



INFORME BREVE

Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con paracoccidioidomycosis diagnosticados en un hospital de Resistencia, Chaco



María F. Tracogna*, Silvana Fernández Lugo, María L. Gariboglio Vázquez, Mariana S. Fernández, María E. Andriani, Sara E. Presti, Verónica Arce, Rosana López, Ernesto Iliovich, Isabel A. Marques y María E. Cattana

Hospital Dr. Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina

Recibido el 9 de noviembre de 2017; aceptado el 13 de junio de 2018

Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Paracoccidioides sp.;
Paracoccidioidomycosis
crónica;
Diagnóstico
serológico;
Micosis endémica

Resumen Con el objetivo de describir las características clínico-epidemiológicas de la paracoccidioidomycosis, se realizó un estudio descriptivo de los casos diagnosticados por el Servicio de Microbiología Clínica del hospital de adultos Dr. Julio C. Perrando, de la ciudad de Resistencia (Chaco, Argentina). Entre 2011 y 2014 se detectaron 46 casos. En 2013 y 2014 se constató un incremento de la tasa de incidencia de alrededor de 4 veces con respecto a los años anteriores. La forma crónica fue la predominante, con una media de edad de los pacientes de 53 años. Del total de ellos, a 39 se les realizaron pruebas serológicas. En 15 de 39 casos, las pruebas serológicas fueron la única herramienta diagnóstica, mientras que en 4 de estos casos con diagnóstico microbiológico, la prueba resultó no reactiva. La inclusión de la paracoccidioidomycosis en el diagnóstico diferencial de pacientes de áreas endémicas que presentan un síndrome infeccioso inespecífico y la aplicación de las herramientas diagnósticas disponibles contribuyen al diagnóstico oportuno, así como a disminuir las secuelas de esta afección y su impacto socioeconómico.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fertracogna@hotmail.com (M.F. Tracogna).

KEYWORDS

Paracoccidioides sp.;
Chronic paracoccidioidomycosis;
Immunodiagnosis;
Endemic mycosis

Clinical and epidemiological characteristics of patients with paracoccidioidomycosis diagnosed in a hospital of Resistencia, Chaco

Abstract In order to describe the clinical and epidemiological characteristics of paracoccidioidomycosis, a descriptive study of all the cases diagnosed by the Clinical Microbiology Service at Dr. Julio C. Perrando hospital in the city of Resistencia (Chaco Province, Argentina) was conducted. Between 2011 and 2014, 46 cases were detected. In the period 2013-2014, an almost 4-fold increase in the incidence rate was detected. The chronic form of the disease was predominant with an average age of 53 years. Serological tests in 39 out of 46 patients were performed. In 15 of 39 patients, serological tests were the only diagnostic tool while in 4 patients with a microbiological diagnosis serological tests were non-reactive. In patients from endemic areas with non-specific infectious syndrome it is important to include paracoccidioidomycosis in the differential diagnosis and to apply all available diagnostic tools to reach a timely diagnosis and to reduce the long-term sequelae and their socio-economic impact.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La paracoccidioidomycosis (PCM) es una micosis sistémica endémica, causada por los hongos termodimorfos del género *Paracoccidioides*. Este hongo tiene una distribución geográfica limitada a áreas rurales tropicales y subtropicales, desde el sur de México hasta el paralelo 32°S a 34°S en Argentina y Uruguay. Esta enfermedad, junto con la histoplasmosis, son las micosis sistémicas endémicas más comunes de Latinoamérica^{5,9}.

En Argentina, el área endémica más extensa de PCM comprende la región noreste (Chaco, Formosa, Corrientes, norte de Entre Ríos y norte de Santa Fe), donde la forma crónica del adulto es la presentación más frecuente^{8,9}.

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de PCM, asociada con casos estrictamente urbanos, pacientes con manifestaciones clínicas raras y de localizaciones infrecuentes, y también un incremento de casos de PCM infantojuvenil en la región noreste. Además, se ha detectado un considerable porcentaje de casos con serología no reactiva, tanto en las formas crónicas como en las agudas.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínico-epidemiológicas de los casos de PCM diagnosticados en el hospital de adultos Dr. Julio C. Perrando, de la ciudad de Resistencia (provincia de Chaco, Argentina).

Mediante un estudio de serie de casos se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de todos los casos de PCM diagnosticados entre enero de 2011 y diciembre de 2014 por el Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Dr. Julio C. Perrando.

Se consideraron las variables de edad, sexo, lugar de residencia, manifestaciones clínicas y método diagnóstico. Para esto se recurrió a la revisión de las historias clínicas y los registros del laboratorio de microbiología. Se calcularon las tasas de incidencia anuales de PCM tomando los egresos hospitalarios que no pertenecían a la Unidad de Cuidados Intensivos, según las estadísticas del hospital.

Para el diagnóstico se utilizaron métodos microbiológicos directos de observación en fresco y con coloración de

Giemsa de las muestras, y los correspondientes cultivos en medios de Sabouraud y agar papa dextrosa a 28 y 35 °C; y el método indirecto de inmunodiagnóstico mediante la técnica de inmunodifusión doble³, utilizando antígeno de *Paracoccidioides brasiliensis* cepa B339 y suero control (proporcionados ambos por el Departamento de Micología del INEI-ANLIS Dr. Carlos A. Malbrán). Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación del hospital.

En los 4 años de estudio se detectaron 46 casos de PCM, con una relación hombre:mujer de 22:1. La media de edad fue 53 años (rango: 27-74 años).

Las especies de *Paracoccidioides* pueden encontrarse en el suelo o en vegetales de áreas endémicas, por lo que los pacientes afectados con mayor frecuencia son los adultos dedicados a labores rurales, principalmente entre los 30 y los 50 años. Existe un predominio del sexo masculino, que varía de acuerdo con la zona endémica entre 14:1 y 70:1^{1,13}.

El promedio de edad y la relación hombre:mujer de los pacientes de este estudio coinciden con lo informado por otros autores^{10,14}, quienes hallaron que la PCM crónica del adulto fue la forma clínica predominante. La alta prevalencia en el sexo masculino se debe no solo a la relación que existe entre la actividad laboral y la enfermedad, sino también al efecto protector de los estrógenos en el sexo femenino. Los receptores 17-β-estradiol en el citoplasma de *Paracoccidioides* interactúan con la hormona femenina e inhiben la transformación de la forma micelial a levadura del hongo, lo que impide este paso indispensable para que se establezca la infección¹². Las 2 mujeres afectadas estaban en etapa menopáusica.

En la figura 1 se muestra el origen geográfico de 36 pacientes (este dato no fue registrado para los otros 10). Allí se puede observar que la mayoría de ellos provienen del centro oeste de la provincia del Chaco, zona denominada Chaco Central o de transición y caracterizada por un clima subtropical con estación seca, con vegetación formada por parques y sabanas secas. Esta región, que parece ser la reservaria de la provincia¹³, está marcada por una alteración del paisaje natural por acción antrópica (agricultura, gana-

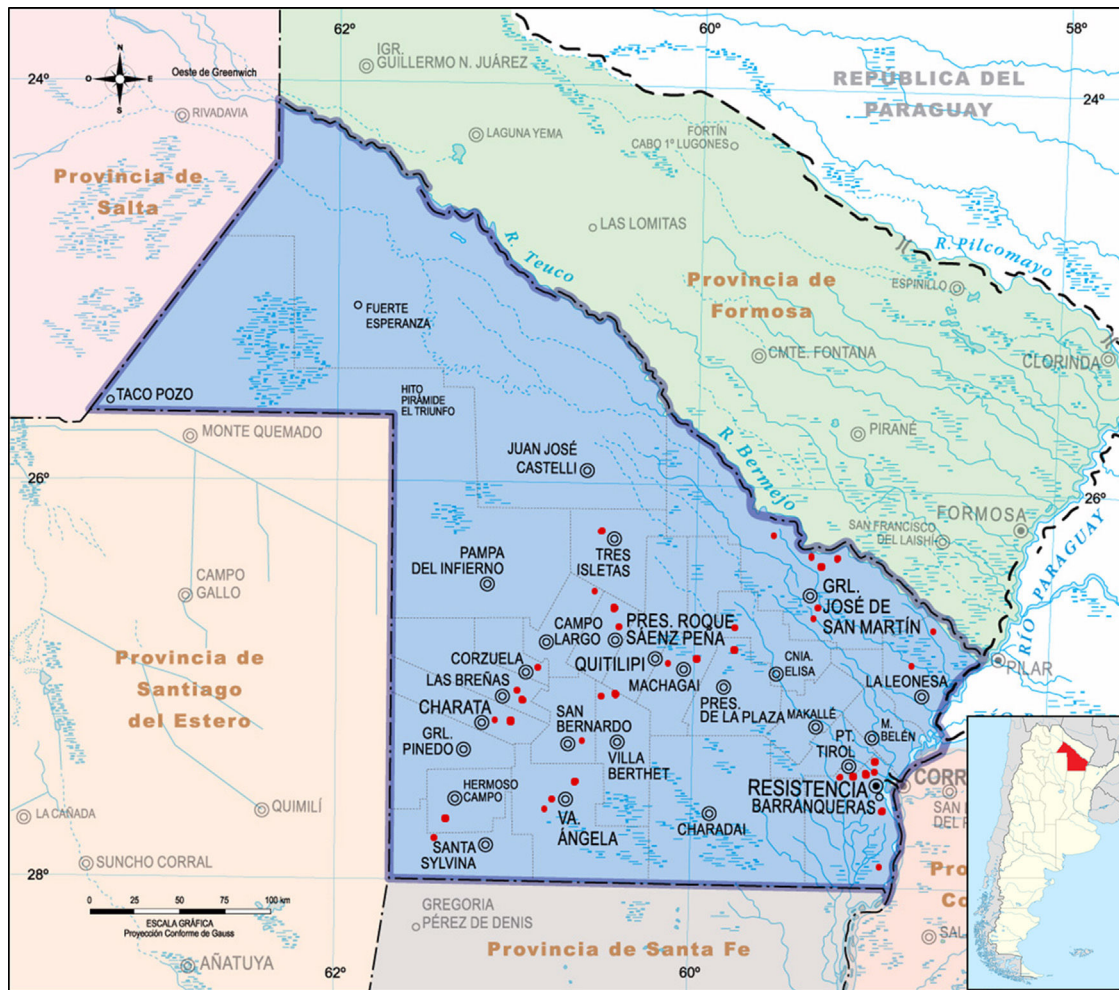


Figura 1 Distribución geográfica de los pacientes con paracoccidioidomicosis diagnosticados en el Hospital Dr. Julio C. Perrando (Resistencia, Chaco). Período 2011-2014. Se indican las localidades de procedencia con círculos rojos (en 10 pacientes no fue consignado el dato).

Tabla 1 Número de casos y tasa de incidencia según el año

Año	N.º de casos	Tasa de incidencia ^a
2011	4	2,0
2012	5	2,7
2013	17	8,0
2014	20	9,2

^a Por 10.000 egresos hospitalarios.

dería, explotación forestal) y se corresponde con la región agrícola por excelencia de esta provincia⁶, lo que justifica el hecho de que la mayoría de los pacientes provengan de esa zona.

En la **tabla 1** se observa el número de casos y la tasa de incidencia por 10.000 egresos hospitalarios, año a año. El hospital donde se realizó este estudio es un nosocomio de referencia que recibe pacientes de toda la provincia. En los años 2013 y 2014, se detectó un incremento de la tasa de incidencia de alrededor de 4 veces con respecto a la tasa registrada en los años anteriores y también al número de casos informado en la bibliografía para esta región^{8,10,14}.

Esto podría explicarse, al menos en parte, a partir de una mayor sospecha diagnóstica por parte de los profesionales que integran principalmente los servicios de cirugía y traumatología bucomaxilofacial, de otorrinolaringología y de clínica médica, sumada a la mejora en los servicios de diagnóstico microbiológico mediante la capacitación de los profesionales bioquímicos dirigida al área de micología. Sin embargo, también podrían estar involucrados factores ambientales y del ciclo de vida del hongo en este drástico aumento en la casuística de PCM de esta zona, como ha sido evidenciado por otros autores².

En la **tabla 2** se listan las manifestaciones clínicas halladas en esta serie de pacientes. En coincidencia con otros autores^{10,11,14}, las más frecuentes se encontraron a nivel mucocutáneo y pulmonar, que representaron alrededor del 70% de los casos. Sin embargo, se presentaron casos unifocales en el sistema nervioso central, en el hueso y en el aparato genital, respectivamente.

Del total de pacientes, a 39 se les realizaron pruebas serológicas. En 15 pacientes, estas pruebas fueron la única herramienta diagnóstica. A pesar de que todos ellos tuvieron manifestaciones clínicas pulmonares u orofaríngeas, las

Tabla 2 Frecuencia de manifestaciones clínicas en pacientes con *Paracoccidioidomicosis*

Manifestaciones clínicas	Frecuencia relativa,% (n)
Mucocutánea	43 (20)
Pulmonar	32 (15)
Ganglionar	13 (6)
Piel	11 (5)
Cerebral/cerebelosa	7 (3)
Osteomielitis	7 (3)
Arteritis	2 (1)
Genital	2 (1)
Ocular	2 (1)

muestras de esputo fueron negativas. Como la toma de muestra de las lesiones mucosas requería de técnicas más invasivas, se inició el tratamiento solo con la alta sospecha clínica y el resultado de las pruebas serológicas, sin la confirmación micológica.

En 4 casos con diagnóstico confirmado microbiológicamente, la serología fue no reactiva. Esto se encuentra asociado, principalmente, a pacientes con inmunosupresión o con lesiones localizadas. En este estudio, estos pacientes con serología no reactiva presentaban formas crónicas de la enfermedad con manifestaciones clínicas a nivel pulmonar y mucocutáneo, y uno de ellos también con compromiso cerebeloso. Ninguno presentó condición de base alguna que llevara a presuponer una inmunosupresión. Aunque el impacto de la diversidad de los genotipos aún no está completamente claro, dentro del género *Paracoccidioides*, no todas las especies expresan los mismos determinantes antigénicos^{4,7}. Los métodos serológicos estandarizados en nuestra región utilizan el antígeno producido con la cepa B339 (*P. brasiliensis* PS3, rica en gP43). Si la PCM de estos 4 pacientes fue producida por otra especie, los niveles de anticuerpos anti-gP43 podrían ser bajos o no detectables.

La PCM debe incluirse en el diagnóstico diferencial en pacientes de áreas endémicas con síndromes infecciosos inespecíficos. Esto requiere de la capacitación del personal para la sospecha clínica y de la aplicación de todas las herramientas diagnósticas disponibles para lograr un diagnóstico oportuno, lo que permitirá disminuir las secuelas de esta afección, así como su impacto socioeconómico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Arantes TD, Theodoro RC, Teixeira M, Bosco S, Bagagli E. Environmental mapping of *Paracoccidioides* spp. in Brazil reveals new clues into genetic diversity, biogeography and wild host association. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004606.
- Barrozo LV, Benard G, Silva MES, Bagagli E, Marques SA, Mendes RP. First description of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climatic anomaly. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e643.
- Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2008;165:289–302.
- Canteros CE, Rivas MC, Soria M, Lee W, Perrotta D, Rodero L, Davel G, Grupo EMMB. Inmunodiagnóstico de micosis endémicas y aspergilosis broncopulmonar: estudio multicéntrico en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2004;36:68–74.
- Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011;49:785–98.
- Draghi C. Región Chaqueña, peligros que trae la transformación. *Micro Semanario*. 2004;14.
- Gegembauer G, Araujo LM, Pereira EF, Rodrigues AM, Paniago AM, Hahn RC, Pires de Camargo Z. Serology of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2986.
- Iliovich E, López R. *Paracoccidioides* y *Coccidioides* spp. En: Paganini H, editor. *Infectología pediátrica*. 2.ª ed. Buenos Aires: Científica Interamericana; 2007. p. 1192–9.
- Negrón R. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis, Lutz's mycosis). *Int J Dermatol*. 1993;32:847–59.
- Pato A, Giusiano G, Mangiaterra M. Paracoccidioidomycosis asociada a otras patologías respiratorias en un hospital de Corrientes, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2007;39:161–5.
- Pérez D, Oviedo JA, Gill DLS. Paracoccidioidomycosis: características clínicas de 94 casos. *Rev Am Med Respir*. 2014;1:20–7.
- Shankar J, Wu TD, Clemons KV, Monteiro JP, Mirels LF, Stevens D. Influence of 17 β -estradiol on gene expression of *Paracoccidioides* during mycelia-to-yeast transition. *PLoS One*. 2011;6:e28402.
- Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AM, Nathan A, Valle ACFD, Bagagli E, Benard G, Ferreira MS, Teixeira MM, Silva-Vergara ML, Pereira RM, Cavalcante RS, Hahn R, Durlacher RR, Khoury Z, Camargo ZP, Moretti ML, Martinez R. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:715–40.
- Tichellio AG, Mangiaterra M, Giusiano G. Paracoccidioidomycosis en la Provincia de Formosa, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2008;40:24–9.