





Área: Ciencias Biológicas
Disciplina: Medicina, Microbiología
Tipo de artículo: Informe de caso

Paracoccidioidomicosis pulmonar

Autores

Geomara Katherine Martínez Freres ^a , Crilexis
Anthonelly Linares Flores ^{a,b} , Aura del Consuelo
Torres Ponce ^a , Hector Marlo Cusme Iperiti ^a .

Afiliación institucional

a. Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña", Ministerio de Salud Pública, Guayaquil-Ecuador
b. Sociedad de Infectología del Guayas, Guayaquil-Ecuador.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores

Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio,

recolección de dato, análisis de datos, redacción del borrador y redacción del artículo.

Correspondencia

Geomara Katherine Martínez Freres,
lic.geo.martinez@gmail.com.

Fecha de envío: 28/04/2022

Fecha de aprobación: 23/05/2022

Fecha de publicación: 05/07/2022

Fuente de financiamiento

Los autores no recibieron fondos específicos para este trabajo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Resumen

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una infección fúngica sistémica atribuida a América latina, siendo su agente causal *P. brasiliensis* (PS1), *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3), *P. venezuelensis* (PS4) y *P. lutzii*. El diagnóstico se puede obtener de forma asequible en las unidades asistenciales, sin embargo, requiere de personal entrenado. Se reporta el caso de un paciente que fue conductor de autobús en la provincia del Guayas cantón Guayaquil desde los 18 años hasta hace un año atrás del inicio de su enfermedad. Se describen características del paciente, y hallazgos microbiológicos.

Palabras clave: paracoccidioidomicosis; *Paracoccidioides*; Ecuador;

Pulmonary paracoccidioidomycosis

Abstract

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic fungal infection attributed to Latin America, its causal agent being P. brasiliensis (PS1), P. americana (PS2), P. restrepiensis (PS3), P. venezuelensis (PS4) and P. lutzii. The diagnosis can be easily obtained in healthcare units; however, it requires trained personnel. We report the case of a patient who was a bus driver in the province of Guayas, Guayaquil canton from the age of 18 until a year ago after the onset of his illness. Patient characteristics and microbiological findings are described.

Keywords: *paracoccidioidomycosis; Paracoccidioides; Ecuador;*

Introducción

La paracoccidioidomycosis (PCM), blastomycosis sudamericana ó enfermedad de Lutz-Splendore-De Almeida, es una infección fúngica sistémica causada por un hongo dimórfico endémico de las Américas, que se encuentra desde México hasta Argentina, con la incidencia más alta en Brasil, Venezuela y Colombia (1).

La PCM es una micosis sistémica causada por especies del género *Paracoccidioides*. La PCM y su agente causal fueron descritos por Adolfo Lutz en 1908 en Brasil. Desde entonces, un largo y arduo camino permitió descifrar, hasta el momento, apenas algunos de los aspectos biológicos, epidemiológicos y clínicos de la enfermedad y su agente. En 1930, Floriano de Almeida caracterizó el hongo descrito por Adolfo Lutz como definitivamente diferente del *Coccidioides immitis* y le atribuyó un nuevo género que denominó *Paracoccidioides*. Por los siguientes 75 años se lo consideró una especie única: *P. brasiliensis*. Sin embargo, factores como el amplio rango geográfico de su distribución y las diferencias genéticas observadas entre los aislamientos han permitido determinar que el género está formado por un complejo de especies. En 2009, se habían identificado dos especies taxonómicas: una de ellas *P. brasiliensis* (integrada por cuatro especies crípticas denominadas S1, PS2, PS3 y PS4) y la otra *P. lutzii*. Actualmente, se propone elevar las cuatro especies crípticas a especies taxonómicas. De esta manera, los agentes causales de la PCM son: *P. brasiliensis* (PS1), *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3), *P. venezuelensis* (PS4) y el ya descrito *P. lutzii* (2).

Paracoccidioides ha llevado a explorar los mecanismos evolutivos que fueron responsables de la distribución geográfica actual de sus cinco especies filogenéticas PS1, PS2, PS3, PS4 y *P. lutzii* (3).

Tradicionalmente, el diagnóstico se logra mediante la identificación de la forma de levadura característica en tejidos o muestras clínicas (4-8).

Los hongos del género *Paracoccidioides* son térmicamente dimórficos y se pueden cultivar como micelio o células de levadura. Cultivada a 25°C, después de 15 a 30 días, se observa una colonia blanca, tornándose aterciopelada y pardusca. Utilizando agar Sabouraud dextrosa, es posible observar hifas hialinas septadas, ramificadas; en este medio de cultivo la producción de conidios es rara. Cuando se cultiva en medios sin carbohidratos, pero con sustratos naturales, las artroconidias, aleuroconidas y artroaleuroconidias presentan de 2 a 5 µm de diámetro. A 37°C y en tejidos humanos y animales, *P. brasiliensis* se parece a las células de levadura. Su crecimiento es lento, mostrando colonias rugosas y plegadas, de 7 a 20 días después de la incubación. Bajo microscopía directa, las células de levadura varían en tamaño y forma, siendo ovaladas, esféricas o elípticas, con paredes birrefringentes. Las células madre presentan de 20 a 30 µm de diámetro y pueden producir de 10 a 12 células hijas, con 2 a 10 µm, formando la característica rueda piloto. La célula madre con dos células hijas se parece con frecuencia al ratón de Mickey (5).

Caso clínico.

Paciente de 78 años de edad, sexo masculino, procedente de la ciudad de Guayaquil de ocupación conductor de autobús, con antecedentes hipertensión arterial controlada con losartan de 100mg diarios, hábitos: tabaquismo (diez cigarrillos diarios) desde los 18 años de edad y alcoholismo, resto de antecedentes niega. Derivado por un Centro de Salud para interconsulta hacia el servicio de Neumología de un hospital de tercer nivel especializado en enfermedades infectocontagiosas, acude por cuadro

respiratorio de 5 meses de evolución caracterizado por tos húmeda con expectoración escasa, dolor torácico posterior bilateral, dolor en puntada de costado, marcada pérdida de peso, fiebre y sudoración profusa.

Al momento de la evaluación clínica, en condiciones hemodinámicas estables, afebril, ventilando espontáneamente. Examen físico: boca: evidencia macroqueilia en labio inferior (figura 1), mucosas secas, cuello sin adenopatías, cardiopulmonar: murmullo vesicular presente en ambos campos pulmonares, disminuidos universalmente, no se auscultan estertores agregados, ruidos cardiacos rítmicos, normo-fonéticos, sin soplos, extremidades: atróficas, simétricas, no edemas, dedos en palillo de tambor, uñas en vidrios de reloj. Resto de examen físico sin alteraciones. De los exámenes complementarios llama la atención, leucocitosis y trombocitosis; leucocitos 14.190/uL, linfocitos 2.530/uL, monocitos 1000/uL, neutrófilos, 9.140uL, eosinófilos 1.500/uL, basófilos 0.001/uL, hematíes 3'610.000/uL, hemoglobina 10.4g/dL, hematocrito 30.3%, plaquetas 510.000/uL. El resto de paraclínicos se encontraba dentro de los rangos referenciales.

Se indica rayos x de tórax proyección postero-anterior (PA), donde se aprecian lesiones fibróticas, cavitarias bilaterales, con compromiso de vértice pulmonar derecho y paracardiaco bilateral (Figura 2), en la tomografía de tórax (TAC) de alta resolución reportan imágenes nodulares especuladas diseminadas, consolidación a predominio apical derecho y parahiliar izquierdo, adenopatías axilares, y cambios fibróticos crónicos.

Se decide realizar biopsia pulmonar, que resulta compatible con proceso fibrótico inflamatorio crónico, negativo para malignidad.

Por persistencia de sospecha clínica de infección micótica sobre agregada se realiza seriado de esputo, se realizó examen directo (preparación en fresco y tinción del frotis), en el directo en fresco se observa formas levaduriformes de doble membrana envolvente, con gemación simple y gemaciones múltiples en forma de rueda de timón de barco u orejas de Mickey mouse (Figura 3 A) arracimadas compatibles con la morfología característica del

género *Paracoccidioides*. Tinción de Gram se pueden evidenciar levaduras en forma de rueda de timón de barco u orejas de Mickey mouse (Figura 3 B). El cultivo en agar Sabouraud Dextrosa reformulado con antibiótico (meropenem) no desarrolló el microorganismo. No hubo disponibilidad del test de inmunodifusión; en nuestro medio dicho estudio se realiza en el Centro de Referencia Nacional De Parasitología y Micología del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI). Confirmándose el diagnóstico de afectación fúngica invasiva por *Paracoccidioides*, se indica itraconazol 200mg cada 12 horas durante 12 meses, broncodilatadores anticolinérgicos de 20ug dos inhalaciones cada 8 horas, formula nutricional, cotrimoxazol 800/160mg cada doce horas por 14 días, con evolución clínica favorable, cumpliendo su tratamiento sin complicación, con controles por neumología.



Figura 1. Se evidencia macroqueilia en labio inferior.

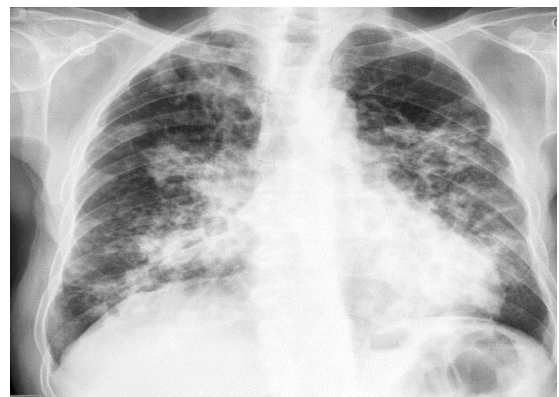


Figura 2. Rayos X de Tórax proyección PA. Se observan imágenes nodulares, infiltrativas, fibróticas o cavitarias, bilaterales, ubicadas en los campos medios e inferiores del pulmón izquierdo y en vértice y paracardiaco derecho.

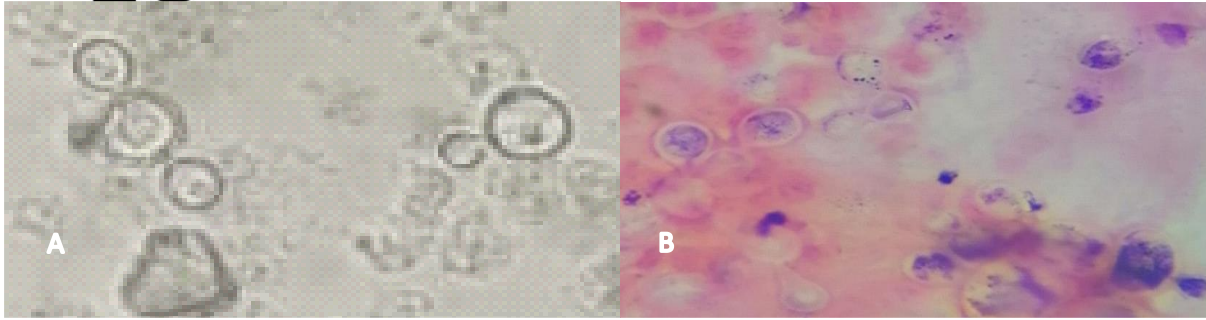


Figura 3. Exámenes directo. **A.** Examen directo en fresco de esputo que muestra levaduras en forma de rueda de timón de barco u orejas de Mickey mouse. **B.** Examen directo con tinción de Gram de esputo que muestra levaduras características en forma de rueda de timón de barco u orejas de Mickey mouse.

Discusión.

El diagnóstico de certeza de PCM se realiza por observación directa del agente en el tejido y/o el cultivo del hongo (prueba de oro). La muestra para el análisis es generalmente de origen respiratorio, pero también puede provenir de otros tejidos, según las manifestaciones clínicas (raspado de lesiones mucocutáneas, biopsia de ganglio linfático, etc.). Para realizar un buen diagnóstico el personal de laboratorio y anatomía patológica debe estar debidamente entrenado, sobre todo para observar el hongo por microscopía en los materiales clínicos, ya que la probabilidad de recuperarlo en cultivo es baja, sobre todo a partir de material respiratorio y raspado de lesiones mucocutáneas, donde las bacterias y levaduras comensales inhiben el crecimiento de *Paracoccidioides* spp. En la observación directa de las muestras disgregadas con KOH 10% se debe buscar la presencia de levaduras extracelulares de pared gruesa de entre 4-40 μm con múltiples brotes y prominentes vacuolas en su interior. Los brotes múltiples pueden estar dispuestos alrededor de la célula madre formando la típica "rueda de timón"(2).

Las dificultades para demostrar el hongo en muestras clínicas y el tiempo que requiere la confirmación por cultivo hacen que las pruebas serológicas tengan una aplicación vital tanto en el diagnóstico de la PCM como en el seguimiento de la respuesta al tratamiento(7).

El "gold standard"(prueba de oro) para el diagnóstico de PCM es la visualización directa de las células de levadura fúngica rodeadas de múltiples células hijas en gemación (la "rueda piloto") o el aislamiento del agente fúngico en cultivo de muestras clínicas o tejido (9).

En 2017 se estableció la dimensión endémica de la paracoccidioidomicosis en Brasil y otros países de América Latina: número de casos notificados, hospitalización y tasa de mortalidad(9).

Zurita *et al.*, estiman que 433.856 (3%) de la población en Ecuador está afectado por una

Rev Cien Ec 2022;4(3)

DOI: 10.23936/rce.v4i3.64

infección fúngica grave. Se desconoce la cifra exacta del número de laboratorios micológicos con los que cuenta el país y cuantos asistenciales-hospitalarios están en capacidad de identificar hongos (10).

La investigación descuida la PCM y la atención de los pacientes con la enfermedad está subdesarrollada en lo que respecta a nuevos diagnósticos, medicamentos y otras herramientas de control. Actualmente existen importantes problemas en el diagnóstico de la PCM, con una gran necesidad de estandarizar diagnósticos y encontrar nuevos marcadores séricos, así como desarrollar pruebas útiles en el punto de atención. Además, se requiere más investigación para optimizar el tratamiento, particularmente a través de ensayos controlados aleatorios, y para abordar la latencia. Aunque el itraconazol es el fármaco recomendado de primera línea, actualmente no se proporciona de forma gratuita en la mayoría de los centros médicos de Brasil y América Latina. La creación de un registro nacional de los casos de la enfermedad en todos los estados de Brasil y en otros países en los que el hongo presenta un problema de salud pública sería de gran ayuda para el esfuerzo de salud pública (11).

Conclusiones.

La búsqueda de estructuras fúngicas en las muestras respiratorias o lesiones dérmicas es fundamental en la PCM.

El protocolo institucional permitió detectar este hallazgo microbiológico presentado en este reporte de caso, siendo de vital importancia su divulgación para fomentar la búsqueda y lograr más detecciones de este microorganismo.

La aplicación de métodos económicos como el estudio directo en fresco representa un costo-beneficio de alto impacto en el ámbito clínico de la PCM, que con personal bien entrenado permite una identificación confiable en un periodo de tiempo corto, sobre todo cuando la probabilidad de recuperar el microorganismo en cultivo es baja a partir de

muestras de origen respiratorio como el presente reporte de caso.

Como salvedad de este estudio, destaca la no disponibilidad del método de inmunodifusión en el CRN De Parasitología y Micología del INSPI.

Mantener una sospecha clínica de afectaciones fúngicas en pacientes con enfermedades pulmonares de difícil diagnóstico, permite ampliar el abanico y favorece la captación de las mismas en la consulta clínica y en los estudios microbiológicos.

La comunicación con el equipo de microbiología mejora la tasa de detección de estas patologías endémicas, pero olvidadas.

Referencias

1. Macalupú SZ. Esporotricosis y paracoccidioidomycosis en Perú: experiencias en prevención y control. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. abril de 2014;31(2):352-7.
2. Canteros CE. Paracoccidioidomycosis: crónica de una enfermedad olvidada. *Med B Aires*. junio de 2018;78(3):180-4.
3. Teixeira MM, Theodoro RC, Nino-Vega G, Bagagli E, Felipe MSS. Paracoccidioides Species Complex: Ecology, Phylogeny, Sexual Reproduction, and Virulence. *PLoS Pathog*. 30 de octubre de 2014;10(10):e1004397.
4. Queiroz-Telles FV de, Peçanha Pietrobon PM, Rosa Júnior M, Baptista R de M, Peçanha PM. New Insights on Pulmonary Paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. febrero de 2020;41(1):53-68.
5. Mendes RP, Cavalcante R de S, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *Open Microbiol J*. 31 de octubre de 2017;11:224-82.
6. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F de, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. octubre de 2017;50(5):715-40.
7. Poplin V, Smith C, Milsap D, Zabel L, Bahr NC. Diagnosis of Pulmonary Infections Due to Endemic Fungi. *Diagn Basel Switz*. 10 de mayo de 2021;11(5):856.
8. Pinheiro BG, Hahn RC, Camargo ZP de, Rodrigues AM. Molecular Tools for Detection and Identification of Paracoccidioides Species: Current Status and Future Perspectives. *J Fungi Basel Switz*. 18 de noviembre de 2020;6(4):E293.
9. Martinez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *J Fungi Basel Switz*. 3 de enero de 2017;3(1):E1.
10. Zurita J, Denning DW, Paz-Y-Miño A, Solís MB, Arias LM. Serious fungal infections in Ecuador. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 de junio de 2017;36(6):975-81.
11. Griffiths J, Lopes Colombo A, Denning DW. The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease. *PLoS Negl Trop Dis*. mayo de 2019;13(5):e0007195.