

## ARTICULO ORIGINAL

**Paracoccidioidomicosis detectados en el período 2004-2013 en el Laboratorio Central de Salud Pública de Asunción – Paraguay****Paracoccidioidomycosis detected in the period 2004-2013 in the Central Laboratory of Public Health of Asunción – Paraguay**Patricia Araujo<sup>1</sup>, Gustavo Aguilar<sup>1</sup>, Nilfo Arce<sup>1</sup>, Mario Martínez<sup>1</sup>**RESUMEN**

**Introducción:** la paracoccidioidomicosis (PCM) es una micosis sistémica endémica del Paraguay que produce un gran impacto social.

**Objetivo:** describir datos demográficos y clínicos de pacientes con PCM detectados durante el período 2004-2013 en el Laboratorio Central de Salud Pública, Asunción.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados en el período 2004-2013. Los métodos utilizados para el diagnóstico fueron: examen directo con KOH, cultivo y serología por inmunodifusión radial.

**Resultados:** fueron diagnosticados 131 casos de PCM, con edades comprendidas entre 22 a 70 años, siendo 127 (97%) varones y 4 mujeres. La actividad rural fue preponderante en estos pacientes (80%). La infección fue diagnosticada predominantemente en muestras de esputo (35,8%). Los sitios principales de diseminación fueron la mucosa oral (32,8%) y nódulos linfáticos (6,8%). Los principales Departamentos de origen fueron Central, Caaguazú, San Pedro, Cordillera y Paraguarí.

**Conclusión:** la PCM afectó predominantemente a varones adultos del área rural, siendo aislado preferentemente de secreciones respiratorias y lesiones bucofaríngeas.

**Palabras claves:** Paraguay, micosis, paracoccidioidomicosis

**ABSTRACT**

**Introduction:** paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis endemic to Paraguay that produces a great social impact.

**Objective:** to describe demographic and clinical data of patients with PCM

detected during the period 2004-2013 at the Central Laboratory of Public Health, Asunción.

**Material and methods:** retrospective study of patients diagnosed in the period 2004-2013. The methods used for the diagnosis were: direct examination with KOH, culture and serology by radial immunodiffusion.

**Results:** 131 cases of PCM were diagnosed, ranging from 22 to 70 years, with 127 (97%) males and 4 females. Rural activity was preponderant in these patients (80%). The infection was predominantly diagnosed in sputum samples (35.8%). The main sites of dissemination were oral mucosa (32.8%) and lymph nodes (6.8%). The main geographical areas were Central, Caaguazú, San Pedro, Cordillera and Paraguari.

**Conclusion:** PCM predominantly affected adult males in rural areas, being preferentially isolated from respiratory secretions and buccopharyngeal lesions.

**Key words:** Paraguay, mycosis, paracoccidioidomycosis

Fecha de recepción: setiembre 2016

Fecha de aprobación: noviembre 2016

**Autor correspondiente:** Gustavo Aguilar. <sup>1</sup>Sección Micología, Departamento de Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay. Correo electrónico: [gaguifer@hotmail.com](mailto:gaguifer@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

La Blastomycosis sudamericana, paracoccidioidomycosis (PMC) o enfermedad de Lutz- Splendore es causada por un hongo dimorfo actualmente clasificado en cinco especies filogenéticas: *Paracoccidioides brasiliensis* (S1, PS2, PS3, PS4) y *Paracoccidioides lutzii*. Es la más prevalente micosis sistémicas en América del Sur. Generalmente afecta a adultos de mediana edad, en su mayoría varones, involucrados en las actividades rurales <sup>(1,2)</sup>.

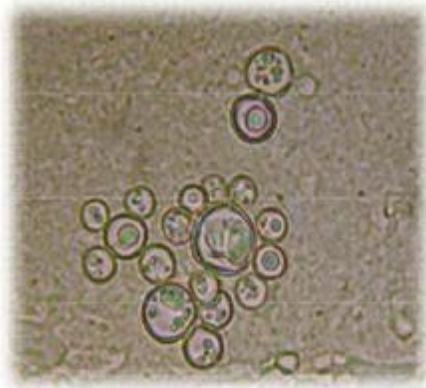
La PMC tiene un gran impacto por la cronicidad de la enfermedad, el tratamiento prolongado y las secuelas que son de por vida. El escaso conocimiento de su epidemiología se debe al hecho de que la notificación de casos no es obligatoria, la dificultad en el reconocimiento de la infección

recientemente adquirida, la ausencia de brotes epidémicos, así como la deficiente capacidad de diagnóstico de laboratorios en las áreas endémicas<sup>(3)</sup>. Es una enfermedad granulomatosa que infecta al paciente por inhalación a partir de estructuras filamentosas del hongo, conteniendo propágulos infectantes llamados conidios, produciendo una infección primaria en los pulmones para luego invadir otros órganos. También produce lesiones del tracto respiratorio, como ulceraciones, lesiones laríngeas extensas y difusas, afectación pulmonar intersticial<sup>(1,2)</sup>. La infección presenta una marcada tendencia de difusión a cualquier órgano como ganglios linfáticos, mucosa del tracto digestivo, glándulas suprarrenales, los huesos y las articulaciones, sistema nervioso central, ojos, tracto urogenital y las tiroides<sup>(4)</sup>. Debido a este comportamiento, las manifestaciones clínicas son variables, lo que dificulta el diagnóstico ó confunde con otras patologías.

Los sujetos sanos que viven en zonas endémicas pueden desarrollar una de las dos formas clínicas: aguda o la forma subaguda, con afectación grave del sistema fagocítico mononuclear, o la forma crónica, con evolución insidiosa y la participación de una o más órganos<sup>(5)</sup>. La morfología de la lesión oral es variable, pero el patrón más común es una lesión infiltrante con una superficie de grano fino que eventualmente se asemeja a una mora (estomatitis moriforme) o lesiones ulcerosas con bordes infiltrados. A veces, las lesiones orales son dolorosas, especialmente con la ingestión de comida caliente o salada<sup>(6)</sup>.

Es más frecuente en el sexo masculino por la presencia de receptores 17- $\beta$ -estradiol en el citoplasma del hongo. Esta hormona femenina inhibe in vitro y en las pacientes la transformación del hongo micelial a levadura, condición indispensable para que se establezca la infección.

El diagnóstico de esta micosis se confirma por la observación de la levadura multibrotante birrefringente por examen microscópico directo de fluidos biológicos como esputo, secreciones broncopulmonares, etc. (Fig. 1) o examen histopatológico de la piel y de las biopsias de diversos tejidos, además del aislamiento en cultivos (Fig. 2).



**Fig. 1.** Examen microscópico donde se observa levaduras multibrotantes de *Paracoccidioides sp.*



**Fig. 2.** Cultivo en medio de Fava Neto a 37° C a los 30 días de incubación donde se observa el aspecto cerebriforme de la forma levaduriforme del *Paracoccidioides sp.*

Los cultivos normalmente requieren mucho tiempo, son poco sensibles y tienen una alta tasa de resultados negativos, especialmente si las muestras están contaminadas o hay poca cantidad. Sin embargo, la serología por inmunodifusión radial es muy sensible y específica. La PMC de mucosa y de los ganglios linfáticos debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de leishmaniosis mucocutánea, cánceres de la cavidad oral, orofaringe y la laringe y linfoma<sup>(7)</sup>. El objetivo de este trabajo es mostrar una retrospectiva de los casos de PCM en pacientes que acudieron a la sección de Micología del Departamento de Bacteriología y Micología del Laboratorio Central, Asunción, Paraguay, en el período 2004 al 2013 con sospecha de micosis sistémica.

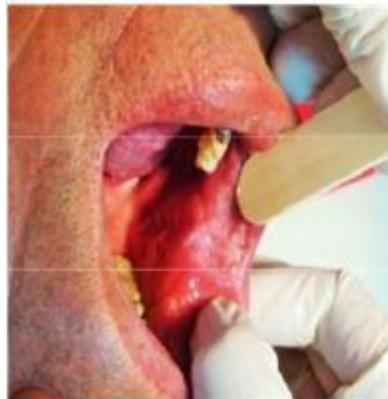
## MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de las fichas de los pacientes que acudieron al Laboratorio Central, Asunción, Paraguay, en el periodo 2004-2013. Los datos registrados fueron: edad, sexo, ocupación, residencia, tipo de muestra, forma y localización de las lesiones. Los métodos utilizados para el diagnóstico fueron: examen directo con KOH, cultivo y serología por inmunodifusión radial.

## RESULTADOS

Reportamos 131 casos de PCM aislados en 31,6% (n=49) en secreciones respiratorias, 31,5% (n=47) a partir de lesiones bucofaríngeas (figura 2A), nueve casos de lesiones en ganglio, siete de lesiones en piel y seis en mucosa nasal. Por serología se diagnosticaron el 20,8% (n=31) de los casos. Hubo más de una muestra positiva en 16 pacientes.

La frecuencia del sexo masculino fue 96,9% (n=127) con edades comprendidas entre 30 a 70 años en el 90% de los casos. De las cuatros mujeres (0,03%) diagnosticadas una, de 22 años, era la forma juvenil que afeción de la piel (figura 2B), hígado y ganglios, otra de 66 años sufría de EPOC con uso de corticoides prolongado, la siguiente mujer de 38 años era HIV+ con un linfoma maligno y la última, de 40 años, con una forma ganglionar sin otros datos.



**Fig. 3.** Lesión en mucosa bucal de paciente masculino con la forma clásica crónica de PCM.



**Fig. 4.** Lesiones papulomatosas en brazo en una paciente con la forma juvenil de PCM

Las actividades laborales más frecuentes de los pacientes fueron: 80% agricultores y 10% albañiles, el resto correspondían a carpinteros, jardineros, herreros, mecánicos, electricistas y amas de casa.

La distribución por Departamentos fue: Central: 28, Caaguazú: 14, San Pedro: 12, Cordillera: 10, Paraguarí: 9, Alto Paraná: 7, Guairá y Pte. Hayes 5 casos cada uno, Caazapá y Concepción con cuatro casos cada uno, Amambay, Canindeyú e Itapúa con dos casos cada uno, con un caso el Departamento de Misiones. En 26 casos no se conoció el Departamento de procedencia.

## DISCUSIÓN

En Paraguay varias series de PCM han sido reportadas. Uno de los trabajos con más detalles clínicos y epidemiológicos es el de Recalde y colaboradores con 113 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Ambientales (INERAM) con datos de 1980 al 2004<sup>(8)</sup>. También Canese de 1935 a 1970, reporta 84 casos<sup>(9)</sup> y Da Silva de 1974 a 1982 reporta 65 casos<sup>(10)</sup>. Cincuenta casos por Ortíz en el período (1958-1996)<sup>(11)</sup>, 45 por Rodríguez (1992-2002)<sup>(12)</sup>, 87 por Rolón en el período 1960-1972<sup>(13)</sup>. En coincidencia con

los seis autores nacionales mencionados arriba y nuestros datos observamos una prevalencia del 98% de pacientes en sexo masculino con un rango de 30 a 70 años de edad que incluyen el 90% de los casos. Este rango de edad con predominio en este género y las actividades predominantemente rurales de los pacientes son también reportados por otros autores de Latinoamérica<sup>(14)</sup>.

Comparando el lugar de origen de los casos en nuestro estudio encontramos a los Departamentos Caaguazú, San Pedro y Cordillera como los más prevalentes seguidas de Paraguarí, Alto Paraná, Guaira y Pte. Hayes. Similar orden en prevalencia de casos de los tres primeros departamentos encontraron los seis autores nacionales mencionados anteriormente.<sup>(8-13)</sup> Si bien nosotros y los demás autores encontramos al Departamento Central, el más poblado y urbano del país, como el más prevalente, probablemente los pacientes residentes en Central, por motivos laborales, fueron por un período de tiempo a los otros departamentos mencionados (endémicos) para luego volver o migraron de estos a Central para establecer residencia. Este aspecto debe investigarse.

En Paraguay el consumo de alcohol y el tabaco están en aumento. Condiciones de alteración de la inmunidad tales como tratamientos supresores, SIDA, diabetes mellitus, desnutrición y embarazo son cada vez más frecuentes. Todos estos factores contribuyen a la infección por hongos además de las coinfecciones con tuberculosis que están o estarán en aumento y deben estudiarse.

Según registros de vigilancia del Ministerio de Salud del país, en 2011 se observó una alta tasa de tuberculosis en Pte. Hayes de la región occidental (>85/100.000 hab.) además de San Pedro y Alto Paraná todas zonas endémicas de PCM<sup>(15)</sup>, esto podría aumentar las complicaciones y aumento de la mortalidad. En Latinoamérica se informa que entre 5 a 20% de los pacientes con PCM cursan con tuberculosis<sup>(16,17)</sup>. Nosotros no tuvimos acceso a estos datos en nuestras fichas pero otros autores nacionales informan entre 10 a 25% entre sus pacientes<sup>(8,10,12)</sup>.

Los cambios ambientales y climáticos pueden causar alteración de la epidemiología de la micosis. Estudios realizados en la zona de los lagos de la

represa de Itaipú (incluye Alto Paraná), frontera Paraguay-Brasil, mostraron que la coinfección (PCM-tuberculosis) fue la causa asociada a óbitos más frecuente. Además, en este estudio, se observó un aumento importante en la prevalencia de la enfermedad en mujeres<sup>(18)</sup>.

La construcción de la represa Yacyretá en el noreste de Argentina produjo cambios en el valle del río Paraná y tuvo un impacto en las tasas de infección de PCM entre los habitantes de la región, donde esta micosis era rara anteriormente<sup>(19)</sup>.

La presencia de la PCM y tuberculosis en una zona podría incidir en el mal diagnóstico y tratamiento por las semejanzas clínicas y radiológicas de estas infecciones. Esta situación aumentaría las secuelas pulmonares como fibrosis, bronquiectasias e insuficiencia respiratoria crónica.

Según estudios de la pobreza en Paraguay, en el 2013 23,8% de la población tiene necesidades básicas insatisfechas que junto a la desnutrición y diabetes mellitus (ambos también en aumento) ampliaría el riesgo de infecciones por hongos endémicos<sup>(20)</sup>.

Por todo lo expuesto arriba es recomendable la inclusión de las micosis sistémicas en los temas de vigilancia, información a los encargados (autoridades) en salud y la población en general. Además, la capacitación en el diagnóstico laboratorial en los Departamentos que son endémicos para la PCM podría contribuir al diagnóstico precoz de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

La PCM afectó predominantemente a varones adultos del área rural, siendo aislado preferentemente de secreciones respiratorias y lesiones bucofaríngeas.

## REFERENCIAS

1. Teixeira MM, Theodoro RC, Nino-Vega G, Bagagli E, Felipe MS. Paracoccidioides species complex: ecology, phylogeny, sexual reproduction, and virulence. PLoS Pathog. 2014 30;10(10):e1004397.

2. Martinez R. Paracoccidioidomycosis: the dimension of the problem of a neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(4):480.
3. Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis 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):546-50.
4. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of Invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012;6(1):23-34.
5. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Mycol.* 2001;39(3):233-41.
6. Restrepo A, Tobón AM, Agudelo CA, Ochoa JE, Rosero DS, Osorio ML, et al. Co-existence of integumentary lesions and lung x-ray abnormalities in patients with paracoccidioidomycosis (PCM). *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(2):159-63.
7. Shikanai-Yasuda MA, Conceição YM, Kono A, Rivitti E, Campos AF, Campos SV. Neoplasia and paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2008;165(4-5):303-12.
8. Recalde V, Oviedo J, Gill S, Pérez, D. Paracoccidioidomycosis: descripción de 113 casos. Asunción: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente (INERAM), 2005. 17 p. Disponible en: [http://www.neumoparaguay.org/files/pcm\\_113casos.pdf](http://www.neumoparaguay.org/files/pcm_113casos.pdf)
9. Canese A, Ortiz D. Micosis en el Paraguay. *Rev Parag Microbiol* 1969;4(1):16-21.
10. Da Silva D. Paracoccidioidomycosis: Aporte a la casuística nacional. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas* 1982;14(1-2):159-166.
11. Ortíz R. Revisión de la paracoccidioidomycosis en la cátedra de semiología médica. *Anales Facultad de Ciencias Médicas* 1997;27:59-76.
12. Rodríguez M. Estudio clínico y epidemiológico de paracoccidioidomycosis y otras micosis profundas. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas* 2004;37:9-19.
13. Rolón PA. Paracoccidioidomycosis, epidemiología en la República del Paraguay, centro sur de América. *Mycopathologia.* 1976;59(2):67-80.

14. Negroni R. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis, Lutz's mycosis). *Int J Dermatol.* 1993;32(12):847-59.
15. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de Salud. Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles. Programa Nacional de Tuberculosis. Guía Nacional para el manejo de la tuberculosis: Servicios de Salud Locales, Distritales, Regionales y Unidades de Salud de la Familia. Asunción. Disponible en: [http://vigisalud.gov.py/documentos/30\\_06\\_2016\\_20\\_43\\_01\\_Guia-Nacional-del-Manejo-de-la-TB-2013.pdf](http://vigisalud.gov.py/documentos/30_06_2016_20_43_01_Guia-Nacional-del-Manejo-de-la-TB-2013.pdf)
16. Machado Filho J, Miranda JL. Considerações relativas à blastomicose sul-americana: da participação pulmonar entre 338 casos consecutivos. *O Hospital.* 1960;58:23-42.
17. Paniago Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, et al. Paracoccidioidomycose: estudo epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(4):455-459
18. Loth EA, Castro SV, Silva JR, Gandra RF. Occurrence of 102 cases of paracoccidioidomycosis in 18 months in the Itaipu Lake region, Western Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(5):636-7.
19. Mangiaterra ML, Giusiano GE, Alonso JM, Gorodner JO. Infection par *Paracoccidioides brasiliensis* dans une region subtropical avec changements importants de l'environnement. *Bull Soc Pathol Exot.* 1999;92:173-176.
20. Paraguay. Secretaria Técnica de Planificación del Desarrollo Económico y Social. Dirección General de Estadística, Encuestas y Censos. Encuesta permanente de hogares 2014 (EPH2014): principales resultados de pobreza y distribución del ingreso. Disponible en: [http://www.dgeec.gov.py/microdatos/register/bases%20EPH2014/Boletin\\_de\\_pobreza\\_2014.pdf](http://www.dgeec.gov.py/microdatos/register/bases%20EPH2014/Boletin_de_pobreza_2014.pdf)