

# Paracoccidioidomicosis

## Paracoccidioidomycosis / Paracoccidioidomicoses

Claudia Juliana Mariaca Flórez<sup>1</sup>, Nora Cardona Castro<sup>2</sup>

Fecha de recibido:

26 de abril de 2014

Fecha de aprobación:

5 de junio de 2015

### RESUMEN

La paracoccidioidomicosis es una de las micosis profundas más prevalentes en América Latina, causada por el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. La enfermedad presenta gran variabilidad clínica y se divide en dos formas de presentación. La forma aguda, que es la menos frecuente (3%-5% de los casos). Y la crónica, la más frecuente (>90% de los casos), que afecta principalmente a hombres mayores de 20-30 años. El diagnóstico se basa en la clínica, visualización microscópica de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis*, cultivo del hongo de especímenes clínicos, pruebas serológicas, y otros exámenes como rayos X/tomografía axial computarizada (TAC) de acuerdo con la forma y presentación clínica. Cuando se confirma el diagnóstico, todos los pacientes deben recibir tratamiento. Los más usados son el itraconazol y el trimetropim/sulfametoxazol (TMP/SMX). La anfotericina B se reserva para casos más severos. Las tasas de recaídas son poco frecuentes en aquellos pacientes que reciben un tratamiento completo y adecuado. Sin embargo, estas aumentan si se trata de pacientes inmunocomprometidos o aquellos que suspenden el tratamiento antes de cumplir con los criterios de curación. Es importante realizar un diagnóstico oportuno para evitar las secuelas producidas por la enfermedad, las cuales son más comunes en los pacientes con paracoccidioidomicosis crónica.

**Palabras clave:** micosis; paracoccidioidomicosis; diagnóstico diferencial.

Forma de citar este artículo:

Mariaca CJ, Cardona N. Paracoccidioidomicosis. Med U.P.B. 2015;34(2):126-137. <http://dx.doi.org/10.18566/medupb.v34n2.a05>

### ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is one of the most prevalent systemic mycoses in Latin America. Caused by the dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*, the disease may have a broad clinical spectrum, and is divided into two forms: the acute form, the least frequent (3%-5% of cases), and the chronic form, the most common (>90% of cases), which primarily affects men aged 20-30 years. The diagnosis is based on clinical presentation, microscopic visualization of the fungus suggestive of *P. brasiliensis*, culture of the fungus, serology, and other tests, such as X-ray or CT scan, depending on the clinical presentation. Upon diagnosis, all patients must receive treatment. The most common treatments are itraconazole and trimethoprim/sulfamethoxazole; amphotericin B is reserved for severe cases. Relapse rates are infrequent in those who receive the entire treatment. However, they may increase in patients who are immunocompromised or those who stop the treatment before meeting the cure criteria. Developments of sequelae are more common in the chronic form. Thus, early diagnosis is important in order to prevent disabling sequelae caused by the disease.

**Keywords:** mycoses; paracoccidioidomycosis; diagnosis, differential.

1. Médica residente II año de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
2. Médica, investigadora Instituto Colombiano de Medicina Tropical – Universidad CES. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia:

Claudia Juliana Mariaca.  
Correo electrónico:  
julianamariaca@hotmail.com

### RESUMO

A paracoccidioidomicose é uma das micoses profundas mais prevalentes na América Latina, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. A doença apresenta grande variação clínica e se divide em duas formas de apresentação. A forma aguda, que é a menos frequente (3%-5% dos casos). E a crônica, a mais frequente (>90% dos

casos), que afeta principal–mente a homens maiores de 20-30 anos. O diagnóstico se baseia na clínica, visualização microscópica de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis*, cultivo do fungo de espécimes clínicos, provas serológicas, e outros exames como raios X/tomografia axial computadorizada (TAC) de acordo com a forma e apresentação clínica. Quando se confirma o diagnóstico, todos os pacientes devem receber tratamento. Os mais usados são o itraconazol e o trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX). A anfotericina B se reserva para casos mais severos. As taxas de recaídas são pouco frequentes naqueles pacientes que recebem um tratamento completo e adequado. Porém, estas aumentam se se trata de pacientes vulneráveis (imunocomprometidos) ou aqueles que suspendem o tratamento antes de cumprir com os critérios de cura. É importante realizar um diagnóstico oportuno para evitar as sequelas produzidas pela doença, as quais são mais comuns nos pacientes com paracoccidiodomicose crónica.

**Palavras chave:** micose; paracoccidiodomicose; diagnóstico diferencial.

## INTRODUCCIÓN

La paracoccidiodomicosis, también llamada blastomicosis de Sur América o enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, es una infección granulomatosa crónica, subaguda o raramente aguda causada por el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, que tiene una distribución geográfica limitada a Sur América y América Central y es una de las micosis sistémicas más prevalentes en América Latina. Se puede considerar una enfermedad respiratoria con una alta frecuencia de manifestaciones linfáticas y mucocutáneas, pero se caracteriza por lesiones polimórficas y afecta cualquier órgano<sup>1-3</sup>.

## Epidemiología

La paracoccidiodomicosis ocurre en la mayoría de los países de Latinoamérica, con una incidencia mayor en Brasil, Colombia, Venezuela y Argentina. La infección por *P. brasiliensis* también se ha observado desde el norte de México hasta el sur de Argentina. Sin embargo, no ha sido reportada en ciertos países con las mismas latitudes como Chile, Nicaragua y Guyana<sup>2,4</sup>.

Basados en la prueba intradérmica de la paracoccidiodina, la prevalencia de la infección en áreas endémicas es tan alta como 50% a 75% en la población adulta. Y se estima que la paracoccidiodomicosis activa se desarrolla en el 2% de las personas infectadas.

Un estudio epidemiológico en Brasil, donde es hiperendémica, reportó una incidencia de 2.7 casos por 100 000 habitantes/año<sup>5</sup>.

La paracoccidiodomicosis es una infección natural de los humanos, pero se han reportado infecciones esporádicas en animales domésticos y salvajes, particularmente en armadillos<sup>6</sup>.

La distribución geográfica del *P. brasiliensis* es limitada a ciertas áreas y está relacionada con el clima. Incluso en los países endémicos, la paracoccidiodomicosis solo se ha encontrado en algunas regiones con ciertas características ecológicas, como la presencia de vegetación tropical o subtropical, temperaturas templadas (12-30 °C) y lluviosas (1 000 - 4 000 mm/año), regiones con siembra de tabaco y café, y altitudes entre 150 a 2 000 metros sobre el nivel del mar<sup>4,7</sup>.

Se ha documentado que la paracoccidiodomicosis es más prevalente en trabajadores de agricultura en áreas rurales. La enfermedad en humanos se ha atribuido a la exposición al hábitat del hongo (suelo), principalmente a través de cultivos de café, algodón y tabaco<sup>8</sup>.

El nicho ecológico de *P. brasiliensis* no se ha establecido. Las razones por las cuales es desconocida su localización se deben a que rara vez se ha aislado del ambiente y porque la enfermedad tiene un período de latencia prolongado. Sin embargo, se cree que el hongo está presente en el suelo; esta evidencia viene de las altas tasas de positividad de la paracoccidiodina en

los trabajadores que viven en áreas endémicas de zonas rurales, y también por aislamiento esporádico del suelo y de órganos internos de armadillos nativos en áreas endémicas<sup>4,9,10</sup>.

En los adultos que tienen la forma crónica, es más prevalente en hombres entre los 30 y 60 años, con una relación hombre mujer de 13:1 en Brasil, aunque llega a ser tan alto como 70:1 en otros países de Suramérica. Esta diferencia en la prevalencia hombre a mujer no se ve en edades prepuberales, quienes usualmente se presentan con la forma aguda o subaguda (juvenil)<sup>8</sup>.

## Agente causal

*Paracoccidioides brasiliensis* es considerado un hongo dimórfico porque puede tener dos formas: micelar y de levadura. La forma micelar o infectante se encuentra en la naturaleza a temperaturas entre 22 °C y 26 °C, produce colonias de crecimiento lento (3-4 semanas), que en el microscopio se ven como hifas finas septadas con clamidiosporas. La forma de levadura está presente en el exudado de los tejidos del huésped y crece en cultivos a temperaturas de 37 °C. La apariencia típica de la levadura semeja al microscopio un “timón de barco”<sup>3</sup>.

## Patogénesis

La principal vía de entrada para el *P. brasiliensis* es por la vía inhalada. Una vez esto sucede, los neutrófilos y los macrófagos activados bloquean el crecimiento del hongo y previenen la diseminación en la mayoría de las personas<sup>1,4,7</sup>.

Después de su inhalación, el *P. brasiliensis* típicamente causa una infección pulmonar inespecífica que se detecta

por la prueba de paracoccidiodina. Los pacientes expuestos a *P. brasiliensis* forman granulomas en el sitio de la infección primaria, y a veces en focos metastásicos, las cuales tienen formas viables del hongo, pero quiescentes. Después de un período de tiempo (años usualmente), se pierde el balance inmune (por mecanismos aún desconocidos), y la infección puede progresar y dar pie al desarrollo de enfermedad clínica (forma crónica). Menos frecuentemente puede haber progresión a una enfermedad sistémica desde el foco primario de infección sin que exista un período de latencia, con un deterioro clínico rápido (forma aguda o subaguda)<sup>11</sup>.

La infección ocurre cuando el *P. brasiliensis* penetra al cuerpo humano por primera vez. Puede curar espontáneamente, progresar a enfermedad o permanecer latente, de acuerdo con la respuesta inmune del huésped. Si la infección no es controlada por el huésped evoluciona a uno de dos patrones: 1) aguda/subaguda, también conocida como paracoccidiodomicosis juvenil, que representa menos del 10% de los casos y generalmente se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes; y 2) crónica, que representa una reactivación de la infección primaria, y es la más común<sup>7</sup>.

## Clínica

Como todas las infecciones sistémicas por hongos, puede afectar cualquier órgano y asumir diferentes presentaciones clínicas, desde localizadas y benignas, hasta diseminadas, severas y progresivas con evolución fatal<sup>3</sup>. (Tabla 1).

En cualquier caso, la primoinfección es difícil de diagnosticar debido a que su presentación clínica llega a ser similar a otras infecciones pulmonares<sup>1,2</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de la paracoccidiodomicosis.

FORMA CLÍNICA	CARACTERÍSTICAS
<b>1. Infección</b>	Ocurre cuando <i>P. brasiliensis</i> penetra al cuerpo humano por primera vez. Evolución: cura espontáneamente, permanece latente o progresa a enfermedad
<b>2. Enfermedad</b>	
a. Aguda/subaguda (forma juvenil)	<10% de los casos. Niños, adolescentes y adultos jóvenes. Moderada o grave
b. Crónica (forma del adulto)	La forma más común. Hombres >20-30 años Representa una reactivación de la infección primaria Unifocal: leve, moderada, grave Multifocal: leve, moderada, grave
<b>3. Asociada con inmunosupresión</b>	Progresión más rápida de la enfermedad
<b>4. Residual o secuelas</b>	Principalmente en la forma crónica

La paracoccidiodomicosis pulmonar ocurre en el 80% a 90% de los casos, es usualmente bilateral y localizada en la porción inferior de los pulmones, y se ha asociado con tuberculosis pulmonar en aproximadamente 12% de los casos. Los síntomas son usualmente inespecíficos como disnea, expectoración, dolor torácico y hemoptisis e, incluso, en ocasiones, es asintomática<sup>3</sup>.

Aunque raro, la piel también es un sitio de inoculación, causado por trauma con vegetales o materiales contaminados del suelo, aunque en la mayoría de los casos la piel está afectada por diseminación hematogena. Las lesiones se presentan como pápulas, vegetaciones y úlceras con puntos hemorrágicos característicos. Una localización poco común es el área perineal, por el hábito de limpiar esta área con hojas de los vegetales<sup>3</sup>.

La penetración del hongo también ocurre por ingestión y la lesión ocurrirá en estos casos en la membrana mucosa intestinal. Frecuentemente, la lesión inicial aparece en el sitio de inoculación. Los órganos más comúnmente afectados son la mucosa orofaríngea y los intestinos. La inoculación del hongo en la membrana orofaríngea se explica por el hábito común observado en las áreas rurales de masticar ramas u hojas de los vegetales. Prueba de esto es el aislamiento del *P. brasiliensis* en granulomas de los ápices de los dientes y la amígdalas e, incluso, de las encías, sitios que pueden inducir el crecimiento de nodos linfáticos y dar la apariencia linfangítica de la enfermedad. En raras ocasiones, no tiene evidencia clínica<sup>2</sup>.

Desde el sitio de inoculación, el hongo se puede multiplicar y diseminarse a tejidos vecinos y alcanzar los nodos linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos o diseminarse por la vía hematogena<sup>3</sup>.

## Aguda/subaguda

También llamada paracoccidiodomicosis juvenil, representa solo del 3% - 5% de los casos<sup>12</sup>. Afecta principalmente niños, adolescentes y adultos jóvenes, y tiene dos formas: moderada, que se presenta con poco compromiso general y linfadenopatía; y severa, que se da como consecuencia de una diseminación rápida hematogena o linfática de la infección pulmonar primaria. Se caracteriza por deterioro rápido del estado general, fiebre alta y linfadenopatía (más común zona cervical, axilar e inguinal) y es posible que se desarrollen tractos fistulosos<sup>1,2</sup>.

La linfadenopatía de los ganglios linfáticos abdominales puede producir dolor abdominal difuso y, ocasionalmente, compresión del intestino (lo que lleva a obstrucción intestinal y/o malabsorción) y de la vía biliar (se puede observar ictericia). También es común la pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y disfunción de la médula ósea. Menos frecuentemente los pacientes

presentan compromiso de la piel (pápulas acneiformes ulceradas y lesiones parecidas a la escrofulodermia en porción superior del cuerpo) y huesos. El compromiso de membranas mucosas es raro en esta forma<sup>13</sup>.

Contrario a lo que ocurre en la forma crónica de la paracoccidiodomicosis, en la aguda/subaguda, el compromiso pulmonar es poco frecuente y ocurre en menos del 5% de los casos. El curso de la forma aguda/subaguda es más severa que el de la forma crónica<sup>3,14</sup>.

## Crónica

Más del 90% de los casos de paracoccidiodomicosis es crónica y ha sido descrita principalmente en hombres mayores de 20-30 años<sup>1,11</sup>.

Si el paciente tiene una buena salud, hay una progresión lenta de las lesiones localizadas en el pulmón, membranas mucosas o piel. Esta se presenta meses o años después de la infección primaria. Los signos y síntomas usualmente son de progresión lenta, por lo que generalmente los pacientes no consultan al médico después de muchos meses de inicio de los síntomas que comprometen uno o más órganos<sup>12</sup>.

Existen dos subtipos de enfermedades crónicas: la unifocal (25%), en la que solo un órgano o sistema está afectado (generalmente los pulmones); la inmunidad celular está poco comprometida y hay niveles moderados de títulos de anticuerpos; y la multifocal, con compromiso de varios órganos o sistemas. Esta se acompaña de una depresión variable de la inmunidad celular y humoral<sup>2,3,7</sup>.

*P. brasiliensis* se disemina a cualquier parte del cuerpo por vía linfática o hematogena. En muchas de las formas crónicas los pulmones están comprometidos y la tos seca y la disnea son los síntomas más frecuentes, aunque los pacientes también presentan tos productiva, hemoptisis y dolor torácico. En los rayos X de tórax se pueden evidenciar infiltrados pulmonares bilaterales, de predominio en los campos inferiores<sup>15</sup> (Figura 1).

El compromiso de mucosas ocurre en más del 50% de los pacientes. La mucosa más comúnmente afectada es la oral, aunque se da una inoculación directa del hongo a la cavidad oral, la contaminación de la mucosa oral es más frecuente por la eliminación de secreción desde los pulmones. Los sitios que usualmente están afectados son el labio inferior, la lengua, el paladar y la región sublingual<sup>3</sup>. La lesión típica es una úlcera eritematosa con base granulomatosa que se entremezcla con puntos hemorrágicos, llamada estomatitis moriforme. También se puede presentar infiltración, vegetación, macroqueilitis, sialorrea odinofagia y disfagia; incluso se describió un caso que culminó con perforación del paladar duro<sup>16-18</sup> (Figura 2).

El compromiso de la conjuntiva tarsal y vulvar es poco común, así como de la mucosa genital. Las lesiones se



**Figura 1.** Rayos X AP de tórax que muestra infiltrado pulmonar bilateral. Foto suministrada por la Dra. Ángela Londoño.



**Figura 2.** Paracoccidiodomicosis con compromiso de la mucosa oral. Se evidencian los puntos negros hemorrágicos en el labio inferior. Foto suministrada por la Dra. Ángela Londoño.

llegan a extender a la laringe, faringe y amígdalas. El compromiso de la laringe produce disfagia y destrucción de las cuerdas vocales. Lesiones en la tráquea causan obstrucción del tracto respiratorio<sup>3</sup>. La proliferación desde las membranas mucosas puede producir diseminación linfática con compromiso de nodos linfáticos regionales y la tendencia a la formación de abscesos<sup>2</sup>.

Las lesiones cutáneas se presentan generalmente como úlceras o vegetaciones, y los sitios más comúnmente comprometidos son la cara, miembros superiores e inferiores y el tronco. Las úlceras son limpias sin sobreinfección secundaria y presentan degranulación fina y puntos hemorrágicos similares a los que se evidencian en las mucosas. Lesiones infiltrativas, con un patrón sarcoideo son poco comunes. Las lesiones localizadas en las plantas pueden tener bordes hiperqueratósicos, por lo que llegan a simular una enfermedad plantar perforante, y en raras ocasiones están asociadas con lesiones en los huesos<sup>3</sup>.

Las lesiones en los nodos linfáticos tienden a supurar y se parecen a una escrofulodermia, y cuando se localizan en la región cervical ocurre una hipertrofia sin adherencia a niveles profundos. Con el tiempo, los nodos linfáticos se rompen y se forman fístulas a la piel que drenan material purulento rico en hongos<sup>15</sup>.

La diseminación hematogena ocurre más frecuentemente desde las lesiones pulmonares, pero en raras circunstancias se da desde lesiones mucosas o linfáticas; en estas ocasiones el paciente se presenta con lesiones polimórficas diseminadas que se caracterizan por pápulas,

pústulas, pápulas vegetantes, úlceras y úlcero-costras, con la superficie cubierta por puntos hemorrágicos finos. En esta forma diseminada es común que los ganglios linfáticos estén afectados con aumento de su tamaño o fístulas. Las lesiones viscerales usualmente están presentes con compromiso de pulmones, hígado, bazo, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario y huesos<sup>2</sup>.

El compromiso de las glándulas adrenales también es común en aquellos pacientes con enfermedad diseminada, y generalmente resulta en una disminución de la función de la glándula (15% - 40%), y menos frecuentemente como enfermedad de Addison (aproximadamente en 3% de los casos)<sup>19</sup>. El compromiso intestinal resulta de una diseminación hematogena o menos comúnmente por la penetración del hongo a través de su ingestión, lo que resulta en dolor abdominal, náusea, vómito, constipación o diarrea; acompañado de fiebre y anorexia. Puede presentarse oclusión parcial o completa del intestino como resultado del aumento de tamaño de los nodos linfáticos abdominales. En raras ocasiones los pacientes presentan enterocolitis o rectocolitis debido a múltiples ulceraciones de la mucosa intestinal. La ictericia puede ser evidente y ser causada por obstrucción de la vía biliar<sup>3</sup>.

El compromiso del sistema nervioso central tiene presentaciones como la meningitis, la meningoencefalitis, la meningoradiculitis o síntomas de pseudotumor cerebral. Este ocurre en el 9% - 25% de los casos, principalmente en aquellas personas con enfermedad sistémica diseminada, aunque, en raras ocasiones, es la única manifestación

de la enfermedad<sup>2</sup>. Las alteraciones clínicas más comunes son las convulsiones, hemiparesias, manifestaciones cerebelares, migraña e hidrocefalia. Muchos casos son diagnosticados inicialmente como tumores cerebrales<sup>20</sup>.

## Pacientes inmunocomprometidos

La paracoccidiodomicosis se ha reportado frecuentemente en pacientes con VIH u otras causas de inmunodeficiencia mediada por células T, como el cáncer y trasplante de órgano sólido<sup>21-24</sup>.

Los pacientes VIH positivos usualmente tienen enfermedad diseminada similar a los casos agudos/subagudos graves, que se caracterizan por hallazgos clínicos más prominentes y diseminados que aquellos observados en pacientes inmunocompetentes, probablemente como resultado de la reactivación de un foco latente<sup>21</sup>.

Un compromiso simultáneo del sistema nervioso central y ocular, que simula una toxoplasmosis, puede ser la presentación en los pacientes seropositivos. La enfermedad es más común en aquellas personas que tienen conteos de CD4 menores de 200 células/mm. La prueba intradérmica de paracoccidiodina es generalmente negativa, y los anticuerpos Anti-*P. brasiliensis* están presentes aproximadamente en el 60% de los pacientes<sup>3</sup>.

Un estudio retrospectivo incluyó 53 pacientes con VIH y 106 pacientes sin VIH con paracoccidiodomicosis. Se encontró que los pacientes HIV positivos tuvieron una progresión más rápida de la enfermedad y presentaron más frecuentemente fiebre (96% en VIH + Vs 51% en VIH -), linfadenopatía (80% en VIH + Vs 62% en VIH -), hepatomegalia (64% en VIH + Vs 20% en VIH -) y lesiones en piel (67% en VIH + Vs 46% en VIH -), aunque presentaron menos úlceras de la mucosa oral y nasal cuando los compararon con pacientes HIV negativos<sup>22</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la paracoccidiodomicosis se basa en la visualización microscópica de los elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis* o el cultivo del hongo de especímenes clínicos<sup>1,10</sup>.

Las pruebas serológicas también son útiles para el diagnóstico de la enfermedad, así como para el monitoreo de la respuesta al tratamiento. Los exámenes que se usan para el diagnóstico de la paracoccidiodomicosis aguda/subaguda son los mismos que se usan para las formas crónicas<sup>25</sup>.

## Aguda/subaguda

La paracoccidiodomicosis aguda/subaguda se debe considerar en niños o adultos jóvenes menores de 30 años

que presenten: fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía localizada o generalizada, hepato o esplenomegalia, masas abdominales con o sin manifestaciones compresivas y signos de falla de la médula ósea (anemia). Los anteriores hallazgos, junto con un antecedente epidemiológico, sugieren el diagnóstico<sup>5,8</sup>.

Para confirmar la sospecha clínica, se requiere hacer un examen directo y cultivo obtenido por aspiración de un nodo linfático superficial aumentado de tamaño, y también pruebas serológicas. Ante la sospecha de la enfermedad, la evaluación inicial del paciente debe incluir: imágenes radiológicas (ecografía o tomografía computarizada de abdomen) de las áreas afectadas para determinar la extensión del compromiso de los nodos linfáticos. La TAC de tórax está indicado en pacientes que presenten signos y síntomas de compromiso pulmonar (tos, disnea), o lesiones mediastinales (compresión de la vena cava superior). En los exámenes serológicos, preferiblemente la inmunofusión cuantitativa, usualmente se encuentran títulos de anticuerpos altos ( $\geq 1:32$ ). Otros exámenes se realizan de acuerdo con las manifestaciones de cada paciente que sugieran compromiso de otros órganos (SNC, médula ósea, huesos, articulaciones, glándula adrenal)<sup>15</sup>.

## Crónica

El diagnóstico de paracoccidiodomicosis crónica se debe sospechar en pacientes que presentan hallazgos clínicos y epidemiológicos sugestivos como infiltrados pulmonares crónicos con o sin síntomas (disnea, tos), úlceras mucosas crónicas en la vía respiratoria superior, sialorrea, odinofagia y ronquera; así como también lesiones en piel crónicas (nódulos, úlceras) alrededor de los orificios naturales o en las extremidades inferiores, y linfadenopatía asimétrica, especialmente de la región cervical con o sin formación de fístulas<sup>1,2</sup>.

KOH. Es posible visualizar la levadura del *P. brasiliensis* en esputo, aspirado de nodos linfáticos aumentados de tamaño, fluido de abscesos, raspado de lesiones en piel y en las biopsias de los órganos afectados. El KOH permite un diagnóstico en más del 90% de los casos. Un examen directo positivo en un huésped apropiado es altamente sugestivo del diagnóstico, incluso si el cultivo es negativo. *P. brasiliensis* se caracteriza por levaduras “madres” redondas u ovals grandes (4-40 micrones) rodeadas por múltiples levaduras “hijas” y da la apariencia característica de “timón de barco”. Si estas formas típicas no son observadas, la diferenciación con otros hongos como el *Blastomyces dermatitidis* es difícil<sup>15</sup>.

Cultivo. Es posible cultivar *P. brasiliensis* del esputo, biopsias y abscesos con agar Sabouraud dextrosa o agar sangre que contenga cloranfenicol y cicloheximida, y es incubado a temperatura ambiente<sup>3</sup>. La forma del moho

del *P. brasiliensis* crece en 20 a 30 días. Sin embargo, los cultivos pueden ser negativos cuando se obtienen de sitios que están previamente colonizados por bacterias por cuanto inhiben el crecimiento del hongo en el cultivo. Por lo tanto, el diagnóstico final se basa en la identificación de las formas típicas de la levadura en el examen directo del tejido<sup>7</sup>.

**Histopatología.** La biopsia para el examen histopatológico debe evitar áreas necróticas con infección secundaria, hiperqueratosis o exceso de costras. El patrón que se evidencia es granulomatoso. El granuloma es rico en células epitelioides y células gigantes multinucleadas, algunas de las cuales contienen cantidades variables del hongo; infiltrado de polimorfonucleares, monocitos y macrófagos. En la paracoccidiodomicosis crónica es común encontrar granulomas que rodean las levaduras, aunque en ocasiones se encuentra en pacientes con paracoccidiodomicosis aguda. *P. brasiliensis* se puede evidenciar en la tinción de hematoxilina-eosina, pero cuando hay pocos hongos, estos se visualizan mejor con tinciones especiales como el PAS y plata metenamina<sup>3</sup>.

**Pruebas serológicas.** La detección de anticuerpos específicos se usa en la evaluación inicial de los pacientes en quienes se sospecha que están infectados por *P. brasiliensis*, así como también para monitorear la respuesta al tratamiento (una respuesta clínica adecuada se correlaciona con la disminución del título de anticuerpos). Por lo tanto, los exámenes serológicos se deben realizar en todas las formas clínicas, ya que estos dan información importante acerca de la enfermedad, actividad y pronóstico<sup>26</sup>.

Hay varias pruebas serológicas disponibles, como la inmunoinfusión cuantitativa, fijación del complemento, Elisa e inmunoelectroforesis. La utilidad de algunos de estos, como por ejemplo Elisa y fijación del complemento está limitada debido a que existe reacción cruzada entre el *P. brasiliensis* y otros hongos como el *Histoplasma capsulatum*. La prueba serológica más confiable para el diagnóstico de la paracoccidiodomicosis es la inmunoinfusión cuantitativa porque presenta alta sensibilidad y especificidad, es fácil de realizar y es la que se encuentra disponible en las zonas endémicas. Es importante tener en cuenta que la sensibilidad de los exámenes serológicos es menor en los pacientes inmunocomprometidos<sup>25</sup>.

Estas pruebas se deben realizar antes de iniciar la terapia, a los tres meses del inicio del tratamiento y posteriormente cada seis meses hasta completar la terapia. Así mismo, se recomienda repetir las si hay sospecha de recurrencia de la enfermedad. Lo que se espera encontrar es una disminución progresiva de los títulos de anticuerpos después de uno a tres meses de haber iniciado el tratamiento hasta que haya una estabilización de títulos bajos<sup>25,27</sup>.

**Otros exámenes.** Otros métodos como la detección de antígenos son útiles en pacientes inmunocompro-

metidos, en quienes las pruebas serológicas pueden dar falsos negativos. La detección de antígenos específicos de glicoproteína como la gp43 y la gp7 en el suero, líquido cefalorraquídeo o lavado broncoalveolar, se realiza por medio de ensayos inmunoenzimáticos; sin embargo, este examen no está comercialmente disponible<sup>25,28</sup>.

**Paracoccidiodina.** La prueba intradérmica de paracoccidiodina no es útil para el diagnóstico debido a que es baja su sensibilidad. Esta prueba solo se usa en estudios epidemiológicos<sup>28</sup>.

Además de los exámenes anteriormente mencionados, se deben realizar los siguientes exámenes de laboratorio y de imagen<sup>3</sup>:

1. Hemograma y velocidad de sedimentación
2. Pruebas de función renal
3. Pruebas de función hepática
4. Sodio y potasio
5. Electroforesis de proteínas (en las formas agudas)
6. Rayos X AP y lateral de tórax: indicado en pacientes con compromiso pulmonar. Se realiza en el momento del diagnóstico, cada dos meses por los primeros seis meses de tratamiento y, posteriormente, cada nueve meses hasta completarlo. La TAC de tórax estaría indicada en aquellos casos en los que la respuesta clínica no se evidencia por medio de la radiografía o para la evaluación de secuelas pulmonares
7. Ecografía abdominal (en las formas agudas)
8. También se recomienda hacer TAC de SNC o abdomen en aquellos pacientes que tienen compromiso de estos órganos.

## Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial de las lesiones orales y de la mucosa laríngea es el carcinoma escamocelular. También se debe tener en cuenta la leishmaniasis mucocutánea, tuberculosis, sífilis y otras neoplasias. Las formas linfagíticas llegan a simular tuberculosis y enfermedad de Hodgkin. Las erupciones difusas en la piel deben diferenciarse de sífilis, psoriasis y linfomas. Si son localizadas se deben diferenciar de la leishmaniasis fija, esporotricosis, tuberculosis y la cromomicosis. En ocasiones se confunde con la sarcoidosis o lupus eritematoso<sup>2</sup>.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la paracoccidiodomicosis aguda/subaguda se deben considerar infecciones sistémicas y linfomas asociados con linfadenopatía generalizada, fiebre, pérdida de peso, anemia y hepatoesplenomegalia. Las infecciones que tienen manifestaciones similares incluyen: histoplasmosis diseminada, tuberculosis, sífilis, infección primaria por HIV, entre otras. En el diagnóstico diferencial de la paracoccidiodomicosis crónica con compromiso de los pulmones hay que tener en cuenta otras causas infec-

ciosas como la tuberculosis, histoplasmosis, al igual que entidades no infecciosas como la sarcoidosis y la fibrosis pulmonar intersticial idiopática<sup>15</sup>.

Las masas intra-abdominales ganglionares se deben diferenciar de una neoplasia visceral<sup>8</sup>.

## Secuelas

Las secuelas de la paracoccidiodomicosis son causadas por un proceso inflamatorio crónico, el cual, en los estadios más avanzados de la respuesta inflamatoria, lleva a una producción aumentada de citoquinas con acumulación de colágeno y formación de fibrosis que causa disfunción anatómica y funcional de los órganos afectados<sup>3</sup>.

Las secuelas en los pacientes que se presentan con la forma aguda de la paracoccidiodomicosis son infrecuentes. La mayoría son causadas por fibrosis de los nodos linfáticos mesentéricos que produce malabsorción. En la paracoccidiodomicosis crónica, es importante tener en cuenta las posibles secuelas, la mayoría de ellas representadas por falla respiratoria crónica que puede resultar en fibrosis pulmonar, disminución de la respuesta adrenal o enfermedad de Addison<sup>7,29</sup>.

Las secuelas pulmonares se producen incluso si el paciente ha recibido una terapia antifúngica adecuada. En un estudio retrospectivo de 47 pacientes con paracoccidiodomicosis crónica que fueron tratados con itraconazol y posteriormente seguidos por una media de 5.6 años, la fibrosis se correlacionó con la severidad de los infiltrados en el momento del diagnóstico. Se encontró fibrosis en el 83% de los pacientes que tenían infiltrados severos en el diagnóstico comparado con 13% en los pacientes que presentaron infiltrados leves. Por lo tanto, el aspecto más importante para prevenir la fibrosis pulmonar es hacer un diagnóstico temprano<sup>26</sup>.

Además de las secuelas pulmonares, la fibrosis también se observa cuando hay compromiso de piel y mucosas y se manifiesta con disfonía, obstrucción laríngea, reducción de la apertura de la comisura oral o sinequias de las caderas. Otras secuelas incluyen microstomía y estenosis de la glotis o la tráquea<sup>3</sup>.

## Tratamiento

Una cura espontánea es infrecuente, excepto en algunos casos de infección pulmonar primaria. Por lo tanto, aquellos pacientes enfermos en quienes el hongo es aislado, deben recibir tratamiento<sup>30</sup>.

A pesar de la existencia de tratamientos efectivos para la paracoccidiodomicosis, la naturaleza polimórfica de las lesiones, puede llevar a un diagnóstico retardado y resulta en secuelas incapacitantes. Además, se han realizado

pocos estudios para definir su tratamiento óptimo. Solo hay dos estudios aleatorizados publicados; sin embargo, ninguno de ellos tiene suficiente poder para valorar las tasas de curación y respuesta<sup>31-33</sup>.

El tratamiento de la paracoccidiodomicosis debe incluir medicamentos antifúngicos, soporte nutricional, manejo de las secuelas, comorbilidades y la presencia de enfermedades oportunistas.

*P. brasiliensis* es sensible a la mayoría de los agentes antifúngicos, incluida la anfotericina B, los azoles (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), la terbinafina e, incluso, las sulfonamidas como el trimetoprim-sulfametoxazol, aunque el uso de estas últimas requiere tratamiento prolongado para evitar recaídas<sup>34</sup>.

De acuerdo con la IX reunión internacional de Paracoccidiodomicosis, (Sao Paulo, Brasil en octubre de 2005), el trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), la anfotericina B deoxicolato, el itraconazol y el ketoconazol, son los medicamentos recomendados<sup>34</sup>.

El TMP/SMX y el itraconazol, son los medicamentos de elección, y la anfotericina B solo está indicada en los casos severos que amenazan la vida<sup>3</sup>.

En la fase inicial del tratamiento, los pacientes deben ser evaluados cada mes con examen físico, hematológico, bioquímico, serológico y radiológico. Esta fase termina cuando hay curación clínica y normalización de la velocidad de sedimentación. En el segundo periodo, llamado tratamiento suplementario, los pacientes deben ser evaluados con examen físico, serología y exámenes radiológicos cada tres meses. No hay un consenso en cuanto a la duración del tratamiento y los criterios para su terminación. Los especialistas sugieren que si la serología por inmunoinfusión se vuelve negativa o disminuye por debajo de 1:2 diluciones, los pacientes que tienen la forma aguda/subaguda moderada o la forma crónica leve deben ser tratados por dos años. Los casos severos de las formas aguda/subaguda y crónica, y en casos especiales como en mujeres en embarazo, deben recibir tratamiento individualizado. Estos pacientes deben ser tratados hasta un año después de la negativización de la inmunoinfusión<sup>3</sup>.

Itraconazol. Ha sido ampliamente usado en el tratamiento de la paracoccidiodomicosis y sus tasas de respuesta son altas, por lo que es el medicamento de elección en las formas leves y moderadas, a dosis de 100-200 mg vía oral al día. La eficacia del itraconazol fue mostrada por primera vez en un estudio no comparativo en el que 47 pacientes (45 con enfermedad crónica) recibieron itraconazol por un tiempo promedio de seis meses (tres a 24 meses). La tasa de respuesta global fue del 91%. De los 15 pacientes que fueron seguidos por 12 meses después de la terapia, ninguno tuvo recaída de la enfermedad<sup>35</sup>.

Trimetoprim-sulfametoxazol. Aunque se ha usado ampliamente, no ha sido evaluado en ensayos clínicos



aleatorizados. Al parecer, las tasas de respuestas son similares a las obtenidas con el itraconazol. Sin embargo, el tratamiento con TMP-SMX es más prolongado (usualmente dos años), por lo que se presentan altas tasas de falla terapéutica. La dosis es de 800/160 mg cada 12 horas por vía oral, como dosis de ataque por 30 días y, posteriormente, se disminuye a 400/80 mg/día hasta que el paciente cumpla con los criterios de curación. Es el medicamento de elección en niños, con una dosis recomendada de 4-6 mg/kg de TMP y 20-30 mg/kg de SMX, dividida en dos dosis al día<sup>11,36</sup>.

Anfotericina B. La necesidad de su administración parenteral (IV), sus efectos colaterales y su toxicidad (nefrotoxicidad), limitan su uso. Por lo anterior, y por la buena respuesta que se obtiene con el itraconazol, la anfotericina B es reservada para pocos casos<sup>37</sup>.

Para su administración los pacientes necesitan ser hospitalizados y debe ser diluida en dextrosa al 5%, y pasar la infusión gota a gota en seis horas. La dosis inicial es de 0.25 mg/kg/día y, si es tolerada, se aumenta hasta 1 mg/kg/día o en días alternos<sup>3</sup>.

Es considerada el medicamento de elección en casos severos (como aquellos que requieren hospitalización por la presencia de falla respiratoria), en aquellos pacientes que presenten hepatopatía, y en el tratamiento de pacientes con sepsis por *P. brasiliensis* (ocasionalmente vista en la forma aguda/subaguda)<sup>32</sup>.

Los principales efectos secundarios durante la infusión son la hipertermia, escalofríos, pérdida del apetito, náusea y flebitis del sitio usado para la infusión. Estos efectos se controlan con hidrocortisona diluida en dextrosa. Los glucocorticoides no interfieren con la eficacia de la anfotericina B si son administrados en la misma solución. También puede ocurrir anemia, aumento de los niveles de urea, repolarización ventricular con inversión de la onda T y aumento de la onda U, como resultado de una hipocalcemia en pacientes con problemas renales. Por lo anterior, es mandatorio monitorear los niveles de potasio. Las posibles alteraciones cardíacas son reversibles al finalizar el tratamiento. Este medicamento está contraindicado en pacientes con cardiopatía, nefropatía, o aquellas personas mayores de 65 años<sup>2,3,38</sup>.

Otros agentes. Agentes como el fluconazol y la terbinafina son activos contra el *P. brasiliensis*. Sin embargo, debido a la experiencia clínica escasa, usualmente no son usados en el tratamiento de la paracoccidiodomicosis<sup>39,40</sup>.

El voriconazol tiene una excelente actividad *in vitro* contra *P. brasiliensis*, y ha sido evaluado en el tratamiento de la paracoccidiodomicosis en un estudio clínico abierto, en el que 53 pacientes fueron aleatorizados 3:1 a recibir voriconazol (400 mg en el primer día,

seguido de 200 mg/día) versus itraconazol (200 mg/día) por seis meses a un año. Se demostró una respuesta completa y parcial de 88.6% para aquellos tratados con voriconazol, versus 94.4% en el grupo de itraconazol; aunque no se alcanzó una significancia estadística, el voriconazol podría ser otra opción para el tratamiento de esta enfermedad<sup>33,41,42</sup>.

## Elección del tratamiento

Enfermedad leve o moderada. Itraconazol cápsulas (100 mg una o dos veces al día) es el medicamento de elección en la paracoccidiodomicosis leve o moderada en adultos. Para los niños se recomienda la solución de itraconazol 5 mg/kg una vez al día o TMP-SMX.

Enfermedad grave. Para aquellos pacientes con paracoccidiodomicosis severa (hipotensión, falla respiratoria, desnutrición severa) se sugiere el tratamiento con anfotericina B. Una alternativa es el TMP-SMX intravenoso (8- 10 mg/kg/día del componente del TMP dividido en tres dosis diarias). En caso de compromiso del SNC, se cuenta con el TMP-SMX o la anfotericina B. Esta última solo se usa en casos de resistencia o intolerancia al TMP/SMX, debido a que tiene poca penetración al líquido cefalorraquídeo<sup>3</sup>.

Aquellos pacientes a los que inicialmente se les da tratamiento intravenoso, pueden ser cambiados a terapia oral cuando se advierta mejoría significativa en la condición clínica del paciente (resolución de la hipotensión, disminución de la ascitis y mejoría de la función respiratoria) que, usualmente, se alcanza 20-40 días después de la terapia IV. La transición de la terapia IV a la oral se debe hacer con precaución en aquellos pacientes con compromiso intestinal importante, debido a que la absorción del agente oral disminuye si hay edema de la pared abdominal, compromiso de los nodos linfáticos abdominales y fibrosis. En estos casos se debe evitar el uso de itraconazol oral en cápsulas porque tiene una absorción oral errática<sup>11</sup>.

Gryschek *et al.*, discutieron la posibilidad de una "reacción paradójica" cuando se tratan las formas graves de paracoccidiodomicosis. Describen dos pacientes con paracoccidiodomicosis aguda, con empeoramiento clínico de la enfermedad a pesar de tratamiento adecuado, quienes respondieron a terapia adyuvante con glucocorticoides. Esto se basa en el hecho de que las formas graves inducen una respuesta inflamatoria intensa, la cual puede producir más daño al paciente que la infección por sí sola. Este argumento se basa en publicaciones previas que han demostrado niveles elevados de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  en pacientes con paracoccidiodomicosis grave y su papel deletéreo para el paciente<sup>42-46</sup>.

## Duración del tratamiento

La duración del tratamiento es un tema de debate por cuanto no existen estudios aleatorizados que comparen la duración de los diferentes tratamientos. Generalmente los azoles requieren un período de tratamiento menor que el TMP-SMX. El itraconazol y el voriconazol son usualmente administrados entre seis y 12 meses, en cambio el TMP-SMX requiere un periodo más largo para evitar recaídas (usualmente 24 meses)<sup>1,7,31</sup>.

Los pacientes con formas graves, al igual que aquellos con compromiso del SNC o pacientes inmunocomprometidos, requieren mayor tiempo de tratamiento (>dos años), incluso si se usa el itraconazol. El tratamiento se debe continuar hasta que haya resolución de los signos clínicos y radiológicos, y disminución significativa de los títulos de anticuerpos. Sin embargo, la presencia de secuelas complica la interpretación de los hallazgos clínicos y radiológicos<sup>33</sup>.

## Criterios de curación

Criterios absolutos de curación son difíciles de establecer, por lo que algunos prefieren llamarlo “curación aparente”. Se usan criterios clínicos, radiológicos y serológicos<sup>7,34,42</sup>.

La cura clínica significa resolución de los signos y síntomas, con resolución de las lesiones en piel y mucosas, involución de las linfadenopatías y recuperación del peso del paciente. La cura micológica es cuando hay prueba de la eliminación del agente a través del directo o el cultivo. La cura radiológica significa la estabilización de la imagen radiológica durante el seguimiento. La regresión de la enfermedad pulmonar en la paracoccidiodomicosis ocurre generalmente en los primeros seis meses de la terapia pero, en pocos casos, la regresión toma hasta 12 meses. Las lesiones cavitarias usualmente tienen una regresión más lenta. La cura serológica está indicada cuando hay negativización o estabilización de la dilución menor o igual a 1:2, mantenida por un período mínimo de dos años después de la interrupción terapéutica<sup>3</sup>.

Cuando el paciente cumple con estos criterios debe ser seguido de manera ambulatoria cada seis meses durante el primer año y, posteriormente, se le debe indicar que consulte en caso de ser necesario.

## Recaídas

Las recaídas son poco comunes y ocurren principalmente en pacientes con paracoccidiodomicosis crónica diseminada, especialmente si el paciente ha suspendido el tratamiento antes de lo recomendado; y también en los pacientes inmunocomprometidos<sup>11,22</sup>.

Aquellos que reciben el tratamiento completo con itraconazol, las tasas de recaída son menores del 5%. Las tasas de recurrencia con el TMP-SMX son hasta del 25%, y con la anfotericina B del 20% al 30%. Si las manifestaciones clínicas reaparecen o se aíslan estructuras del hongo, se debe hacer un nuevo curso de tratamiento. En los casos de recurrencia serológica sin manifestaciones clínicas o radiológicas que sugieran enfermedad activa, solo se administra la fase suplementaria del tratamiento nuevamente<sup>3,29</sup>.

## Pronóstico

El pronóstico de la paracoccidiodomicosis depende de la forma clínica que presente el paciente. En un estudio de 63 niños con la forma aguda de la enfermedad que recibieron TMP-SMX murieron seis pacientes<sup>13</sup>. En los adultos con la forma crónica la mortalidad es menor, pero la morbilidad es alta en caso de presentarse secuelas severas, especialmente aquellos pacientes con compromiso pulmonar severo<sup>12</sup>.

## CONCLUSIÓN

Como la paracoccidiodomicosis es una de las micosis profundas más prevalentes en América Latina y presenta gran variabilidad clínica, es importante realizar un diagnóstico oportuno para evitar las secuelas que son más comunes en los pacientes con la forma crónica.

## AGRADECIMIENTOS

A la doctora Ángela Londoño por su colaboración en el suministro de las fotos.

## REFERENCIAS

1. García M, Guimerá FJ, Arévalo P, Castro C, Sáez M, Dorta Alom S, et al. Cutaneous primary paracoccidiodomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14(2):113–117.
2. Rivitti EA, Aoki V. Deep Fungal Infections in Tropical Countries. *Clin Dermatol* 1999; 17(2):171–190.

3. Ramos-E-Silva M, Saraiva E. Paracoccidiodomicosis. *Dermatol Clin* 2008; 26(2):257-269.
4. Calle D, Rosero DS, Orozco LC, Camargo D, Castañeda E, Restrepo A. Paracoccidiodomicosis in Colombia: an ecological study. *Epidemiol Infect* 2001; 126(2):309-315.
5. Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, Martinez R. Paracoccidiodomicosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85(3):546-550.
6. Corte AC, Svoboda WK, Navarro IT, Freire RL, Malanski LS, Shiozawa MM, et al. Paracoccidiodomicosis in wild monkeys from Paraná State, Brazil. *Mycopathologia* 2007; 164(5):225-228.
7. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidiodomicosis: An update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6(2):89-117.
8. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér SA, Papaiordanou PM, Goveia A, et al. Endemic regions of paracoccidiodomicosis in Brazil: A clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(3):390-394.
9. Bagagli E, Theodoro RC, Bosco SM, McEwen JG. Paracoccidiodomicosis brasiliensis: Phylogenetic and ecological aspects. *Mycopathologia* 2008; 165(4-5):197-207.
10. Franco M, Bagagli E, Scapolio S, da Silva Lacaz C. A critical analysis of isolation of Paracoccidiodomicosis brasiliensis from soil. *Med Mycol* 2000; 38(3):185-191.
11. Travassos LR, Taborda CP, Colombo AL. Treatment options for paracoccidiodomicosis and new strategies investigated. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6(2):251-262.
12. Ameen M, Talhari C, Talhari S. Advances in Paracoccidiodomicosis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 35(6):576-580.
13. Pereira RM, Bucarechi F, Barison Ede M, Hessel G, Tresoldi AT. Paracoccidiodomicosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46(3):127-131.
14. Nogueira MG, Andrade GM, Tonelli E. Clinical evolution of paracoccidiodomicosis in 38 children and teenagers. *Mycopathologia* 2006; 161(2):73-81.
15. Restrepo A, Benard G, de Castro CC, Agudelo CA, Tobón AM. Pulmonary paracoccidiodomicosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29(2):182-197.
16. Bicalho RN, Santo MF, de Aguiar MC, Santos VR. Oral paracoccidiodomicosis: a retrospective study of 62 Brazilian patients. *Oral Dis* 2001; 7(1):56-60.
17. Sant'Anna GD, Mauri M, Arrarte JL, Camargo H Jr. Laryngeal manifestations of paracoccidiodomicosis (South American blastomycosis). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(12):1375-1378.
18. Castro LG, Müller AP, Mimura MA, Migliari DA. Hard palate perforation: an unusual finding in paracoccidiodomicosis. *Int J Dermatol* 2001;40(4):281-283.
19. Oñate JM, Tobón AM, Restrepo A. [Adrenal gland insufficiency secondary to paracoccidiodomicosis]. *Biomedica* 2002; 22(2):280-286.
20. De Almeida SM. Central nervous system paracoccidiodomicosis: An overview. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(2):126-133.
21. Silva-Vergara ML, Teixeira AC, Curi VG, Costa Júnior JC, Vanunce R, Carmo WM, et al. Paracoccidiodomicosis associated with human immunodeficiency virus infection. Report of 10 cases. *Med Mycol* 2003; 41(3):259-263.
22. Morejón KM, Machado AA, Martinez R. Paracoccidiodomicosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: A case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80(3):359-366.
23. Zavascki AP, Bienardt JC, Severo LC. Paracoccidiodomicosis in organ transplant recipient: case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46(5):279-281.
24. Shikanai-Yasuda MA, Duarte MI, Nunes DF, Lacaz CS, Sabagga E, Abdala E, et al. Paracoccidiodomicosis in a renal transplant recipient. *J Med Vet Mycol* 1995; 33(6):411-414.
25. de Camargo ZP. Serology of paracoccidiodomicosis. *Mycopathologia* 2008; 165(4-5):289-302.
26. Dos Santos JW, Debiasi RB, Miletho JN, Bertolazi AN, Fagundes AL, Michel GT. Asymptomatic presentation of chronic pulmonary paracoccidiodomicosis: case report and review. *Mycopathologia* 2004; 157(1):53-57.
27. Del Negro GM, Pereira CN, Andrade HF, Palacios SA, Vidal MM, Charbel CE, et al. Evaluation of tests for antibody response in the follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidiodomicosis. *J Med Microbiol* 2000; 49(1):37-46.
28. Marques da Silva SH, Colombo AL, Blotta MH, Lopes JD, Queiroz-Telles F, Pires de Camargo Z. Detection of circulating gp43 antigen in serum, cerebrospinal fluid, and bronchoalveolar lavage fluid of patients with paracoccidiodomicosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8):3675-3680.
29. Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, Alvarez DL, Arango M, Cano LE, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidiodomicosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37(7):898-904.
30. Restrepo A. Treatment of tropical mycoses. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(3):91-102.
31. Miyaji M, Kamei K. Imported mycoses: An update. *J Infect Chemother* 2003; 9(2):107-113.

32. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y, Del Negro GM, Hoo S, Vaccari EH, et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol* 2002; 40(4):411-417.
33. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(11):1462-1469.
34. Menezes VM, Soares BG, Fontes CJ. Drugs for treating paracoccidioidomycosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD004967.
35. Naranjo MS, Trujillo M, Munera MI, Restrepo P, Gomez I, Restrepo A. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. *J Med Vet Mycol* 1990; 28(1):67-76.
36. Barraviera B, Mendes RP, Machado JM, Pereira PC, de Souza MJ, Meira DA. Evaluation of treatment of paracoccidioidomycosis with cotrimazine (combination of sulfadiazine and trimetoprim). Preliminary report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1989; 31(1):53-55.
37. Dillon NL, Sampaio SA, Habermann MC, Marques SA, Lastória JC, Stolf HO, et al. Delayed results of treatment of paracoccidioidomycosis with amphotericin B plus sulfamides versus amphotericin B alone. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1986; 28(4):263-266.
38. De Campos EP, Sartori JC, Hetch ML, De Franco MF. Clinical and serologic features of 47 patients with paracoccidioidomycosis treated by amphotericin B. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1984; 26(4):212-217.
39. Martinez R, Malta MH, Verceze AV, Arantes MR. Comparative efficacy of fluconazole and amphotericin B in the parenteral treatment of experimental paracoccidioidomycosis in the rat. *Mycopathologia* 1999; 146(3):131-134.
40. Hahn RC, Fontes CJ, Batista RD, Hamdan JS. In vitro comparison of activities of terbinafine and itraconazole against *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Clin Microbiol* 2002; 40(8):2828-2831.
41. McGinnis MR, Pasarell L, Sutton DA, Fothergill AW, Cooper CR Jr, Rinaldi MG. In vitro evaluation of voriconazole against some clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1832-1834.
42. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological, clinical, diagnostic and treatment updating. *An Bras Dermatol* 2013; 88:700-711.
43. Gryscek RC, Pereira RM, Kono A, Patzina RA, Tresoldi AT, Shikanai-Yasuda MA. Paradoxical reaction to treatment in 2 patients with severe acute paracoccidioidomycosis: a previously unreported complication and its management with corticosteroids. *Clin Infect Dis* 2010; 50:e56-58.
44. Benard G, Campos AF, Netto LC, Gonçalves LG, Machado LR, Mimicos EV. Treatment of severe forms of paracoccidioidomycosis: is there a role for corticosteroids? *Med Mycol* 2012;50:641-648.
45. Peraçoli MT, Kurokawa CS, Calvi SA, Mendes RP, Pereira PC, Marques AS. Production of pro- and anti-inflammatory cytokines by monocytes from patients with paracoccidioidomycosis. *Microbes Infect* 2003; 5(5):413-418.
46. Parise-Fortes MR, Marques SA, Soares AM, Kurokawa CS, Marques ME, Peraçoli MT. Cytokines released from blood monocytes and expressed in mucocutaneous lesions of patients with paracoccidioidomycosis evaluated before and during trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. *Br J Dermatol* 2006; 154:643-650.