoelectroosmoforesis-Inmunodifusión, aplicadas al diagnóstico de la Paracoccidioidomycosis. Mycopathologia, 63:161-165, 1977.
- 26.- Conti Díaz, I.A., et al.: Paracoccidioidomycosis en Uruguay; Su estado y problemática actuales. Bol. Of. Sanit. Panam., 83(3): 219-227, 1979.
- 27.- Conti Díaz, I.A., et al.: Paracoccidioidal infection in the wife of a patient with Paracoccidioidomycosis. Sabouraudia, 17: 139-144, 1979.
- 28.- Cordero, A.O., et al.: Paracoccidioidomycosis. Neumol. - Cir. Tórax Méx, 38: 211-219, 1979.
- 29.- Correa, A.L. and Giraldo, R.M.: Study of immune mechanisms in Paracoccidioidomycosis; Changes in Immunoglobulins (IgG, IgM and IgA). Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication - No. 254: 245-250, 1972.



- 30.- Cuce, L.C., et al.: Treatment of Paracoccidioidomycosis, Candidiasis, Chromomycosis, Lobomycosis and Mycetozoa with Ketoconazole. International Journal of Dermatology, 19: 405-408, 1980.
- 31.- Cuce, L.C., et al.: Treatment of Paracoccidioidomycosis with Ketoconazole. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 23 (2): 82-85, 1981.
- 32.- Díaz Mirón, V.M.: Blastomycosis Sudamericana; Presentación de un caso clínico. Memorias del séptimo congreso Mexicano de Dermatología, Morelia, Michoacán, México. 1973, p.p.624-628.
- 33.- Díaz Mirón, V.M.: Blastomycosis Sudamericana. Paracoccidioidomycosis de forma pulmonar y mucocutánea. Memorias del octavo congreso Mexicano de Dermatología, Chihuahua, México, 1975, p.p. 724-725.
- 34.- Escalona, E., et al.: Blastomycosis Suramericana. Revista Médica del Hospital General de México, 6: 447- 453, 1967.
- 35.- Fava Netto, C., et al.: Ocorrencia familiar Da Blastomycose Sul-Americana. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 7(6): 332-336, 1965.
- 36.- Fava Netto, C.: The serology of Paracoccidioidomycosis; Present and future trends. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 209-213, 1972.
- 37.- Fava Netto, C.: Imunologia Da Paracoccidioidomycose. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 18(1): 42-53, 1976.
- 38.- Fernández, G.G. y Rodríguez, B.A.: Paracoccidioidomycosis en México. Monografía Mancomunada. Tesis, U.N.A.M., México 1981.
- 39.- Fernández, H.E. y Lainez, N.H.: Incidencia de la Blastomycosis Suramericana en Honduras. Memorias de la primera reunión México-Centroamericana de Dermatología, D.F. México 1966, p.p. 121-131.
- 40.- Frias, A.S.: South American Blastomycosis of epididymis. Urology 14(1): 185-187, 1979.

- 41.- Furtado, J.S. and Brito, T.: Ultrastructure of Paracoccidioides brasiliensis and P. Loboii in human tissue. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 29-30, 1972.
- 42.- Furtado, T.: Infection vs. Disease in Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on - Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication - No. 254: 271-277, 1972.
- 43.- García, V.A.: Contribución al estudio de las micosis - profundas en Guatemala. Memorias de la primera reunión México-Centroamericana de Dermatología, D.F. México. - 1966, p.p. 139-146.
- 44.- Galimberti, R., et al.: Paracoccidioidomycosis con localización cutánea poco frecuente asociada a tuberculosis. Revista Argentina de Micología, I (2): 9-13, 1978.
- 45.- Giraldo, R., et al.: Pathogenesis of Paracoccidioidomycosis; A model based on the study of 46 pacientes. Mycopathologia, 58; 63-70, 1976.
- 46.- Goinhman, Y., et al.: Paracoccidioidomycosis. Infect. Immun., 28: 557-565, 1980.
- 47.- González Ochoa, A.: Clasificación clínica de las micosis. Rev. Inst. Salubr. Enf. Trop. 16: 1-8, 1956.
- 48.- González Ochoa, A.: Las micosis pulmonares en México y Centroamérica; Aspectos epidemiológicos. Rev. Invest. Salud Pública, 29: 179-196, 1969.
- 49.- González Ochoa, A.: Theories regarding the portal of - entry of Paracoccidioides brasiliensis; A brief review. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 278-280, 1972.

- 50.- González Ochoa, A. y Domínguez, L.: Blastomicosis Sudamericana. Casos mexicanos. Rev. Inst. Salubr. Enf. - Trop., 17: 97-104, 1957.
- 51.- González Ochoa, A. y Esquivel, E.: Primer caso de Granuloma Paracoccidioidico ( Blastomicosis Sudamericana) en México. Rev. Med. Hosp. Gen., 13: 159-169, 1950.
- 52.- Freer, D.L., et al.: Dermal reactions to Paracoccidioidin among family members of patients with Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on - Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 76-83, 1972.
- 53.- Grose, E. and Tamsitt, J.R.: ( cit. por Ajello ) (I).
- 54.- Guedes, A.M., et al.: Toxic effects of high doses of - Amphotericin B in the treatment of Paracoccidioidomycosis. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo., 22(6): 298-302, 1980.
- 55.- Gutierrez, F.A.: Radiological follow-up in five cases of Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican - Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 182-188, 1972.
- 56.- Hallak, J., et al.: Isolation and wall analysis of dimorphic mutants of Paracoccidioides brasiliensis. Sabouraudia, 20: 51-62, 1982.
- 57.- Hatch, T.: ( cit. por Restrepo ) (I06).
- 58.- Hernández, H.S.: Clinical and radiological aspects of - Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican - Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific - publication No. 254: 176-181, 1972.
- 59.- Iwama de Mattos, E.C.: Cell-Block preparation for Cyto-diagnosis of pulmonary Paracoccidioidomycosis. Chest, 75 212, 1979.
- 60.- Kanetsuna, E.: Biochemical characteristics of Paracoccidioides brasiliensis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 31-37, 1972.

TESIS CON  
FALLA DE ORDEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 61.- Kaplan, W.: Application of Immunofluorescence to the diagnosis of Paracoccidioidomycosis. Proceedings - First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 224-226, 1972.
- 62.- Kaufman, L.: Evaluation of serological test for Paracoccidioidomycosis; Preliminary report. Proceedings - First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 221-223, 1972.
- 63.- Krivoy, O.S., et al.: Paracoccidioidomycosis of the skull. *J. Neurosurg.*, 49: 429-433, 1978.
- 64.- Lacaz, C.S., et al.: ( cit. por Furtado) (42).
- 65.- Lacaz, C.S.: ( cit. por Mackinnon) (74).
- 66.- Larsh, H.W.: Mycoses. Proceedings Third International Conference on the Mycoses. PAHO scientific publication No. 304: 63-70, 1975.
- 67.- Latapi, F. y Beirana, L.: Blastomycosis Sudamericana en México. Memorias del primer congreso Mexicano de Dermatología, México, D.F. 1963, p.p. 307-317.
- 68.- Linares, L.I. and Friedman, L.: Pathogenesis of Paracoccidioidomycosis in experimental animals. Proceedings - First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 287-292, 1972.
- 69.- Londero, A.T.: The lung in Paracoccidioidomycosis. Proceedings: First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 109-117, 1972.
- 70.- Londero, A.T.: Pulmonary Paracoccidioidomycosis in a 9 year old girl. *Mycopathologia*, 74(1): 15-18, 1981.
- 71.- Lythcott, C.I. and Edgcomb, J.H.: The occurrence of - South American blastomycosis in Accra, Ghana. *Lancet*, I: 916, 1964.

- 72.- Mackinnon, J.E.: ( cit. por Yarzabal) (131).
- 73.- Mackinnon, J.E.: On the importance of South American - Blastomycosis. *Mycopathologia et Mycologia applicata*, 41:187-193, 1970.
- 74.- Mackinnon, J.E.: Geographical distribution and prevalence of Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 45-52, 1972.
- 75.- Magaña, M.L.: Los corticosteroides en las enfermedades - producidas por hongos. Memorias de la primera reunión - México-Centroamericana de Dermatología, D.F. México, 1966, p.p. 244-247.
- 76.- Martins, R.C.: Paracoccidioidomycosis; Control of the - Disease. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 156-160, 1972.
- 77.- Medina, R.M.: Blastomycosis Sudamericana. Estudio de dos casos del Estado de San Luis Potosí. Memorias de la octava asamblea Médica de Occidente, Guadalajara, Jal. 1965- p.p. 256-266.
- 78.- Mendes, E. and Raphael, A.: Impaired delayed hypersensitivity in patients with South American Blastomycosis. *J. - Allergy Clin. Immunol.*, 48: 40-45, 1971.
- 79.- Mendes, N.F., et al.: Lymphocyte cultures and skin allograft survival in patients with South American Blastomycosis. *J. Allerg.*, 47: 17-21, 1971.
- 80.- Minor, A.: Presentación casos clínicos. *Dermatol. Rev. Mex.* 13: 267, 1970.
- 81.- Mok, P.W. and Greer, D.L.: Cell-mediated immune responses in patients with Paracoccidioidomycosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 28:89-93, 1977.
- 82.- Muchmore, H.G., et al.: Effect of steroid hormones on the growth of *Paracoccidioides brasiliensis*. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 300-304, 1972.

- 83.- Murray, H.W., et al.: Disseminated paracoccidioidomycosis ( South American blastomycosis) in the United States. *Am. J. Med.*, 61: 33-42, 1974.
- 84.- Musatti, C.C., et al.: In vivo and in vitro evaluation - of cell-mediated immunity in patients with Paracoccidioidomycosis. *Cellular Immunology*, 24: 365-378, 1976.
- 85.- Negróni, M.B., et al.: Alteraciones morfológicas producidas por el Ketoconazol en el Paracoccidioides brasiliensis y en el Histoplasma capsulatum. *Revista Argentina de Micología*, III (1): 9-14, 1980.
- 86.- Negróni, P.: ( cit. por Borelli) ( 13).
- 87.- Negróni, P.: Prolonged therapy for Paracoccidioidomycosis: Approaches, complications and risks. *Proceedings First - Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO - scientific publication No. 254: 147-155, 1972.*
- 88.- Negróni, P. y Negróni, R.: Nuestra experiencia de la blastomycosis Sudamericana en la Argentina. *Mycopathologia*, - 26: 264-272, 1965.
- 89.- Negróni, R.: Serologic reactions in Paracoccidioidomycosis. *Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 203-208, 1972.*
- 90.- Negróni, R.: Blastomycosis Sudamericana de localización - cerebelosa. *Revista Argentina de Micología*, 1:32-33, 1978.
- 91.- Negróni, R., et al.: Preparación y estudio de un antígeno celular de Paracoccidioides brasiliensis, útil para pruebas cutáneas. *Sabouraudia*, II: 265-273, 1976.
- 92.- Osa, S.R., et al.: Recovery of adrenal reserve following treatment of disseminated South American Blastomycosis. *American Journal of Medicine*, 71: 298-301, 1981.
- 93.- Padilha Goncalves, A.: Adenopatia da micose de Lutz. Tese. Rio de Janeiro, 1971.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 94.- Padilha Goncalves, A.: Adenopathy in Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 189-190, 1972.
- 95.- Padilha Goncalves, A.: Epidemiological factors in Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 53-58, 1972.
- 96.- Padilha Goncalves, A., et al.: Micose de Lutz; Epidemiologia, Inmunologia y tratamiento. Memorias de la primera reunión México-Centroamericana de Dermatología, D.F. - México, 1966, p.p. 106-120.
- 97.- Pedro, R.J., et al.: Paracoccidioidomycose de sistema nervioso central. A propósito de dois casos. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 22(5): 269-274, 1980.
- 98.- Pedroso, C.M.: ( cit. por Restrepo ) ( 111 ).
- 99.- Peniche, J., et al.: Blastomycosis Sudamericana; Presentación de un caso. Rev. Med. Hospital General, 42: 301-302, 1979.
- 100.- Pereyra, W.C., et al.: ( cit. por Sampalo ) ( 117 ).
- 101.- Penna, F.J.: Blastomycosis of the colon resembling clinically ulcerative colitis. Gut, 20: 896-899, 1979.
- 102.- Pollak, L.: Mycological diagnosis of Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 193-196, 1972.
- 103.- Ramirez, J.R.: Growth and physiological characteristics of Paracoccidioides brasiliensis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 13-20, 1972.
- 104.- Restrepo, A.M., et al.: Relationship between the environment and Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 84-91, 1972.



- I05.- Restrepo, M.A. and Correa, I.R.: Comparasion of two - culture media for primary isolation of Paracoccidioides brasiliensis from sputum. Sabouraudia, 10(3): 260-265, 1972.
- I06.- Restrepo, A.M. y Velez, H.A.: Efectos de la fagocitosis in vitro sobre el Paracoccidioides brasiliensis. Sabouraudia, 13: 10-21, 1975.
- I07.- Restrepo, A.M. y Guzman, E.G.: Paracoccidioidomycosis - experimental del ratón por vía aerógena. Sabouraudia, 14: 299-311, 1976.
- I08.- Restrepo, A.M., et al.: The gamut of Paracoccidioidomycosis. The American Journal of Medicine, 61: 33-42,- 1976.
- I09.- Restrepo, A.M., et al.: Una prueba de latex en lámina para el diagnóstico de la Paracoccidioidomycosis. Bol. Of. Sanit. Panam., 84 (6): 520-531, 1978.
- II0.- Restrepo, A.M., et al.: Immune responses in Paracoccidioidomycosis. A controlled study of 16 patients before and after treatment. Sabouraudia, 16: 151-163, 1978.
- III.- Restrepo, A.M., et al.: Recovery of Paracoccidioides brasiliensis from a partially calcified lymph node - lesion by microaerophilic incubation of liquid media. Sabouraudia, 19: 295-300, 1981.
- II2.- Restrepo, A.M., et al.: Survival of Paracoccidioides brasiliensis yeast cells under microaerophilic conditions. Sabouraudia, 19: 301-305, 1981.
- II3.- Robledo, M.V.: Disseminated Paracoccidioidomycosis with arteritis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 139-141, 1972.
- II4.- Robledo, M.V.: Myositis in Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 168-169, 1972.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- II5.- Salfelder, K.: A case of simultaneous infection with - Paracoccidioides brasiliensis, Histoplasma capsulatum and Trypanosoma cruzi. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 134-138, 1972.
- II6.- Salfelder, K., et al.: Paracoccidioidomycosis; Anatomic study with complete autopsies. Virchow arch. Path. Anat., 348: 51-76, 1969.
- II7.- Sampaio, A.P.: Clinical manifestations of Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 101-108, 1972.
- II8.- San Blas, G. and San Blas, F.: Paracoccidioides brasiliensis cell wall structure and virulence. Mycopathologia, 62: 77-86, 1977.
- II9.- San Blas, G. and San Blas, F.: Variability of cell wall composition in Paracoccidioides brasiliensis; A study of two strains. Sabouraudia, 20: 31-40, 1981.
- I20.- Sanders, J.S., et al.: Exfoliative cytology in the rapid diagnosis of pulmonary blastomycosis. Chest, 72: - 193-196, 1977.
- I21.- Saul, Amado.: La blastomycosis Sudamericana en México. Algunas características de los casos Mexicanos. Rev. Soc. Med. Durango, 6: 203-208, 1964.
- I22.- Saul, A.: Lecciones de Dermatología. Décima Edición. - Francisco Méndez Cervantes, México, D.F., 1983, p.p. - 162-167.
- I23.- Schneidau, J.D.: A cooperative study of cross-reactivity among fungal skin-test antigens in tropical Latin - America. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. - 254: 233-238, 1972.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 124.- Severo, L.C., et al.: The primary pulmonary lymph - node complex in Paracoccidioidomycosis. Mycopathologia, 67:115-118, 1979.
- 125.- Stevens, D.A., et al.: La Paracoccidioidomycosis - (Blastomycosis Sudamericana ); Tratamiento con miconazol. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, 4: 80-89, 1979.
- 126.- Singer, L.M. and Fava Netto, C.: Conglutinating complement-fixation reaction in Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 227-232, 1972.
- 127.- Texeira, G.A., et al.: ( cit. por Padilha ) ( 95).
- 128.- Ullman, X.: Presentación casos clínicos. Dermatol. Rev. Méx., 16: 84, 1972.
- 129.- Velez, L.A., et al.: Pulmonary function in Paracoccidioidomycosis. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 170-175, 1972.
- 130.- Yarzabal, L.A.: Anticuerpos precipitantes específicos de la Blastomycosis Sudamericana revelados por inmuno electroforesis. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 13 - (5): 320-327, 1971.
- 131.- Yarzabal, L.A.: Pathogenesis of Paracoccidioidomycosis in man. Proceedings First Panamerican Symposium on - Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 261-270, 1972.
- 132.- Yarzabal, L.A., et al.: Isolation of a specific antigen with alkaline phosphatase activity from soluble - extracts of Paracoccidioides brasiliensis. Sabouraudia, 14: 275-280, 1976.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- I33.- Yarzabal, L.A., et al.: Antigenic mosaic of *Paracoccidioides brasiliensis*. Proceedings First Panamerican - Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific - publication No. 254: 239-244, 1972.
- I34.- Zaias, N., et al.: Enhanced antifungal effect of griseofulvin and thiabendazole in combination. Proceedings First Panamerican Symposium on Paracoccidioidomycosis. PAHO scientific publication No. 254: 163-167, 1972.
- I35.- Ziliotto, J.A., et al.: Paracoccidioidomycose em Esofago. Apresentacao de um caso. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 22(5): 261-264, 1980.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN