

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS Y TUBERCULOSIS

Colaboración de la Corporación de Investigaciones Biológicas CIB y del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

Resumen

Se presenta un caso con paracoccidioidomycosis y tuberculosis pulmonar concomitantes; los exámenes micológicos y serológicos fueron importantes en el diagnóstico y seguimiento, así como los cultivos para *M. tuberculosis*. El tratamiento combinado ketoconazol-tuberculostáticos produjo la mejoría del paciente.

Palabras Claves: Paracoccidioidomycosis, tuberculosis, ketoconazol.

Summary

The simultaneous presence of pulmonary paracoccidioidomycosis and tuberculosis in an adult male is reported. The initial clinical diagnosis was tuberculosis but direct examination of AFB were negative; on the other hand, *P. brasiliensis* cells were readily observed in sputum samples. Cultures turned out positive for both *P. brasiliensis* and *M. tuberculosis*. Dual therapy (ketoconazole for the mycoses, ethambutol and isoniazid for tuberculosis) brought gradual and marked improvement of the patient's condition. Serological monitoring of fungal antibodies proved useful in the follow-up observations. The radiological appearance of the lungs showed abundant, bilateral infiltrates which receded during the course of therapy. Fibrosis and bullae remained as permanent sequelae. The need to employ various laboratory tests to establish the proper diagnosis of patients like the one presented, is stressed.

Key words: Paracoccidioidomycosis, tuberculosis, ketoconazole.

* La Coordinación estuvo a cargo del Doctor Jaime Robledo R., estudiante del programa de Formación Avanzada de Microbiología y Parasitología Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana, con la asesoría de la Doctora Angela Restrepo Moreno, Micóloga e Investigadora del C. I. B. Medellín, Colombia. (S. A.)

Historia No. 55205, HPTU.

Paciente J.A.C. 33 años, sexo masculino, natural y residente en Remedios (Antioquia), minero (socavón) hasta 1 año antes de su primera consulta.

Fué remitido a la Corporación de Investigaciones Biológicas por el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, el 25 de Julio de 1980. La historia de remisión relata que el paciente había consultado en Remedios 4 meses antes por tos, expectoración mucosa, disnea de medianos esfuerzos, decaimiento y pérdida de peso. El tratamiento, no especificado, que le fué prescrito no mejoró sus síntomas. Aunque los rayos X de tórax fueron interpretados como compatibles con tuberculosis, las baciloscopias no comprobaron este diagnóstico. En los últimos 2 meses anteriores a la consulta en el H.U.S.V.P., el paciente presentó fiebre subjetiva y disfagia, además un episodio respiratorio agudo calificado como bronquitis y que requirió hospitalización y tratamiento con antibióticos. El paciente superó el cuadro agudo y comenzó a recibir tratamiento anti-TBC.

Al examen físico se encontró un paciente alerta, pálido, talla 1.83 mts., peso 48 kg. (perdió 17 kg en 3 meses). PA: 100/55, P:112/minuto. Entre los hallazgos más importantes estaban una ulceración en mucosa yugal localizada a nivel de las piezas dentarias 13 y 23 y varias adenopatías cervicales, pequeñas, móviles y duras. A la auscultación, los pulmones revelaron una hipoventilación generalizada con estertores crepitantes diseminados. El resto del examen físico estaba dentro de lo normal.

Los rayos X del ingreso evidenciaron lesiones en ambos campos pulmonares consistentes en infiltrados distribuidos bilateralmente, confluentes y algodonosos de predominio en campos pulmonares medios y vértices; se observaron también bulas basales (Fig. 1).

Otros exámenes reportaron Hb. 12.6, Hto. 39, recuento de leucocitos 21.150 y sedimentación de 1 mm en la primera hora.

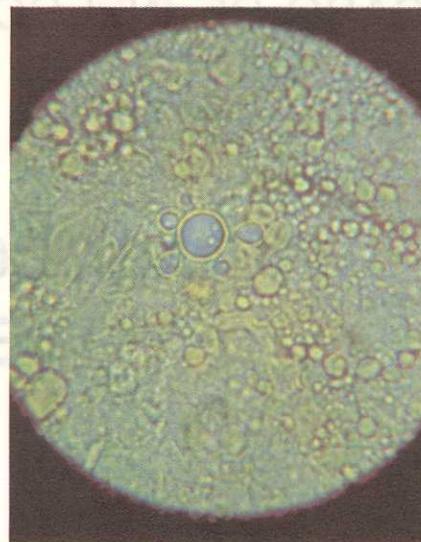


Figura 1

Imagen pretratamiento. Se observan infiltrados algodonosos, confluentes y bilaterales de predominio en campos medios, los vértices también muestran compromiso.

Los exámenes micológicos de esputo demostraron la presencia de abundantes levaduras de doble pared y multigemantes, compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis* (Fig. 2). Posteriormente, los cultivos corroboraron este hallazgo. En las serologías micóticas, la inmunodifusión reveló bandas de precipitado 1 y 3 y en la fijación de complemento, títulos de 1:256 con paracoccidioidina; la prueba cutánea con el mismo antígeno fué negativa en este momento.

Con el diagnóstico de paracoccidioidomicosis el paciente empezó tratamiento con 2 tabletas de ketoconazol diarias de 200 mgrs cada una, por vía oral.

Evolución: A los 2 meses del tratamiento el paciente se quejaba aún de tos persistente, pero relataba mejoría subjetiva. Se encontró discreto aumento de peso y mejoría a la auscultación pulmonar. Los Rx revelaron aclaramiento en los infiltrados en un 20-40%. Además, la lesión en mucosa oral había cicatrizado completamente. Los exámenes micológicos directos y los cultivos, fueron negativos para *P. brasiliensis*. Las serologías mostraron títulos de FC de 1:64. Sin embargo en los cultivos de esputo se identificó *Mycobacterium tuberculosis*. El pa-

ciente comenzó tratamiento antituberculoso el 1o. de Septiembre de 1980. Los controles en los meses siguientes mostraron gran mejoría con aumento de peso y disminución de los síntomas respiratorios. Persistía, sin embargo, la hipoventilación. Los directos y cultivos fueron negativos a partir de Octubre de 1980. En las serologías, la ID mostraba bandas 1 y 3 pero la FC mostraba una baja en los títulos de anticuerpos (1:64). La evolución de los hallazgos serológicos aparece consignada en la Tabla. Los infiltrados mostraban aclaramiento de 60% a los rayos X, (Fig. 3). El paciente evolucionó hacia la mejoría con aumento de peso, sin tos ni expectoración; sin embargo, la disnea de grandes esfuerzos era llamativa. El 22 de Julio de 1981 el paciente completó un año de tratamiento antimicótico y 10 meses de anti-tuberculostáticos, con mejoría clínica notoria a excepción de la disnea de grandes esfuerzos y de la hipoventilación residual. Los infiltrados pulmonares aclararon en un 90o/o con respecto al inicio de la terapia, persistiendo la fibrosis, formaciones tipo bulas y lesiones cavitarias, consideradas como lesiones ya definitivas (Fig.4). La prueba cutánea realizada en este momento fué positiva y los exámenes micóticos y serológicos no mostraban actividad de la enfermedad. (Ver Tabla).

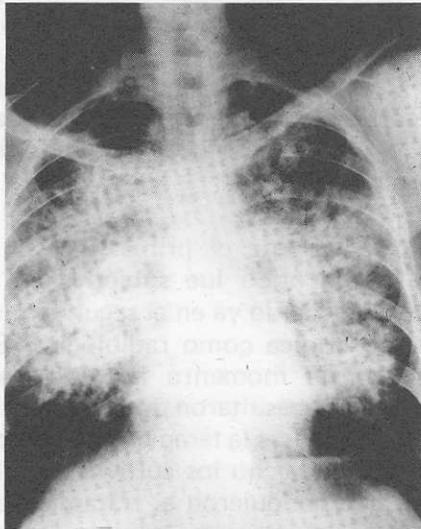


Figura 2

Directo de esputo. Obsérvanse células redondeadas, con pared refringente, inclusiones intracitoplásmicas y la característica multigermación.

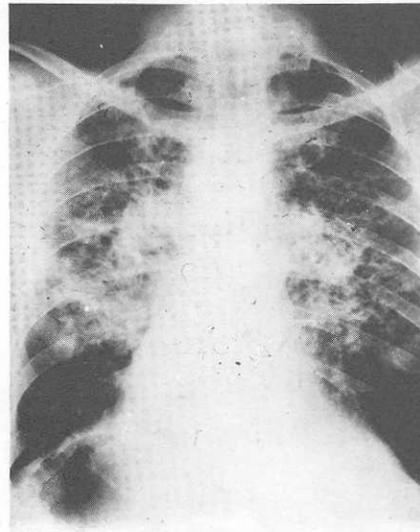


Figura 3

Tres meses de tratamiento antimicótico y mes y medio con tuberculostáticos. Se observa aclaramiento de los infiltrados de 60%.

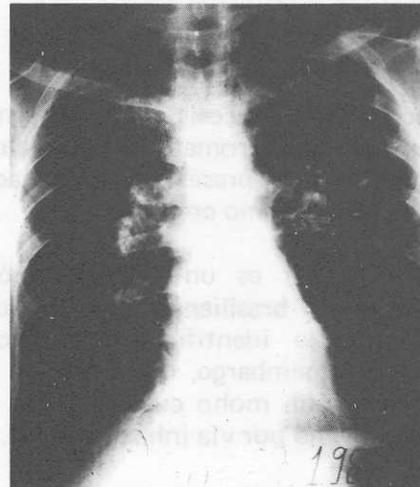


Figura 4

Un año de tratamiento (final de terapia). Infiltrados aclarados en 90o/o, ya hay fibrosis aparente, bulas basales y formaciones cavitarias en hemitórax izquierdo.

Los controles post-terapia realizados por 1 año, no revelaron alteraciones distintas a las consignadas al momento de terminar el tratamiento, desde el punto de vista clínico, radiológico o micológico. (Ver Tabla y Fig. 5).

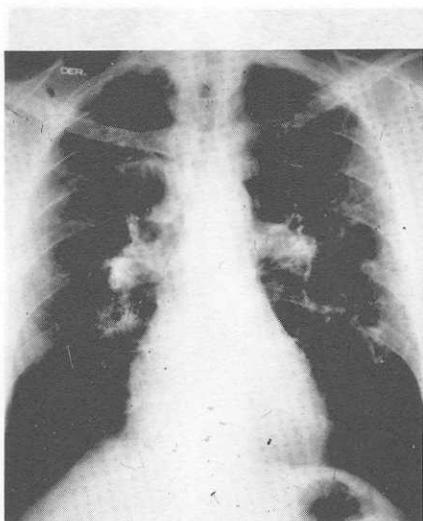


Figura 5

Un año después de la suspensión de la terapia. Se han acentuado las lesiones fibróticas, hay bulas basales pero no hay evidencia de lesiones activas.

Discusión

La paracoccidioidomycosis es una enfermedad micótica que compromete primordialmente el pulmón y que presenta manifestaciones tanto sub-agudas como crónicas.

El agente causal es un hongo dimórfico, **Paracoccidioides brasiliensis** cuyo habitat no ha sido posible identificar con precisión, aceptándose, sin embargo, que existe en la naturaleza como un moho cuyas esporas penetran al organismo por vía inhalatoria (1).

En Colombia, donde la enfermedad es endémica, la frecuencia real de la paracoccidioidomycosis es difícil de determinar por varias razones, siendo la principal la dificultad que existe para establecer el diagnóstico clínico. En efecto, solo aquellas formas progresivas con diseminación a piel, mucosas o ganglios linfáticos suelen hacer pensar en tal diagnóstico, (2). Las formas restringidas al pulmón, las que constituyen un 35 - 40o/o de los casos en el adulto, suelen ser inicialmente confundidas con tuberculosis pulmonar, recibiendo el paciente un tratamiento inefectivo.

El problema es de mayor magnitud cuando ambas enfermedades coinciden, tal como sucedió en el caso que presentamos; la asociación **P. brasiliensis** - **M. tuberculosis**, se informa regularmente en proporción que varía entre 5.4 - 21.4o/o según el autor (3); en Colombia, Gómez informó 13 casos con esta asociación (4). Cuando se presenta tal concomitancia es difícil determinar cuál es la enfermedad base, pues las dos entidades cursan con depresión del sistema inmune del paciente, circunstancia que podría exacerbar la forma latente de una o de la otra (3).

De lo anterior se deduce la importancia de realizar exámenes conducentes a descartar la presencia simultánea de la tuberculosis en pacientes que tengan un diagnóstico de paracoccidioidomycosis y en caso contrario, realizar exámenes micológicos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis que no hayan experimentado una mejoría efectiva con el tratamiento anti-tuberculoso.

En este paciente, el diagnóstico presuntivo inicial fué el de tuberculosis pulmonar. Recibió tratamiento en este sentido, pero en vista de la falta de mejoría después de un mes de terapia y de la negatividad de las baciloscopias, fué remitido para otros exámenes. En este momento se le hace un diagnóstico micológico y serológico de paracoccidioidomycosis. Esta es la conducta normal, pensar primero en la enfermedad más frecuente y manejar al paciente en forma correspondiente. Si la terapia establecida con bases clínicas no da resultado, buscar otro diagnóstico.

La mejoría durante el primer mes de tratamiento antimicótico fué subjetiva en el paciente, evidenciando ya en el segundo mes mejoría tanto clínica como radiológica. Sin embargo, en este momento los cultivos para **M. tuberculosis** resultaron positivos, por lo que se instauró entonces la terapia anti-tuberculosa. De no haberse hecho los cultivos para *Mycobacterias* que condujeron al tratamiento dual, la evolución del paciente no hubiera sido, probablemente, tan aceptable como la obtenida y que fue demostrada por los resultados clínicos, de laboratorio y micológicos, incluyendo las radiografías del tórax.

Las radiografías de control a los 3 meses de tratamiento (Fig. 3) mostraron resolución de más de 60% de los infiltrados pulmonares, coincidiendo con la mejoría clínica, el aumento de peso y el control de infección micótica de acuerdo a los exámenes de laboratorio; desafortunadamente, en este momento también comienzan a manifestarse radiológicamente las secuelas de ambas enfermedades, a saber, fibrosis y enfisema, las cuales quedan establecidas como permanentes (Fig. 5); en el caso de la paracoccidioidomycosis, estas secuelas se presentan en más del 60% de los casos, aún con tratamiento adecuado (5).

Este paciente ilustra claramente la necesidad de recurrir a los varios métodos diagnósticos de laboratorio, a saber, el directo y el cultivo para hongos y Mycobacterias. En tuberculosis, si el examen directo para BAAR falla, es necesario utilizar los cultivos; además, en paracoccidioidomycosis las serologías (inmunodifusión en gel de agar y fijación de complemento) como se ilustra en la Tabla, sirven para controlar la respuesta terapéutica, observándose una disminución gradual de los títulos (6,7). La reactividad cutánea con paracoccidioidina en este paciente evoluciona de negativa a positiva, lo cual se ha observado que se co-

rrrelaciona con la remisión de la enfermedad (6,7).

La terapia antimicótica utilizada con ketoconazol, un derivado imidazólico para uso oral, se ha revelado como la forma mas adecuada de tratamiento en paracoccidioidomycosis, por la facilidad de administración, pocos efectos colaterales y comparativamente con otros antifúngicos, pocas recaídas (5,7).

En los pacientes que requieran una terapia combinada antimicótica y antituberculosa, es necesario tener en cuenta que la utilización simultánea de rifampicina y ketoconazol, puede llevar a un antagonismo (8). Por ello, las dos drogas deben suministrarse con 4 - 5 horas de diferencia, el ketoconazol en la mañana y la rifampicina en la tarde; aunque este paciente no recibió un esquema de tratamiento que incluyera rifampicina, ésta sí se utiliza ordinariamente como droga antituberculosa.

Queremos con la presentación de este caso llamar la atención de los médicos sobre la existencia de entidades similares a la tuberculosis y a su asociación con otros procesos mór-bidos como las micosis sistémicas.

TABLA

EVOLUCION DE LAS PRUEBAS MICOLOGICAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Tiempo del examen	Exámenes micológicos		Serologías con Paracoccidioidina		Prueba cutánea
	Directos	Cultivos	Inmunodifusión	Fijación del complemento	
Pre-tratamiento.	P. bras Abundante	P. bras Abundante	Bandas 1,3	1:256	Negativa
Tratamiento 2 meses *	Negativos	Neg.P.bras Pos.M.tuberc.	Bandas 1,3	1:64	***
9 meses	**	-----	Banda 1	1:64	***
12 meses	**	-----	No reactiva	1:64	Positiva 22 mm
Post-tratamiento. 12 meses	**	----	Banda 1 (débil)	1:32	***

* En este momento el paciente lleva 2 meses de tratamiento con ketoconazol y comienza medicación antituberculosa.

** El paciente no produce muestra.

*** No se hicieron

REFERENCIAS

1. Londero, A.T. Epidemiología. En: Paracoccidioidomycosis (Blastomycosis Sul-Americana). Del Negro, G., Lacaz, C.S., Florillo, A. Editores. Sarvier, Sao Paulo Brasil, pp. 85 - 90, 1982
2. Restrepo, A. Paracoccidioidomycosis. En: Vélez, A.H., Borrero, R. J., Restrepo M.J. Editores. Enfermedades infecciosas (Fundamentos de Medicina). Tercera Ed. Medellín, Ediciones CIB, 1984, pp. 104-116
3. Del Negro, G. Outras lesões. Formas de ocorrência rara e associações com outros processos. En: Paracoccidioidomycosis (Blastomycosis Sul-Americana). Del Negro, G., Lacaz, C.S., Florillo, A. Editores. Sarvier, Sao Paulo, Brasil, pp. 229-243. 1982
4. Gómez, I. Asociación paracoccidioidomycosis-tuberculosis. Estudio en 13 casos. Ant. Med. 28: 63-70, 1979.
5. Restrepo, A., Gómez, I., Cano, L.E., Arango, M.D., Gutiérrez, F., Sanín, A., Robledo, M.A. Treatment of paracoccidioidomycoses with ketoconazole: A three year experience. Am. J. Med. 74 (Suppl. 1b): 48-52, 1983.
6. Restrepo, A., Restrepo, M., Restrepo, F., Aristizábal, L.H., Moncada, L.H., Vélez, H. Immune responses in paracoccidioidomycosis. A controlled study of 16 patients before and after treatment. Sabouraudia 16: 151-163, 1978.
7. Restrepo, A., Gómez, I., Cano, L.E., Arango, M.D., Gutiérrez, F., Sanín A., Robledo, M.A. Posttherapy status of paracoccidioidomycosis treated with ketoconazole. Am. J. Med. 74 (Suppl 1b): 53-57, 1983.
8. Moody, M.R., Young, V.M., Morris, M.J., Schimptt, S.C. In vitro activities of miconazole. Miconazole nitrate and ketoconazole alone and combined with rifampin against *Candida* sp. and *Torulopsis glabrata* recovered from cancer patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 17:871-875, 1980.

FE DE ERRATAS

Págs. 50 y 51: la leyenda de la Fig. 2 corresponde a la de la Fig. 1 y viceversa.