

4 EL CASO DE INFECCIOSAS

CARACTERISTICAS DE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS INFANTIL: INFORME DE CUATRO CASOS

- * María Teresa Ochoa
- * Liliana Franco
- ** Ángela Restrepo

RESUMEN

Entre 1977 y 1990 fueron diagnosticados en la Corporación para Investigaciones Biológicas, 139 pacientes con paracoccidiodomicosis, de los cuales 4 (2.9%) correspondían a la forma juvenil de la enfermedad. Todos los pacientes eran de sexo masculino y presentaban compromiso marcado del sistema reticuloendotelial. En todos los pacientes el diagnóstico inicial se prestó a confusión; en un paciente se pensó en un linfoma no Hodgkin; en otro, en TBC ganglionar, mientras que en los 2 restantes, el diagnóstico fue diferido. Fue posible observar las levaduras multigemantes del *P. brasiliensis* por biopsia de un ganglio cervical en 2 pacientes y por examen directo del exudado de las lesiones cutáneas y ganglionares en los restantes. Además, en los 4 casos se demostró la presencia del hongo (examen directo y aislamiento en cultivo) a partir de las secreciones respiratorias. Lo anterior señala al pulmón como órgano de afección primaria en esta micosis. Todos los pacientes recibieron tratamiento con derivados imidazólicos; la respuesta a la terapia, evaluada mediante un sistema de puntajes, demostró marcada mejoría en 3 pacientes y resolución total en el restante. Se destaca la importancia de considerar la paracoccidiodomicosis dentro del diagnóstico diferencial de las afecciones respiratorias y ganglionares de la infancia.

Palabras clave: Paracoccidiodomicosis, Forma Juvenil, Imidazoles.

* Médica General e investigadora de la CIB

** Jefe sección Micología de la CIB

Separatas: Apartado Aéreo 7378 Medellín, Colombia, S.A.

SUMMARY

From 1977 to 1990, 139 patients with active paracoccidioidomycosis were diagnosed in the mycology laboratory of the CIB. Only 4 (2,9%) of them exhibited the juvenile form of the disease. The patients were all males, 5-14 years of age and presented important involvement of the reticuloendothelial system. The initial clinical diagnosis was not paracoccidioidomycosis; in one patient the disease was diagnosed as non-Hodgkin lymphoma; in another, as ganglionic TBC while in the remaining two, the diagnosis was not attempted. The multiple budding yeast cells of *P. brasiliensis* were observed in biopsy specimen (cervical lymph nodes) in two patients and in direct (KOH) examination (cutaneous and ganglionic lesions) in the remaining two. *P. brasiliensis* was demonstrated by direct (KOH) examination and by culture in sputum samples obtained from the four patients; this fact points towards the lungs as the organ of primary affection in this mycosis. The patients were treated with imidazole derivatives and their outcome was evaluated according to a scoring system; the latter revealed that three patients had marked improvement and one, complete resolution of the pre-therapy abnormalities. In the endemic areas, paracoccidioidomycosis should be taken into consideration in children with respiratory diseases and lymph hypertrophy.

Key words: Paracoccidioidomycosis, Juvenile form, Imidazoles.

INTRODUCCION

La paracoccidioidomycosis (PCM) es una enfermedad sistémica producida por un hongo dimórfico, el *Paracoccidioides brasiliensis*, cuyo nicho ecológico permanece aún desconocido (1); sin embargo, datos clínicos y experimentales indican que la PCM se adquiere por inhalación primaria pulmonar; anteriormente se consideraba que la enfermedad se adquiría por trauma, siendo las puertas de entrada la piel y las mucosas (2, 3, 4).

La PCM se presenta más frecuentemente en los adultos en los cuales es una enfermedad de curso crónico que compromete principalmente los pulmones, la piel, las mucosas y el sistema reticuloendotelial (SRE) (1, 4). En los niños la micosis suele ser de curso agudo o subagudo, con gran compromiso del SRE (1); las manifestaciones clínicas en la infancia son muy polimorfas y el paciente puede consultar por compromiso de un solo órgano o presentar una enfermedad multisistémica (3, 4, 5, 6).

En los adultos hay predominio del sexo masculino, mientras que en los niños la enfermedad afecta a hombres y mujeres en igual proporción; ello sugiere un papel protector de las hormonas sexuales femeninas al inicio de la pubertad (4).

Se presentan a continuación las historias clínicas de 4 pacientes menores de 14 años con diagnóstico de PCM juvenil.

PACIENTES Y METODOS

Entre 1977 y 1990 fueron diagnosticados 139 pacientes con PCM; de éstos, 131 (94.2%) fueron clasificados dentro de la forma crónica del adulto y 8 (5.8%) dentro de la forma juvenil, según lo definido por el Comité Internacional (7). De estos 8 pacientes, 4 (2.9%) eran menores de 14 años, con edades entre 5 y 14 años (promedio 11 años); 3 de tales pacientes presentaban la forma juvenil severa y 1, la moderada.

Los pacientes eran todos del sexo masculino, 3 mestizos y 1 blanco y casi todos (3/4) habían desempeñado oficios en el campo. Las áreas

de procedencia eran municipios del Departamento de Antioquia, como Anorí, Concordia, Campamento y Medellín.

Antes de iniciar la terapia, todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica completa; también se llevaron a cabo los exámenes de laboratorio que incluyeron parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, leucograma, fórmula diferencial, velocidad de sedimentación y recuento de plaquetas); pruebas de función hepática (bilirrubina total y directa, fosfatasas alcalinas, aminotransferasas y tiempo de protrombina), así como examen coprológico. Adicionalmente se tomaron radiografías de tórax y ecografías abdominales. Todos los anteriores exámenes fueron repetidos mensualmente, lo que permitió evaluar no sólo la mejoría del paciente sino también la toxicidad de las drogas empleadas en la terapia.

El diagnóstico micológico se realizó mediante examen microscópico directo (biopsia, KOH) y cultivo de muestras clínicas. Además se colectaron muestras de esputo (espontáneo o inducido), a todos los pacientes, para examen directo (KOH) y cultivo. El diagnóstico fue confirmado por serologías, inmunodifusión en gel de agar (IDGA) y fijación de complemento (F de C) (8, 9).

Todos los pacientes fueron tratados con derivados imidazólicos; un paciente recibió ketoconazol, 2 itraconazol y el restante, saperconazol. La terapia fue suspendida cuando los pacientes presentaban mejoría clínica evidente y desaparecía el *P. Brasiliensis* de las muestras patológicas.

La respuesta a la terapia fue evaluada mediante un sistema de puntajes reportado previamente (10), en el cual cada uno de los hallazgos clínicos y micológicos, recibía un puntaje arbitrario. La suma de estos puntajes constituía el denominador de la fracción. Al final de la terapia se evaluaron los mismos signos y su suma formó el numerador. El resultado de esta fracción se interpretó como sigue: (i) un número negativo: deterioro del paciente; (ii) cero: sin cambios; (iii) un número menor de 0.5, poca mejoría; (iv) un número mayor de 1, gran mejoría; (v) un numerador igual al denominador, resolución completa de los hallazgos post-terapia.

RESULTADOS

La anamnesis de los pacientes reveló que el tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 5,6 meses, con un rango entre 1,5 y 10 meses. El principal motivo de consulta y los hallazgos clínicos iniciales se resumen en la Tabla 1. El dolor abdominal, las lesiones en la piel (Fig. 1) y las grandes adenopatías cervicales (Fig. 2), constituyeron los motivos de consulta más destacados. El hallazgo clínico más constante durante el examen físico, fueron las adenopatías cervicales múltiples, presentes en todos los pacientes.

Vale la pena resaltar que todos los pacientes presentaban desnutrición crónica (peso y talla bajos para la edad (Tabla 2). Como signo agregado a esta patología, se encontró parasitosis intestinal.

El diagnóstico de la micosis se estableció por el examen microscópico directo de los varios materiales patológicos, los que -en todos los casos- mostraron las células multigemantes típicas del *P. brasiliensis*. La biopsia de ganglio linfático practicada en 2 pacientes señaló también la presencia del hongo. Los cultivos permitieron el aislamiento en todos los casos.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, todos los pacientes al momento de su ingreso presentaban hemoglobina y hematocrito bajos, leucocitos y un recuento de plaquetas mayor de lo normal. Dos de ellos presentaban velocidad de sedimentación alta (Tabla 3).

Las pruebas de función hepática fueron normales en 3 pacientes; el restante presentaba, desde su ingreso, disfunción hepática clínica y de laboratorio.

TABLA 1: MOTIVOS DE CONSULTA Y HALLAZGOS CLINICOS INICIALES EN CUATRO PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS JUVENIL

CASO No.	Motivo de consulta	Hallazgos clínicos
1	Dolor abdominal difuso	<ul style="list-style-type: none">• Adenopatías cervicales múltiples• Masa abdominal multinodular (15x8 cms).• Hepatomegalia (8 cms.)
2	Dolor abdominal difuso	<ul style="list-style-type: none">• Adenopatías cervicales múltiples• Masa abdominal (3 x 3 cms).
3	Lesiones en piel Ictericia Gran compromiso del estado general	<ul style="list-style-type: none">• Adenopatías cervicales múltiples• Crépitos basales derechos• Hepatomegalia (16 cms).• Esplenomegalia (10 cms).• Lesiones descamativas, nodulares, algunas de aspecto verrucoso y otras ulcero-costrosas, localizadas en cara, tórax y miembros inferiores.
4	Crecimiento progresivo de masas en cuello	<ul style="list-style-type: none">• Adenopatías cervicales múltiples, fluctuantes



FIGURA 1: PACIENTE No. 3. LESIONES LOCALIZADAS EN REGION DORSAL SUPERIOR ULCEROCOSTROSAS ALGUNAS DE ASPECTO VERRUCOSO

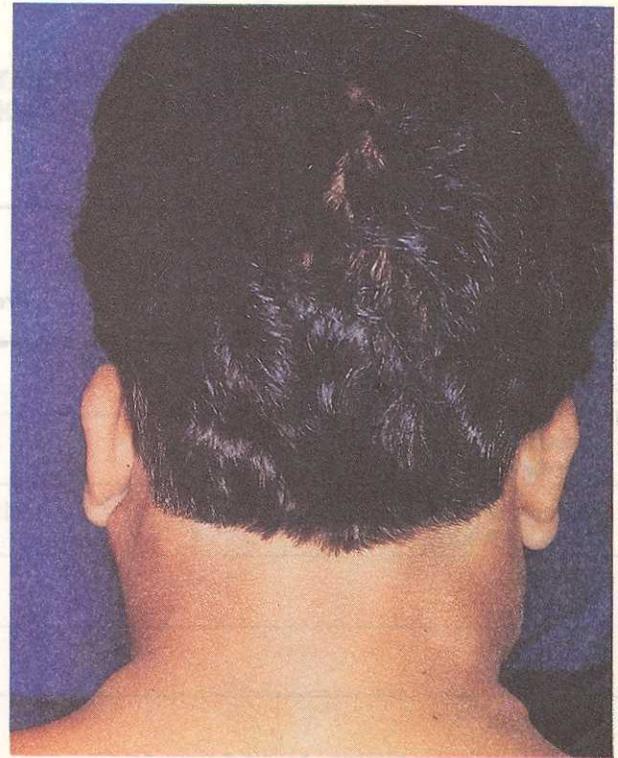


FIGURA 2: PACIENTE No. 4. REGION CERVICAL POSTERIOR: ADENOPATIAS MULTIPLES CONFLUENTES.

TABLA No. 2: ESTADO NUTRICIONAL DE 4 PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS JUVENIL

Características	CASO No.			
	1	2	3	4
Peso real (kg)	18.8	16	29	28
Peso ideal (kg)	35	19	50	50
Talla real (cms)	118	102	135	141
Talla ideal (cms)	142	110	160	160
Coprológico	<ul style="list-style-type: none"> • Ascaris Lumbricoides • Uncinarias 	<ul style="list-style-type: none"> • Entamoeba histolytica • Giardia lamblia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ascaris lumbricoides • Uncinarias 	<ul style="list-style-type: none"> • Ascaris lumbricoides • Trichuris trichuria • Uncinarias • Strongiloides stercoralis

TABLA 3: PARAMETROS HEMATOLOGICOS EN 4 PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS JUVENIL

Prueba (Valores normales)	Valores	
	Promedio	Rango
Hemoglobina (10.5-15.5 gm/dl)	9	7.5 - 10.6
Hematocrito (35 - 49%)	28.9	25 - 35
Leucocitos (4.500 - 13.500)	19.125	10.400 - 28.500
Neutrofilos (55-70%)	66	40 - 83
Linfocitos (25 - 40%)	28	17 - 54
Eosinofilos (2 - 4%)	5	0 - 13
Sedimentación (0 - 20 mm)	46	2 - 95
Recuento de plaquetas (150 - 400 x 10 ³)	557 x 10 ³	(501 x 10 ³ - 642 x 10 ³)

Con respecto a los hallazgos pulmonares, solamente un paciente (caso #3), presentaba síntomas (tos y expectoración) y signos (crépitos basales) pulmonares, simultáneamente con hallazgos radiológicos (infiltrados intersticiales y alveolares) (Fig. 3). Otro paciente (caso #4) presentaba tos y expectoración, pero su radiografía de tórax era normal. Los 2 pacientes restantes eran asintomáticos desde el punto de vista respiratorio y sus radiografías de tórax fueron normales. Sin embargo, los estudios micológicos (directo KOH y cultivo) de las secreciones respiratorias obtenidas de los 4 pacientes, revelaron la presencia del *P. brasiliensis* en las muestras pulmonares (Tabla 4).

La ecografía abdominal realizada antes de iniciarse la terapia, demostró múltiples adenopatías mesentéricas, principalmente a nivel paraórtico, parailíaco y a nivel del hilio hepático; todos los otros órganos fueron normales, a excepción de un paciente que presentó hepatoesplenomegalia y dilatación de las vías biliares intra y extrahepáticas por obstrucción del hilio hepático (Tabla 5) (Figs. 4, 5).

FIGURA 3: PACIENTE No. 3. RADIOGRAFIA DEL TORAX: INFILTRADOS INTERSTICIALES ALVEOLARES EN CAMPOS MEDIOS Y BASALES, BILATERALES.

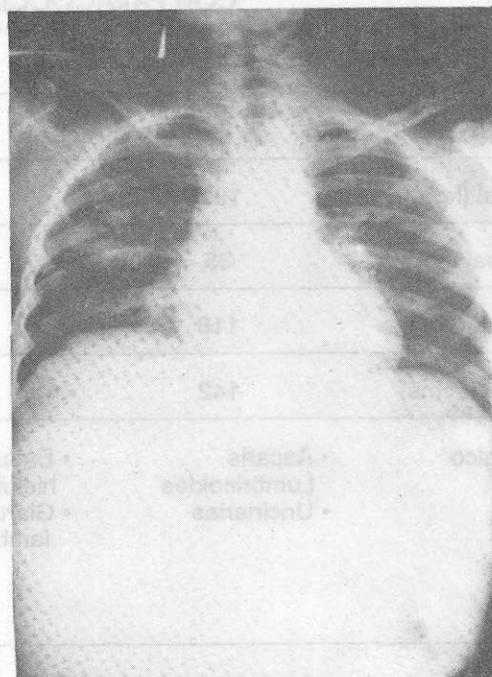


TABLA 4: CUADRO RESPIRATORIO EN 4 PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS JUVENIL

Caso #	Síntomas y signos pulmonares	Radiografía del tórax	Espustos	
			Directo	Cultivo
1	Ninguno	Normal	P. bras.	P. bras.
2	Ninguno	Normal	P. bras.	P. bras.
3	Tos, expectoración, crépitos basales	Infiltrados intersticiales alveolares	P. bras.	P. bras.
4	Tos, expectoración	Normal	P. bras.	P. bras.

TABLA 5: ECOGRAFIA ABDOMINAL EN 4 PACIENTES CON PCM JUVENIL AL INICIO DE LA TERAPIA

Organo comprometido	No. Pacientes con hallazgos	Tipo de lesión
Hígado	1	• Hepatomegalia (16 cms)
Vesicula biliar y vías biliares	1	• Vías biliares intra y extrahepáticas dilatadas por obstrucción del hilio hepático.
Bazo	1	Esplenomegalia (10 cms).
Ganglios linfáticos	4	Hipertrofia (hasta 2 cms), múltiples paraórticas y para-hiliares.

FIGURA 4: PACIENTE No. 2. ECOGRAFIA ABDOMINAL QUE DEMUESTRA LA PRESENCIA DE MULTIPLES ADENOPATIAS PARAAORTICAS

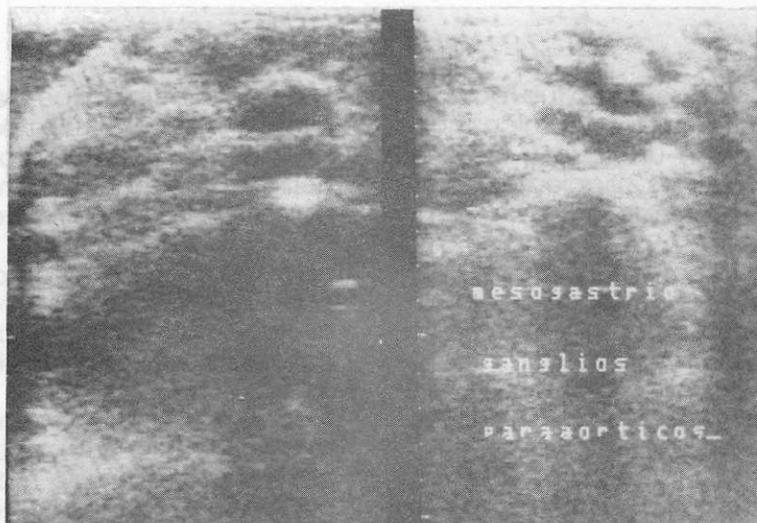
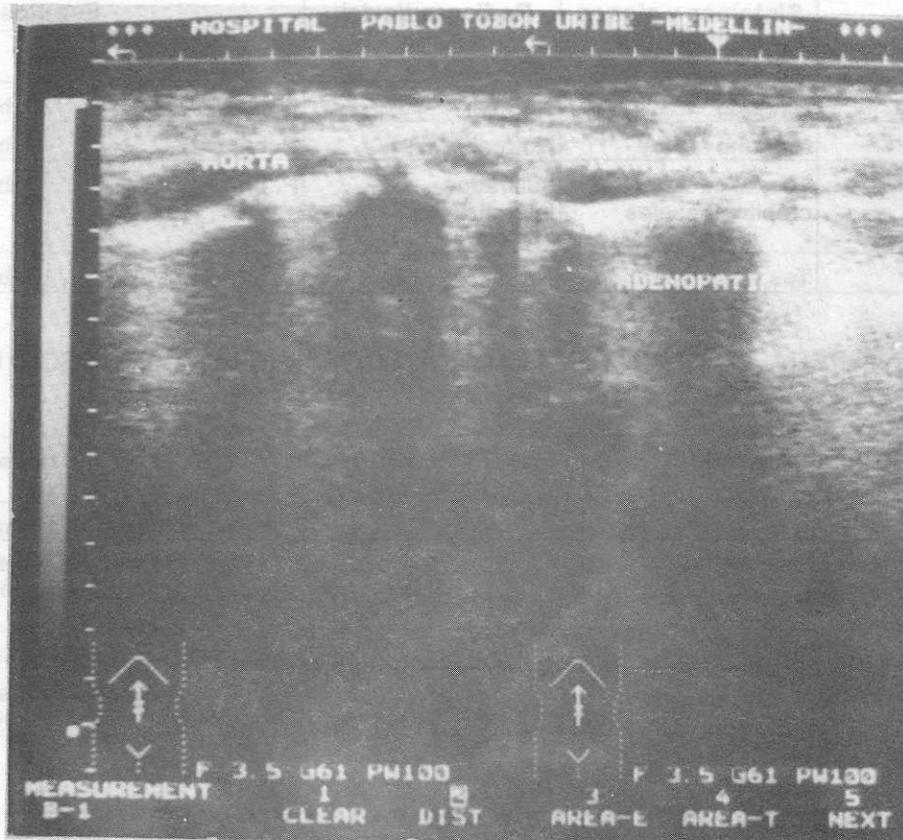


FIGURA 5: PACIENTE No. 4. ECOGRAFIA ABDOMINAL EN LA QUE SE OBSERVAN MULTIPLES ADENOPATIAS PARAAORTICAS Y PARAILIACAS



El diagnóstico clínico correcto no fue realizado de inmediato, confundiendo la micosis con linfoma no Hodgkin, en un caso y con TBC ganglionar en el otro; en los 2 pacientes restantes el diagnóstico fue diferido.

Durante el curso de la enfermedad se presentaron algunas complicaciones; en uno de los pacientes ocurrió obstrucción intestinal; posteriormente, un absceso mesentérico; otro paciente presentó desprendimiento de retina unilateral y otro presentó abscedación y fistulización de ganglios cervicales.

El tratamiento recibido por cada uno de los pacientes y su duración se presenta en la Tabla 6.

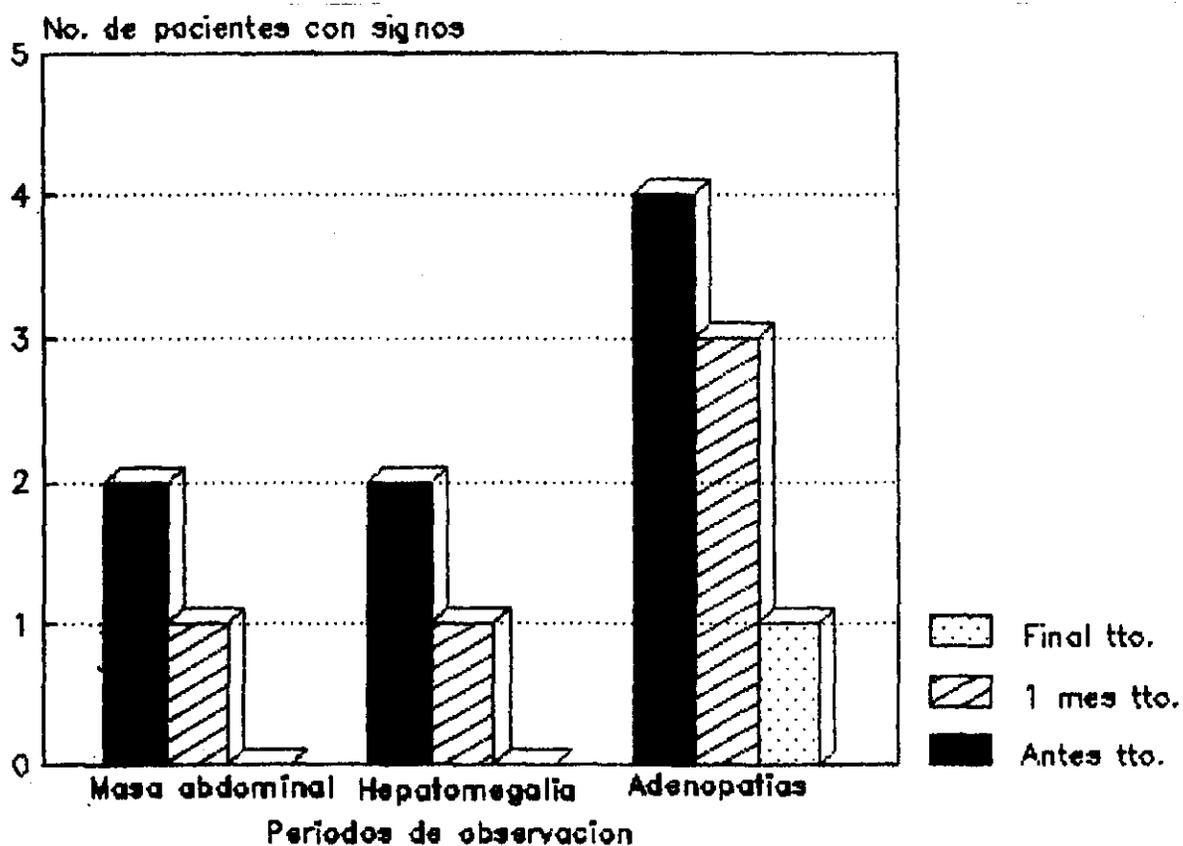
La terapia recibida fue bien tolerada por todos los pacientes; ninguno relató efectos colaterales y las pruebas hematológicas y de función hepática permanecieron normales durante el tiempo de tratamiento. Incluso en el paciente que inició la terapia con disfunción hepática, esta situación no se agravó, sino que, por el contrario, mejoró durante el tratamiento. La evolución de los hallazgos clínicos y micológicos se observa en las gráficas 1 y 2.

Mediante el uso del sistema de puntajes descrito anteriormente (10), se demostró que la terapia había producido marcada mejoría en 3 pacientes y resolución total de las anomalías iniciales en el paciente restante (Tabla 7).

TABLA 6: TRATAMIENTO RECIBIDO POR 4 PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS JUVENIL

Caso #	Medicación	Características de la terapia		
		Dosis (mg/día)	Duración (meses)	Dosis total (gm)
1	Ketoconazol	200	22	132
2	Itraconazol	50	8	13,5
3	Itraconazol	200 100	5 7	51
4	Saperconazol	100	7	Aun en tratamiento

GRAFICA 1: EVOLUCION DE LOS HALLAZGOS CLINICOS DURANTE LA TERAPIA



GRAFICA 2: EVOLUCION DE LOS EXAMENES MICOLOGICOS Y SEROLOGICOS DURANTE LA TERAPIA

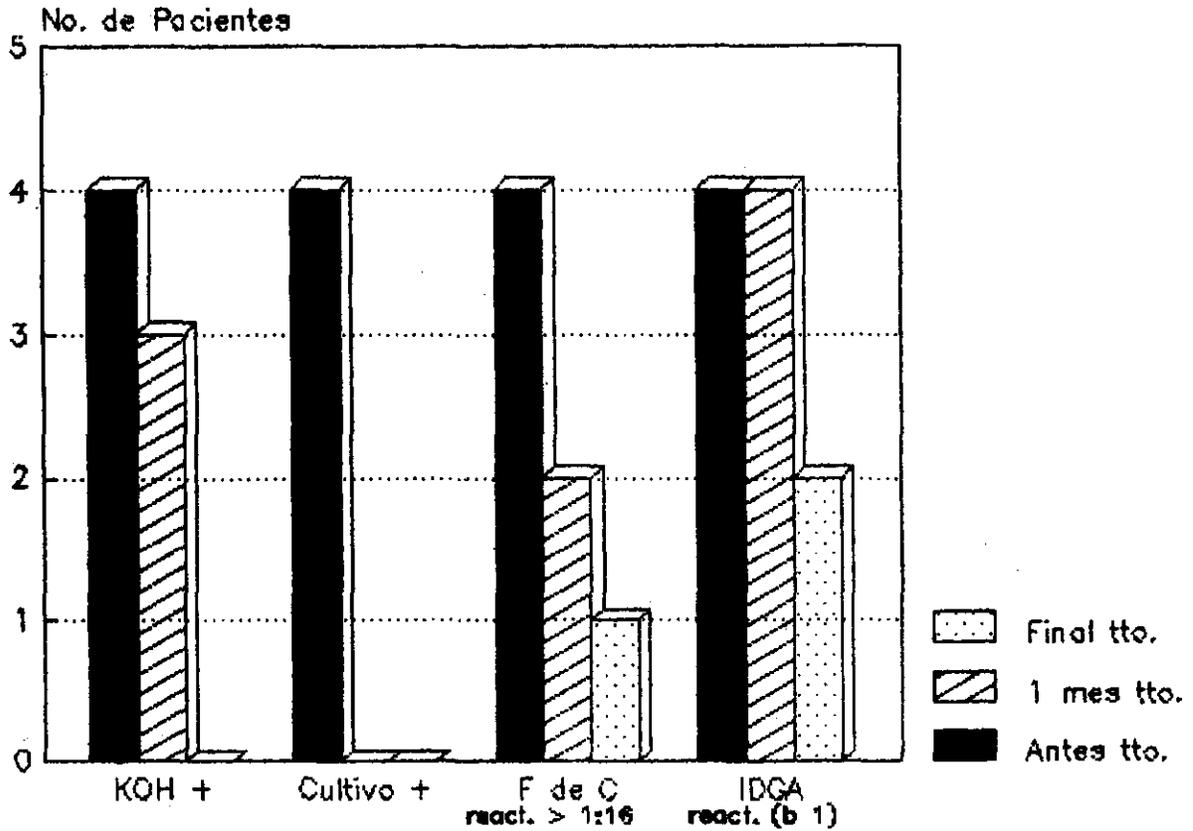


TABLA 7: EVALUACION POR UN SISTEMA DE PUNTAJES, DEL RESULTADO DE LA TERAPIA EN PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS JUVENIL

Resultado Preterapia/Postterapia	Interpretación	No. de pacientes
Negativo	Deterioro	0
Cero	Sin cambios	0
< 0.49	Poca mejoría	0
> 0.5	Marcada mejoría	3
Numerador = denominador	Resolución total	1

DISCUSION

La PCM en pacientes menores de 14 años es de rara observación ya que la forma juvenil representa sólo el 3.5% del total de los casos informados (4, 11, 16); ésto coincide con los datos obtenidos en este trabajo, 2.9%. En cuanto a los niños, la enfermedad es aún más frecuente; Londero y Melo en un total de 14 series de casos publicadas hasta 1983 reunieron 143 pacientes (11, 16). Sin embargo, los estudios epidemiológicos con intradermorreacción han demostrado que la exposición al *P. brasiliensis* puede ocurrir en edades tempranas; Pedrosa reportó que el 39.5% de los niños entre 6 y 15 años, habitantes de una zona rural de Río de Janeiro, tenían una paracoccidioidina positiva (12). La baja frecuencia de la micosis en niños podría explicarse tanto por el largo período de incubación de la micosis (1) como por la presencia de una infección latente, cuyas manifestaciones clínicas aparecen años después de la exposición inicial (4). Se ha señalado que la desnutrición podría ser un factor importante en la transición entre la paracoccidioidomycosis infección y la enfermedad (13). Los pacientes presentados en este trabajo eran desnutridos crónicos y tenían además, anemia y parasitosis intestinal.

También es importante resaltar que el pulmón es el órgano de afección primaria en la PCM juvenil (1, 7), como lo confirman los datos de este estudio, donde se demostró el *P. brasiliensis* en el examen directo y en el cultivo de las secreciones respiratorias de todos los pacientes.

La PCM juvenil es muy polimorfa en sus manifestaciones clínicas (4), lo que lleva a un diagnóstico inicial equivocado, tal como sucedió en nuestros casos. Sin embargo, el diagnóstico de laboratorio es fácil de establecer y puede hacerse en el 85 a 95% de los casos por el simple examen directo (KOH o biopsia), o también por cultivos y serología; para estas últimas, las muestras pueden ser enviadas a distancia (1).

El pronóstico de la PCM juvenil depende del estado del paciente al momento del diagnóstico; la mortalidad es alta y en ausencia de terapia específica fluctúa entre el 25 y el 30% (4, 14). Se ha demostrado que las sulfas y la anfotericina B son drogas efectivas en el tratamiento de la PCM; sin embargo, la terapia prolongada requerida para las primeras y los

efectos tóxicos de la segunda las convierten en drogas de difícil administración; por el contrario, los derivados imidazólicos (ketoconazol, itraconazol y saperconazol) tienen menos efectos secundarios, dan buenas respuestas con terapias cortas, por lo que son una buena alternativa terapéutica (10, 15).

REFERENCIAS

1. Restrepo, A. Paracoccidioidomycosis. En: Vélez, H., Rojas, W., Borrero, J., Restrepo, J. Ed. Fundamentos de Medicina. 4a. Ed. Medellín. CIB, 1991. pgs. 75-84.
2. Bittenncourt, A.L., Freire, J.A., Cendon, S.P. Paracoccidioidomycosis in a four-year old boy. *Mycopathol.* 1986, 93: 55-59.
3. Ramos, C.D., Londero, A.T., Gal, M.C.L. Pulmonary paracoccidioidomycosis in a nine year old girl. *Mycopathol.* 1981. 74: 15- 18.
4. Restrepo, A. Paracoccidioidomycosis. In: Feigin R.D., Cherry J.D. Eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 2nd Ed. Philadelphia. W.B. Saunder. 1987. 1963-1968.
5. Azulay R.D. Velosa, M.B., Suguimoto, S.Y., Ishida, C.E., Pereira, A.C. Acute disseminated paracoccidioidomycosis. *Int. J. Dermatol.* 1988, 27: 510-511.
6. Petlik, M.E.I., Porta, G., Kiss, M.H.B., Oselka, G.W. Paracoccidioidomycosis generalizada com comprometimento ósseo em crianças: Relato de dois casos *Pediat. Sao Paulo*, 1980. 2: 65-72.
7. Franco, M., Montenegro, M.R., Mendes, R.P., Marques, S.A., Dillon, N.L., da Silva, N.G. Paracoccidioidomycosis: A recently proposed classification of its clinical forms. *Rev. Soc. Brasileira Med. Trop.* 1987. 20: 129-132.
8. Panamerican Sanitary Bureau 1972. Coordinating Mycoses. Subcommittee on diagnostic procedures. *Manual of Standardized Serodiagnostic Procedures for Systemic Mycoses. Part I. Agar Immunodiffusion tests.* Pan American Sanitary Bureau, Washington, D.C.
9. Panamerican Sanitary Bureau 1972. Coordinating Mycoses. Subcommittee on diagnostic procedures. *Manual of Standardized Serodiagnostic Procedures for Systemic Mycoses. Part II. Complement fixation tests.* Pan American Sanitary Bureau, Washington, D.C.
10. Restrepo, A., Gómez, I., Cano, L.E., Arango, M.D., Gutiérrez, F., Sanin, A., Robledo, M.A. Treatment of paracoccidioidomycosis with ketoconazole: A

three year experience. *Am. J. Med.* 1983. 74, (Suppl 1B) 48-52.

11. Londero, A.T., Melo, I.S. Paracoccidioidomycosis in childhood. A critical review. *Mycopathol.* 1983. 82: 49-55.
12. Pedrosa, P.N. Paracoccidioidomicose. Inquerito intradérmico com paracoccidoidina em zona rural do Estado do Rio de Janeiro (Thesis). *Fac. Med. Univ. Fed. R. Janeiro.* 1976.
13. Greer, D., Restrepo, A. The epidemiology of paracoccidoido- mycosis. In: Al Doory, Y. Ed. *The epidemiology of human mycotic diseases.* C.C. Thomas Illinois, 1975. 117-142.
14. Castro, R. M., Del Negro, G. Particularidades clínicas da paracoccidioidomicose na criança. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo,* 1976. 31: 194-198.
15. Naranjo, M.S., Trujillo, M., Múnera, M.I., Restrepo, P., Gómez, I., Restrepo, A. Treatment of paracoccidoidomycosis with itraconazole. *J. Med. Vet. Mycol.* 1990. 28: 67-76.
16. Tera, G.M.F, Rios-Gonçalves A.J., Londero A.T., et al. Paracoccidioidomicose em crianças A.B.P. *Supl Arq. Bras. Med.* 1991, 65(1): 8-15.