

Paracoccidioidomicosis asociada a otras patologías respiratorias en un hospital de Corrientes, Argentina

A. M. PATO¹, G. GIUSIANO^{2*}, M. MANGIATERRA²

¹Hospital "Ángela I. de Llano", Corrientes; ²Departamento de Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste. Avda. Las Heras 727 (3500) Resistencia, Chaco, Argentina.

*Correspondencia. E-mail: gusgiusi@bib.unne.edu.ar.

RESUMEN

Se realizó la búsqueda sistemática de paracoccidioidomicosis (PCM) en un conjunto de pacientes que fueron atendidos en un hospital de la ciudad de Corrientes dentro de un período de dos años. El criterio de inclusión fue: pacientes con tuberculosis (TBC), pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de cáncer de pulmón (CA), pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y pacientes con imagen radiológica compatible con micosis pulmonar (IRXC). Se estudiaron 84 pacientes: 57 con TBC, 1 con CA, 5 con EPOC, 3 con TBC+CA, 4 con TBC+EPOC, 4 con EPOC+CA y 10 con IRXC. A todos se les realizó serología por inmunodifusión en gel de agar (IDGA) y, en los casos en que se pudo obtener una muestra clínica, también se efectuaron estudios microbiológicos. Por IDGA se diagnosticaron 10 casos de PCM: 4 asociados a TBC, 1 a TBC+CA, 3 a EPOC y 2 a IRXC; 9 de ellos se corroboraron por el hallazgo del hongo. La búsqueda sistemática de PCM en habitantes del área endémica que presentan patología pulmonar favorecería el diagnóstico precoz y, por lo tanto, las posibilidades de un tratamiento eficaz.

Palabras clave: paracoccidioidomicosis, tuberculosis, EPOC, cáncer, epidemiología

ABSTRACT

Association of paracoccidioidomycosis with different pulmonary pathologies in a hospital in Corrientes province, Argentina. For 2 years, a systematic research of paracoccidioidomycosis (PCM) had been conducted in a hospital in the city of Corrientes. The inclusion criterium used was: tuberculosis patients (TBC), presumptive or confirmed diagnosis of pulmonary cancer (CA), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and/or X-ray images compatible with pulmonary mycosis (XRC). Eighty four patients were studied: 57 (TBC), 1 (CA), 5 (COPD), 3 (TBC+CA), 4 (TBC+COPD), 4 (COPD+CA) and 10 (XRC). Serology tests by agar gel immunodiffusion (IDGA) were performed on all patients, whereas microbiological studies were performed on those cases in which clinical samples could be obtained. Ten PCM were diagnosed by IDGA; 4 associated to TBC, 1 to TBC+CA, 3 to COPD and only 2 to XRC. PCM was mycologically proven in 9 of these cases. Systematic research of PCM would lead to an early diagnosis and therefore, to better chances for a successful treatment.

Key words: paracoccidioidomycosis, tuberculosis, COPD, cancer, epidemiology

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una enfermedad granulomatosa crónica causada por el hongo de dimorfismo termorregulado *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) (19, 23). Esta micosis es endémica en América Latina y su incidencia es más alta en América del Sur, donde se estiman anualmente 6,4 casos en Venezuela, 3,9 en Brasil, 2,6 en Colombia y 1 en Argentina por cada 100.000 habitantes del área endémica (1, 2, 19, 21, 23). Esta afección es adquirida por inhalación de los propágulos presentes en la naturaleza, los que en los pulmones se transforman en levadura y desde allí se diseminan por vía hematogena y/o linfática (17, 21, 22).

La enfermedad puede ser regresiva cuando ocurren síntomas leves y autolimitados, o progresiva con dos posibles formas, la de tipo juvenil y la de tipo crónico o del

adulto. Dentro de esta última se reconocen a su vez diferentes presentaciones: la forma pulmonar aguda, la pulmonar crónica, la diseminada aguda, la diseminada crónica y la fibrosa residual (21). La enfermedad crónica del adulto, que es la más frecuente en nuestro país, se observa en hombres mayores de 40 años y puede ser desde benigna y localizada (unifocal) hasta grave y diseminada (multifocal) (15).

La PCM puede confundirse con un gran número de afecciones. Las formas respiratorias agudas son similares a las infecciones producidas por bacterias o virus. La forma diseminada aguda tipo juvenil se confunde con la sepsis, la tuberculosis miliar, las leucemias o los linfomas. Las formas crónicas tipo adulto deben ser diferenciadas de los cánceres epiteliales de las mucosas, de la leishmaniasis cutáneo-mucosa, la tuberculosis, la sífilis secundaria o terciaria y la sarcoidosis (14).

Los procedimientos serológicos permiten un diagnóstico temprano de la PCM y posibilitan un manejo apropiado de la misma. La inmunodifusión en gel de agar (IDGA) es la prueba de elección para el diagnóstico serológico inicial ante la sospecha de PCM. Según el antígeno que se use, su sensibilidad puede variar entre 84,3% y 88,4% y su especificidad oscila entre 98,9 y 100% (4, 17).

La provincia de Corrientes se encuentra dentro del área endémica argentina de PCM, a pesar de ello la información que existe es muy escasa (6,13). El propósito de este trabajo fue la búsqueda sistemática de PCM en pacientes con tuberculosis y/o patologías pulmonares de otro origen, como un aporte al conocimiento de esta enfermedad en la provincia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Área de estudio

La provincia de Corrientes está ubicada entre los 27 °15' y los 30 °43' de latitud sur y los 55 °37' y 59°41' de longitud oeste, en el ángulo nordeste de la República Argentina, formando parte de la Mesopotamia. Su perímetro está demarcado por ríos y arroyos que funcionan como límites naturales. Posee clima subtropical, caracterizado por precipitaciones abundantes, 1100 a 1600 mm anuales, con distribución casi regular a lo largo del año. La temperatura media anual varía entre los 20 y los 21 °C, con temperaturas extremas de 43 °C y 3 °C. La humedad relativa promedio es de 72% (3, 20).

Su territorio se caracteriza por un relieve plano en el cual se distinguen pequeños desniveles que inciden en el escurrimiento de las aguas y que forman dentro del extenso bosque una vasta área central ocupada por esteros y bañados. Los esteros del Iberá, ubicados en el centro, son los más grandes y resultan casi impenetrables (3, 20).

En la zona norte de la provincia se construyó la represa de Yaciretá, una importante obra hidroeléctrica que produjo la inundación de grandes áreas del territorio, la relocalización de habitantes e importantes impactos sobre la flora, el suelo y la calidad de las aguas (8).

Este estudio prospectivo se efectuó en el Hospital "Ángela I. de Llano" de la ciudad de Corrientes durante el período comprendido entre setiembre de 2004 y setiembre de 2006.

Criterios de inclusión de pacientes

Pacientes con tuberculosis (TBC), diagnóstico presuntivo o confirmado de cáncer de pulmón (CA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e imagen radiológica compatible con micosis pulmonar (IRXC). Se incluyeron los pacientes con EPOC que presentaron bronquitis crónica, definida como la presencia de tos y expectoración durante al menos tres meses en dos años consecutivos como mínimo, que no evolucionaron favorablemente con la administración de corticosteroides durante más de tres días (7).

Por protocolo, en el Hospital "Ángela I. de Llano", a todo paciente que ingresa se le toma una radiografía de tórax. La IRXC compatible con micosis pulmonar se definió como la presencia de infiltrados nodulares confluentes o en parches bilaterales y simétricos, de localización basal y/o central y/o presencia de cavidades (21).

De cada paciente se recabaron los siguientes datos:

- Nombre
- Edad
- Sexo
- Peso actual y pasado próximo

- Domicilio actual y anterior
- Ocupación actual y anterior
- Hábitos: tabaquismo, alcoholismo, otros
- Diagnóstico presuntivo
- Presencia de lesiones cutáneo-mucosas.
- Muestras obtenidas

Estudio serológico

Se investigó la presencia de anticuerpos circulantes por IDGA, según lo recomendado por OPS/OMS (16). El antígeno de *P. brasiliensis* y los sueros controles fueron cedidos por el Departamento de Micología del INEI-ANLIS "Dr. Carlos A. Malbrán".

Examen micológico

El examen microscópico directo en fresco se realizó con el agregado de azul de lactofenol y los frotis fueron coloreados con Giemsa. Todas las muestras clínicas fueron sembradas en medios bacteriológicos y en Lowenstein-Jensen. Las de los pacientes con serología positiva para PCM se cultivaron también en medio de Sabouraud con el agregado de cloranfenicol (250 mg/l). Los tubos se incubaron a 25-28 °C y a 35 °C, y se los observó periódicamente durante 45 días. La identificación de las colonias se realizó sobre la base de sus características macro y micromorfológicas.

RESULTADOS

Tomando en cuenta los criterios de inclusión ya citados, se seleccionaron 84 pacientes (64 hombres y 20 mujeres). Su distribución de acuerdo con la patología asociada se muestra en la Tabla 1.

La edad de la población estudiada fluctuó entre los 17 y los 86 años. Residían en la ciudad capital 40/84 pacientes y el resto, en distintos pueblos del interior de la provincia. La mayoría (67,8%) no realizaba tareas rurales. Las muestras clínicas estudiadas fueron: 84 sueros, 69 esputos, 3 raspados de lesiones cutáneo-mucosas y 3 materiales de punción de ganglio.

Se diagnosticaron 10 PCM, lo que representa una incidencia del 11,9% en relación con el total de pacientes

Tabla 1. Distribución del total de pacientes según el criterio de inclusión e incidencia total y relativa de paracoccidiodomycosis

Criterio de inclusión	n	Pacientes con paracoccidiodomycosis
TBC	57	4
TBC +CA	3	1
TBC +EPOC	4	0
EPOC	5	3
EPOC +CA	4	0
CA	1	0
IRXC	10	2
Total	84	10

TBC: tuberculosis; CA: cáncer de pulmón; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRXC: imagen radiológica compatible con micosis pulmonar.

Tabla 2. Pacientes con paracoccidioidomycosis. Muestras analizadas y resultados.

Paciente	Suero	Espudo		Raspado cutáneo-mucoso		Punción ganglio	
		D	C	D	C	D	C
1	+	+	-	+	-	+	+
2	+	+	-	+	-	+	+
3	+						
4	+	+	-				
5	+	+	+				
6	+	+	-	+	-		
7	+	+	+				
8	+	+	-				
9	+	+	+				
10	+	+	-			-	-

D: directo, C: cultivo, (-): negativo, (+): muestras con serología positiva o hallazgo de *P. brasiliensis* en el examen microscópico directo o cultivo.

estudiados. Los 10 tuvieron serología positiva e imagen radiológica compatible.

De los 10 pacientes con serología positiva para PCM se realizó examen micológico en 15 materiales: 9 esputos, 3 punciones de ganglio y 3 raspados de lesiones cutáneo-mucosas. Se obtuvo desarrollo en 5 de ellos: 3 esputos y 2 materiales de ganglio, y se observó la presencia de levaduras de *P. brasiliensis* en las muestras de 9 enfermos (Tabla 2). Por lo tanto, el examen micológico confirmó el diagnóstico en 9 de los 10 casos diagnosticados serológicamente. Los 10 casos correspondieron a pacientes del sexo masculino, 8 de ellos trabajadores rurales. En la Tabla 3 se presenta la distribución de los pacientes con PCM según la edad.

Todos los pacientes con PCM, en algún momento de su vida residieron en zona rural. En el momento del estudio 3 vivían en la capital y el resto en localidades del interior de la provincia. En relación con los hábitos, 9/10 refirieron ser fumadores y 8/10 consumir bebidas alcohólicas asiduamente.

En la Tabla 1 se presenta la distribución, según la patología asociada, de los casos de PCM hallados.

DISCUSIÓN

La provincia de Corrientes comprende una región con características biogeográficas aptas para el desarrollo natural de *P. brasiliensis*. Además, en ella están ocurriendo importantes cambios ambientales derivados de la construcción de grandes obras hidroeléctricas. El río Corriente divide el territorio provincial en dos zonas climáticamente diferentes: al norte de éste el clima está afectado por las condiciones propias de los sitios bajos, con aguas estancadas que operan como fuente permanente de humidificación, mientras que en el sur el clima es más seco (3, 20).

Tabla 3. Pacientes con paracoccidioidomycosis. Frecuencia de casos según el grupo etario.

Años	Frecuencia	Porcentaje
20 a 29	1	10
40 a 49	2	20
50 a 59	6	60
70 a 79	1	10
Total	10	100

Todos los casos de PCM diagnosticados correspondieron a habitantes de la zona norte, de localidades cercanas a los esteros del Iberá o lindantes a ríos, situación que coincide con la epidemiología conocida. Ocho de ellos pueden considerarse autóctonos, pues nunca habían salido de la provincia. En los dos restantes, el contacto con el hongo podría haber ocurrido en sus residencias anteriores (Chaco y norte de Santa Fe).

El Hospital "Ángela I. de Llano" es en la actualidad un hospital polivalente; en 1985, cuando se hizo un trabajo similar al presente, funcionaba como hospital para enfermos pulmonares exclusivamente. En el mencionado estudio (6) la prevalencia hallada fue de 7,5%, lo que indicaría una tendencia ascendente en relación al 11,9% observado ahora. Este aumento sería coincidente con los resultados de una evaluación realizada acerca del impacto que tiene sobre la salud humana la represa hidroeléctrica Yaciretá; en ese estudio se encontró un significativo aumento de las infecciones respiratorias agudas, incluida PCM (8, 13).

En razón de que la población estudiada fue seleccionada y de riesgo, no es posible comparar nuestros datos con los informados por otras provincias del área endémica noreste (12, 18, 24). Asimismo, en la ciudad de Co-

rrientes existen otros dos hospitales generales donde también se diagnostican y tratan enfermedades micóticas, por lo tanto se puede inferir que el número de casos sería más alto.

La edad, el sexo y el tipo de ocupación de los pacientes con PCM coinciden con los rasgos epidemiológicos conocidos de esta enfermedad. De los 10 pacientes con PCM, 9 eran tabaquistas y 8 tomaban bebidas alcohólicas con regularidad y tenían, como la mayoría de los trabajadores rurales de Latinoamérica, bajo nivel socioeconómico y alto grado de malnutrición. Estos factores de riesgo son desencadenantes de la enfermedad al interactuar en la formación del granuloma y con los mecanismos de defensa del hospedero (9, 17, 23).

En la literatura latinoamericana hay informes sobre la asociación entre PCM y cáncer en áreas endémicas, la que se considera relativamente frecuente (2, 5, 21). Se diagnosticaron en este período 8 casos de CA, uno de ellos asociado a PCM y TBC al mismo tiempo. En este estudio el porcentaje de asociación PCM-CA es alto (12,5%), en relación con la cantidad de CA diagnosticada en el período considerado.

De los 5 pacientes que presentaban razones para ser incluidos dentro de EPOC, 3 resultaron ser casos de PCM. Dos de ellos no presentaban lesiones muco-cutáneas, lo que dificultó aún más la sospecha clínica. La bibliografía hace referencia a que los pacientes encuadrados en el criterio de EPOC que pertenecen al área endémica podrían ser proclives a adquirir o reactivar una micosis endémica (7). En estos enfermos se debería realizar de rutina el diagnóstico diferencial para PCM, sobre todo si la sintomatología no se resuelve con el tratamiento con corticosteroides.

La mayoría de los individuos incluidos en el estudio (64/84) padecían TBC, en algunos casos asociada a otras enfermedades. El porcentaje de asociación entre PCM y TBC encontrado en este trabajo (7,8%) es similar al que ha sido informado para nuestro país (10, 11, 21). Sin embargo, es menor al observado en otros países del área endémica, donde la asociación entre estas patologías varía entre el 10 y el 20% (1, 2, 10).

La PCM es una enfermedad que semeja a la TBC pulmonar, con un cuadro clínico idéntico. En muchas oportunidades pacientes con PCM han sido catalogados erróneamente como enfermos de TBC (10, 11, 21). Tal es el caso del joven de 28 años incluido en este estudio, al que por presentar sintomatología e imagen radiológica compatibles se le diagnosticó TBC y se lo trató en consecuencia. Como el paciente evolucionó desfavorablemente volvió a la consulta y esta vez se diagnosticó PCM por serología. Debe tenerse en cuenta que algunos fármacos antituberculosos, como la isoniazida, empeoran bruscamente la PCM; Esto no sucede si se administra simultáneamente un antifúngico eficaz (21). Este caso anecdótico muestra claramente la necesidad del diagnóstico di-

ferencial, que se logra haciendo una IDGA, técnica simple, rápida y de bajo costo.

El hecho de que los médicos residentes fueran motivados para que, en el momento del ingreso, realizaran a todos los pacientes con las patologías respiratorias incluidas en el protocolo el diagnóstico diferencial por laboratorio, ayudó al hallazgo de los casos presentados en este trabajo. Creemos que es conveniente que los médicos, en general, estén advertidos de los beneficios del diagnóstico oportuno y del riesgo del tratamiento inadecuado.

Es pertinente destacar que el hospital donde se realizó este estudio es sede del Programa Provincial de Tuberculosis y centro de derivación de toda la provincia de Corrientes. Por los resultados obtenidos en este trabajo consideramos que la implementación de técnicas serológicas de rutina para diagnóstico diferencial en el laboratorio, es de gran utilidad y trascendencia, ya que permitió el diagnóstico de asociaciones, las que, de otra manera, hubieran quedado subdiagnosticadas. Por otro lado, es importante resaltar que en este estudio el diagnóstico de 9 de los 10 casos de PCM fue confirmado con el examen micológico.

Se considera interesante la continuidad de este estudio y su implementación en otras ciudades del área endémica de nuestro país, para poder lograr un análisis de envergadura estadística y realizar un monitoreo constante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade RV, da Silva SP, Torres FAG, Poças-Fonseca MJ, Silva-Pereyra I, Maranhão A, *et al.* Overview and perspectives on the transcriptome of *Paracoccidioides brasiliensis*. Rev Iberoam Micol 2005; 22: 203-12.
2. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 89-117.
3. Bruniard ED. Bases fisiogeográficas para una división regional de la provincia de Corrientes. Revista Nordeste 1966; 8: 9-26
4. Cano LE, Restrepo A. Predictive value of serologic test in the diagnosis and follow-up of patients with paracoccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop S Paulo 1987; 29: 276-83.
5. Giménez MF. Encuesta sobre paracoccidioidomycosis. VI Congreso Argentino de Micología y XVI Jornadas Argentina de Micología, 1993, Resumen nº 1136, Buenos Aires, Argentina.
6. González H, Mangiaterra M, Gorodner OZ. Nuestra experiencia en 13 casos de paracoccidioidomycosis. Bol Inst Pat 1987; 9: 71-4.
7. González Montaner L, González Montaner P. Enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica. Buenos Aires, Ed. Mayo, 2000, p. 169.
8. Gorodner JO, Alonso JM, Galván M, Gorodner OZ, Mangiaterra M. Consideraciones para un proyecto de evaluación del impacto ambiental en la salud humana de la Represa de Yacretá (Argentina-Paraguay). Bol Inst Med Reg 1996; 17: 7.
9. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Paracoccidioidomycosis. En: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, editors. Medical Mycology. Philadelphia-London, Lea & Febinger, 1992, p. 594-619.

10. Latini O. Encuesta Nacional de Micosis Broncopulmonares: Informe Final. Rev Argent Tuberc Enf Pulm y Salud Pública 1985; 4: 27-44.
11. Latini O, Garvarino A. Segunda Encuesta Nacional de Micosis Broncopulmonares. Bol Inst Nac Epidemiol "Emilio Coni" MSP y MA. EP 6/88, 1988; Santa Fe, Argentina.
12. López R, Fernández Lugo S, Iliovich E. Paracoccidioidomicosis: presentación de casos. Actas IX Congreso Argentino de Micología y XIX Jornadas Argentinas de Micología, 2002, Resumen SIS 60, p. 53, Resistencia, Argentina.
13. Mangiaterra ML, Giusiano GE, Alonso JM, Gorodner JO. Infection par *Paracoccidioides brasiliensis* dans une région subtropicale avec changements importants de l'environnement. Bul Soc Path Exot 1999; 92: 173-6.
14. Negroni Briz R. Paracoccidioidomicosis. En: Torres Rodriguez JM, editor. Introducción a la Micología Médica. México, Ed. Panamericana, 1995, p. 263-73.
15. Negroni R. Relación entre las defensas inmunes y las formas clínicas en la paracoccidioidomicosis. Rev Arg Micología 1987; 10 Supl 1: 5-11.
16. Pan American Health Organization. Manual of standardized serodiagnostic procedures for systemic mycoses, Part I: Immunodiffusion test; 1972, Washington, USA.
17. Pires de Camargo Z, Franco F. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 41-8.
18. Reza E, Romero A, Medvedeff M, Mereles E, Vedoya M, Chade M, et al. Incidencia de paracoccidioidomicosis en la provincia de Misiones. VI Encuentro Internacional sobre paracoccidioidomicosis, II Simposio Iberoamericano sobre relación hongo-hospedero, 1996, Resumen 105, p.123, Montevideo, Uruguay.
19. Restrepo A, McEwen JG, Castaneda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far of solving the riddle? Med Mycol 2001; 39: 223-41.
20. Rey W. Provincia de Corrientes. En: Rey W, editor. Atlas total de la República Argentina. Buenos Aires, Centro editor de América Latina, 1992, p.76-9.
21. Rubinstein P, Negroni R. Paracoccidioidomicosis. En: Rubinstein P, Negroni R, editores. Micosis broncopulmonares del adulto y del niño. Buenos Aires, Editorial Beta, 1981, p. 193-248.
22. San Blas G. Paracoccidioidomycosis and its etiologic agent *Paracoccidioides brasiliensis*. J Med Vet Mycol 1993; 31: 99-113.
23. San Blas G, Niño-Vega G, Iturriaga T. *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis. Molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. Med Mycol 2002; 40: 225-42.
24. Tichellio, AG. Paracoccidioidomicosis en la Provincia de Formosa. IX Congreso Argentino de Micología y XIX Jornadas Argentinas de Micología, 2002, Resumen SIS 58, p. 52, Resistencia, Argentina.