

Infección diseminada crónica con abscesos cerebrales múltiples por *Paracoccidioides brasiliensis*

Marcelo Corti, María F. Villafañe, Norberto Trione, Omar Palmieri, Ricardo Negroni, Claudio Yampolsky, Oscar García Messina

Resumen

La paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica, endémica de áreas tropicales y subtropicales de América Central y del Sur, causada por un hongo dimorfo denominado *Paracoccidioides brasiliensis*. El compromiso del sistema nervioso central es una rara complicación de la forma diseminada crónica de la enfermedad y puede comprometer el cerebro, el cerebelo, el tronco cerebral y la médula espinal. La forma clínica más común de la neuroparacoccidioidomicosis es el granuloma o absceso cerebral y, con menos frecuencia, la meningoencefalitis crónica. Se presenta un paciente con diagnóstico de paracoccidioidomicosis diseminada crónica con múltiples lesiones cerebrales compatibles con abscesos. La biopsia estereotáxica seguida del estudio histopatológico y microbiológico del material obtenido de las lesiones permitió observar las levaduras redondeadas con los brotes característicos de *Paracoccidioides brasiliensis*.

Palabras clave: Paracoccidioidomicosis. Abscesos cerebrales. *Paracoccidioides brasiliensis*.

Abstract

Chronic disseminated infection with multiple cerebral abscesses caused by Paracoccidioides brasiliensis

Paracoccidioidomycosis is an endemic systemic disease in subtropical areas of Central and South America caused by a dimorphic fungus Paracoccidioides brasiliensis. Central nervous system involvement is a rare complication of the chronic disseminated disease that can affect the brain, cerebellum, brainstem and the spinal cord. The most frequent clinical form of neuroparacoccidioidomycosis is the cerebral abscess; with less frequency, the disease presents as a diffuse chronic meningoencephalitis. Here we present a patient with diagnosis of disseminated paracoccidioidomycosis and multiple cerebral lesions compatible with abscesses. Stereotactic biopsy followed by the microbiological and histopathological examination of the smears showed the characteristic yeast cells that confirmed the diagnosis of neuroparacoccidioidomycosis.

Key words: Paracoccidioidomycosis. Brain abscesses. *Paracoccidioides brasiliensis*.

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una micosis sistémica, granulomatosa y supurativa, producida por un hongo dimorfo denominado *Paracoccidioides brasiliensis*. Es una enfermedad endémica de América Latina, desde el sur de México hasta el norte de la Argentina y el Uruguay. Los países con mayor endemia son Brasil, Argentina, Venezuela y Colombia ⁽¹⁾.

La enfermedad presenta dos formas clínicas polares: la aguda o subaguda de tipo juvenil, que afecta a niños y jóvenes de menos de 30 años, y la forma crónica del adulto. La primera se caracteriza por un gran compromiso del estado general y se considera que es la consecuencia de la diseminación y progresión de la infección primaria. Representa el 3% de los casos sintomáticos y la mayor parte de ellos se diagnostican en áreas endémicas ^(1,2).

La forma crónica del adulto predomina en hombres de más de 35 años y en el 90% de los casos con antecedentes de haber desarrollado trabajos en áreas

rurales (cultivos de café, té, algodón y yerba), alcoholismo crónico, tabaquismo y desnutrición ⁽¹⁾.

El objetivo de esta comunicación es describir los hallazgos en un paciente con enfermedad diseminada crónica y abscesos cerebrales múltiples causados por *P. brasiliensis*.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 48 años de edad, oriundo de Misiones, que ingresó a la institución con un cuadro de deterioro neurocognitivo, cefalea y convulsiones de varias semanas de evolución. Refería antecedentes de haber realizado tareas rurales en la selva misionera, en especial la tala de árboles; consumía, además, 4 litros de vino y fumaba 60 cigarrillos por día.

Un año antes había realizado una consulta en otro centro hospitalario por fiebre, pérdida de peso, síntomas respiratorios y disfonía crónica; en esa ocasión se

División "B" y Cátedra de Enfermedades Infecciosas (UBA), Hospital de Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñiz", Uspallata 2272 (CP1282), y Hospital "Parmenio Piñero", Varela 1301, C.A.B.A., República Argentina.

Correspondencia: Dr. Marcelo Corti: marcelocorti@fibertel.com.ar
Recibido: enero 2010; aceptado: junio 2010
Received: january 2010; accepted: june 2010
©SAR-FAARDIT 2010



Fig. 1. Rx de tórax: engrosamiento de la cisura menor derecha con opacidad parahiliar.

le diagnosticó tuberculosis (TBC) pulmonar por examen directo y cultivo de esputo con desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis* sensible a tuberculostáticos mayores y compromiso laríngeo por *P. brasiliensis* a partir de material obtenido por biopsia con identificación en fresco de levaduras esféricas de membrana gruesa y refringente con múltiples elementos brotantes. Con estos diagnósticos, recibió tratamiento con cuatro drogas antituberculosas mayores y anfotericina B.

Al ingreso, el paciente se encontraba lúcido, bradipsíquico, sin signos de foco neurológico ni compromiso meníngeo. El examen de la piel mostró varias cicatrices, hipopigmentadas y atróficas de 2 a 3 cm de diámetro, las que, por el lugar de origen del paciente, se interpretaron como relacionadas a primoinfección o chancro de inoculación o chancro espúndico (leishmaniosis mucocutánea). Apoyó esta presunción diagnóstica la nariz de aspecto tapiroide, con ensanchamiento y caída hacia adelante de la porción anterior y superior del cartílago y vestíbulo nasal. La auscultación del aparato respiratorio reveló disminución del murmullo vesicular en ambos pulmones, mientras que la cardíaca resultó normal. El abdomen era blando, indoloro a la palpación superficial y profunda, con hepatomegalia discreta. En el examen neurológico se comprobó la existencia de marcha atáxica, con aumento de la base de sustentación, hiperreflexia osteotendinosa en miembros superiores y arreflexia patelar y aquiliana. El examen de la sensibilidad mostró un área de hipostesia en la cara externa del miembro inferior izquier-

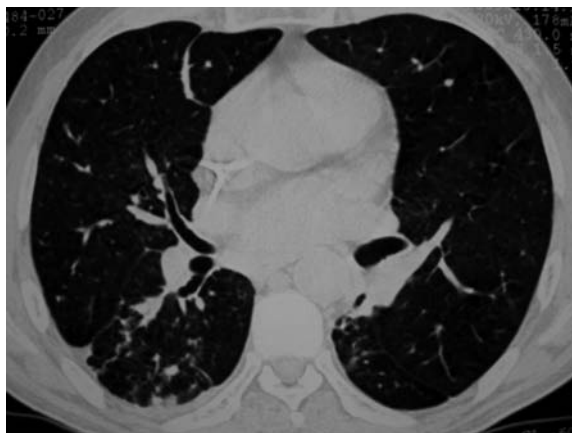


Fig. 2. TC de tórax: imagen de opacidad homogénea parahiliar derecha con broncograma aéreo.

do, en el territorio correspondiente al ciático poplíteo externo. No se constató clonus, Babinsky ni compromiso de los pares craneanos.

El laboratorio de ingreso reportó los siguientes valores: VSG 12 mm 1ª hora; GR. 3.580.000 μ L; Hto. 32,7%; Hb. 11,1 g/dL; plaquetas 253.000/ μ L; GB. 7.000/ μ L (N. 82,8%; E. 0,4%; B. 0%; L. 13,5%; M. 3,9%). El hepatograma, la función renal y el proteinograma electroforético se encontraban dentro de parámetros normales. Los exámenes directos y cultivos de esputo para gérmenes comunes, bacilos ácido-alcohol resistentes y hongos resultaron negativos. El recuento de linfocitos T CD4+ fue de 526 cél/ μ L (37%). La serología para HIV-1 fue no reactiva en dos determinaciones por el método de ELISA. La radiografía de tórax mostró un engrosamiento de la cisura mayor con opacidad en el hemitórax derecho, probable secuela de su proceso tuberculoso (Fig. 1); la tomografía computada (TC) de tórax comprobó la existencia de una opacidad parahiliar derecha con broncograma aéreo, la que se interpretó como probablemente relacionada con el diagnóstico de paracoccidioidomycosis diseminada crónica (Fig. 2). Se realizó una resonancia magnética (RM) de cerebro que evidenció varias lesiones redondeadas e hipointensas en su parte central, en secuencia ponderada en T1, con refuerzo periférico con el contraste y edema perilesional, la mayor de ellas ubicada a nivel del lóbulo frontal derecho con un diámetro de 25 mm. Las restantes se localizaban en topografía córtico-subcortical temporal izquierda y parietal derecha y en el brazo posterior de la cápsula interna derecha. Algunas de estas lesiones exhibían como aspecto saliente la presencia de nódulos murales, los que no son patognomónicos y pueden observarse también en otras patologías infecciosas asociadas con abscesos cerebrales, como en la toxoplasmosis, la tuberculosis y la nocardiosis. Asimismo, se visualizó reducción del volumen del cerebelo (Figs. 3, 4, 5 y 6).

Por el lugar de origen del paciente se tomaron muestras de biopsia de la piel de la zona hipostésica

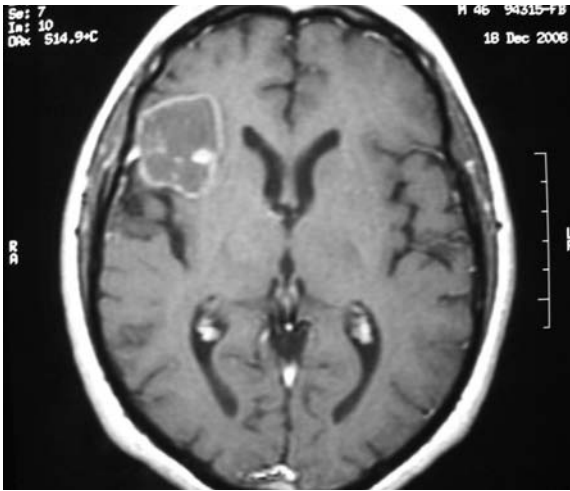


Fig. 3. RM de cerebro (corte axial, imagen ponderada en T1 con gadolinio): extensa lesión hipointensa localizada en lóbulo frontal derecho que capta el contraste en forma periférica y presenta un nódulo mural con un intenso refuerzo.

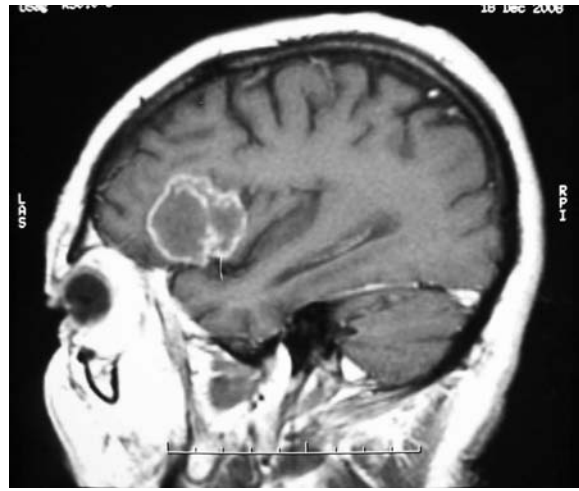


Fig. 4. RM de cerebro (corte sagital, imagen ponderada en T1 con gadolinio): imagen bilobulada, hipointensa en su porción central que refuerza con el contraste paramagnético y se localiza en el lóbulo frontal derecho.

y se efectuó baciloscopia del lóbulo de la oreja y del mucus nasal, dando negativa su coloración de Ziehl-Neelsen.

Debido a los antecedentes de TBC y paracoccidioidomicosis y considerando que las lesiones cerebrales eran compatibles con abscesos y que estos podían responder a ambas etiologías, se decidió realizar una biopsia cerebral estereotáxica a fin de determinar su origen. Al examen microscópico directo del material obtenido de las lesiones se observaron numerosas levaduras esféricas con varios brotes que se unían a la célula madre por un pedículo con morfología compatible con *Paracoccidioides brasiliensis* (Fig. 7). En ausencia de lesiones focales, la atrofia cerebelosa se atribuyó al alcoholismo crónico del paciente (degeneración cerebelosa alcohólica).

El paciente continuó con tratamiento de consolidación para TBC con isoniacida 300 mg/día y rifampicina 600 mg/día. Como terapia antifúngica se indicó la combinación de trimetoprima 160 mg/sulfametoxazol 800 mg tres veces al día por vía intravenosa durante 3 semanas y luego en la misma dosis por vía oral. La evolución resultó favorable y el paciente fue dado de alta hospitalaria en buena condición clínica. En la actualidad, continúa con controles ambulatorios.

DISCUSIÓN

La PCM es una micosis endémica de varios países de América Central y del Sur. La primoinfección es habitualmente pulmonar, autolimitada y asintomática. Varios años después, la enfermedad puede reactivarse con manifestaciones sistémicas que, por lo general, comprometen las mucosas de la vía aerodigestiva superior, la piel, los ganglios, el tejido celular subcutáneo, las glándulas suprarrenales y, con menos frecuen-

cia, el sistema nervioso central⁽³⁾. La neuroparacoccidioidomicosis (NPCM) puede comprometer las meninges y más comúnmente el parénquima cerebral bajo la forma de lesiones granulomatosas o abscedadas de tipo pseudotumoral, como en el paciente que se describe^(4,5).

Según las distintas series, la frecuencia del compromiso neurológico en la PCM es extremadamente variable y oscila entre el 9% y el 25% de los casos, pero se considera que, en promedio, el 13% de los pacientes pueden presentar manifestaciones neurológicas durante las formas crónicas de la enfermedad^(6,7).

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) por *Paracoccidioides brasiliensis* representa una forma de diseminación linfohemática de la infección fúngica, en general, a partir de los pulmones. Cuando existen otras localizaciones de la enfermedad, el diagnóstico del compromiso neurológico se facilita y puede sospecharse por los hallazgos en neuroimágenes⁽⁸⁾.

En áreas endémicas, el diagnóstico de NPCM debe considerarse en todo paciente con síntomas de meningoencefalitis crónica o con lesiones cerebrales expansivas con las características de abscesos. De acuerdo con estudios de autopsias, el compromiso del SNC en la paracoccidioidomicosis es mucho más frecuente de lo sospechado clínicamente, lo que retrasa el tratamiento y ensombrece el pronóstico en estos pacientes⁽⁹⁾.

En el 21% de los casos, el inicio de los síntomas neurológicos precede a las manifestaciones sistémicas de la enfermedad; en el 33% se detectan simultáneamente; en el 46% son posteriores a los síntomas sistémicos⁽⁶⁾.

Los signos clínicos son inespecíficos y dependen de la localización de las lesiones; éstas predominan en el cerebro, en el cerebelo o en el tronco cerebral y se manifiestan por cefalea y síntomas de foco neurológico en el 96% de los pacientes. El compromiso meníngeo se comprueba hasta en el 17% de los casos bajo la

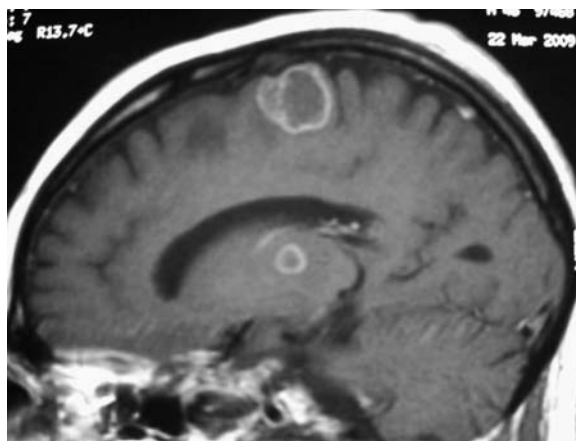


Fig. 5. RM de cerebro (corte sagital, imagen ponderada en T1 con gadolinio): lesión hipointensa frontal corticosubcortical rolándica derecha y otra más pequeña paraventricular ipsilateral. Ambas lesiones captan el contraste paramagnético en forma periférica.

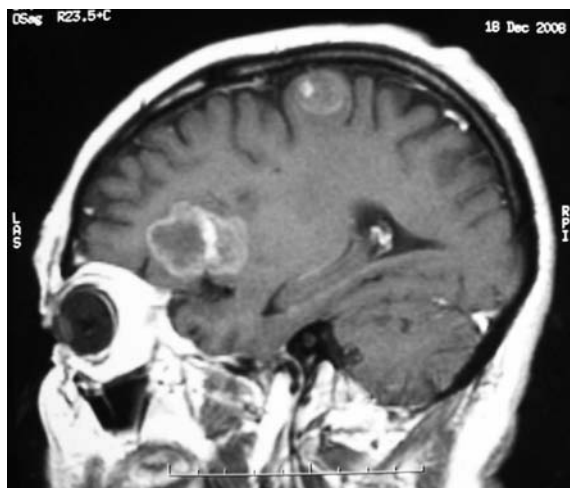


Fig. 6. RM de cerebro (corte sagital, imagen ponderada en T1 con gadolinio): imágenes compatibles con abscesos en región frontal corticosubcortical y frontobasal derecha que refuerzan en forma periférica con el contraste paramagnético y presentan imágenes compatibles con nódulos murales.

forma de una meningoencefalitis basal con hiperproteíorraquia y pleocitosis mononuclear moderada. El compromiso de la médula espinal es raro y sólo se encuentra en 4% de los individuos, con manifestaciones de un síndrome de compresión medular por abscesos paraespinales o intramedulares (8, 10, 11).

El diagnóstico específico de NPCM es difícil de corroborar desde las neuroimágenes. La TC y la RM pueden sugerirlo a través de la presencia de lesiones hipodensas o hipointensas en su porción central debido a la necrosis, refuerzo perilesional del contraste y edema de tipo vasogénico. En algunas ocasiones, se puede observar en el interior de estas cavidades la presencia de nódulos sólidos que refuerzan luego de la administración del contraste de localización central o con más frecuencia excéntricos (murales), como pudimos observar en nuestro paciente. Estos nódulos han sido también descritos en otras infecciones, como en la tuberculosis, la cisticercosis y en la toxoplasmosis cerebral, entre otras. La TC con emisión de fotón simple (SPECT) muestra una marcada captación del radioisótopo en lesiones de naturaleza inflamatoria o infecciosa, en comparación con las lesiones tumorales, en forma similar a lo que ocurre con la tomografía por emisión de positrones (PET) (12). Las neuroimágenes funcionales, como la espectroscopia, pueden sugerir el diagnóstico de absceso a través de un patrón de metabolitos caracterizado por disminución del pico de N-Acetil-Aspartato (NAA) y la presencia de lípidos y lactato como manifestación de necrosis y anaerobiosis, respectivamente, en el centro de la lesión (13). En los casos de abscesos cerebrales, las imágenes de difusión (DWI) muestran en el mapa ADC señal baja en el centro de la lesión en comparación con la pared (14, 15). Este hallazgo es altamente sugestivo de absceso, en contraposición con las lesiones tumorales con necrosis central (glioblastomas, metástasis). Es importante recalcar que tanto las imágenes convencionales

(TC y RM con contraste) como las funcionales (DWI, espectroscopia, SPECT, PET) pueden orientar hacia la posibilidad diagnóstica de abscesos cerebrales, cuya confirmación etiológica se hará a través de los exámenes microbiológicos e histopatológicos. El diagnóstico definitivo de NPCM sólo se obtiene con la observación microscópica del hongo a través del examen directo o de los cultivos del material obtenido de las lesiones o del líquido cefalorraquídeo (7, 16). Por esta razón, como técnica para obtener una muestra de las lesiones y arribar al diagnóstico definitivo, con frecuencia se debe realizar la biopsia estereotáxica, como ocurrió en el caso que se presenta.

Cuando las manifestaciones neurológicas son la única expresión clínica de la enfermedad, muchos pacientes son diagnosticados inicialmente como portadores de tumores cerebrales primitivos o metastáticos (6). En el 65% de los casos, las lesiones cerebrales son múltiples, como en el paciente que se presenta, en tanto que en el 35% restante son únicas (17, 18).

En un amplio estudio brasileño que incluyó 422 casos de PCM, el diagnóstico de la enfermedad se realizó en el 50,7% de los pacientes a través del examen microscópico directo (185/365 muestras examinadas) y en el 97,3% (294/392 especímenes) a través del estudio histopatológico del material de biopsias. En esta larga serie sólo 6 sujetos evidenciaron compromiso del SNC, dos de ellos con lesiones localizadas en el canal medular (19).

El tratamiento de elección para las formas neurológicas de PCM es la combinación de trimetoprima/sulfametoxazol, administrada inicialmente por vía intravenosa y luego por vía oral. Esta combinación presenta un excelente pasaje a través de la barrera hematoencefálica y por esa razón se lo considera como el tratamiento de primera línea. La anfo-

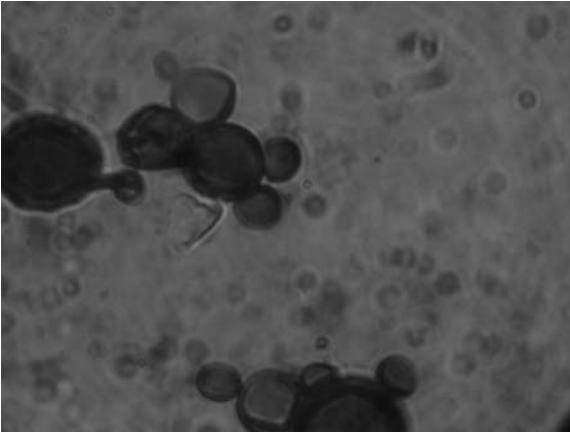


Fig. 7. Examen microscópico con coloración de Grocott: levadura esférica con varios brotes (en "rueda de timón") característica de *Paracoccidioides brasiliensis*.

tericina B es una buena alternativa terapéutica para aquellos pacientes con intolerancia, resistencia o contraindicaciones para recibir sulfonamidas. Los derivados azólicos, como el ketoconazol e itraconazol, son de utilidad en las formas no neurológicas de la enfermedad. El fluconazol es el azólico de elección por su buen pasaje a través de la barrera hematoencefálica, su muy buena penetración en el SNC y por la posibilidad de administrarse por vía oral e intravenosa. El tratamiento es muy prolongado y, en muchos casos, de por vida. Las secuelas y la mortalidad de la NPCM son frecuentes en un elevado porcentaje de pacientes; en más de un 60% de ellos se observan imágenes residuales hiperdensas o calcificadas en los estudios de neuroimágenes ^(6, 8, 10, 20).

Bibliografía

- Negrón R. Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis, Lutz Mycosis). *Int J Dermatol* 1993;32(12):847-59.
- Brummer E, Castañeda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: An Update. *Clin Microbiol Rev* 1993;6(2):89-117.
- Villa LA, Tobón A, Restrepo A, et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis. Report of a case successfully treated with itraconazol. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2000;42(4):231-4.
- Del Negro G, Melo E, Albuquerque FJ, Pimenta de Campos E. Localização nervosa da blastomicose sul-americana. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1954;9:64-80.
- Pereira WC, Raphael A, Sallum J. Lesões neurológicas na blastomicose sul-americana. *Estudo anátomo-patológico de 14 casos*. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1965;23(2):95-112.
- de Almeida SM, Queiroz-Telles F, Teive HAG, Ribeiro CEL, Werneck LC. Central nervous system paracoccidioidomycosis: Clinical features and laboratorial findings. *J Infect* 2004;48(2):193-8.
- Plá MP, Hartung C, Mendoza P, Stukanoff A, Moreno MJ. Neuroparacoccidioidomycosis: case reports and review. *Mycopathologia* 1994;127(3):139-44.
- de Almeida SM. Central nervous system paracoccidioidomycosis: An overview. *Braz J Infect Dis* 2005;9(2):126-33.
- Rodacki MA, De Toni G, Borba LA, Oliveira GG. Paracoccidioidomycosis of the central nervous system: CT findings. *Neuroradiology* 1995;37(8):636-41.
- Lambertucci JR, Lana-Peixoto MA, Pitella EH. Paracoccidioidomycosis of the central nervous system. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34(4):395-6.
- Lorenzoni PJ, Chang MR, Paniago AMM, Salgado PR. Meningite paracoccidioidomycótica: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(4):1015-8.
- Skies DJ, Erdman W, Chang WE, Oz OK, Ware A, Fleckenstein J. SPECT thallium-201 combined with Toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. *J Infect* 2000;40(3):274-81.
- Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 1995;197(3):649-54.
- Gupta RK, Prakash M, Mishra AM, Husain M, Prasad KN, Husain N. Role of diffusion weighted imaging in differentiation of intracranial tuberculoma and tuberculous abscess from cysticercus granulomas-a report of more than 100 lesions. *Eur J Radiol* 2005;55(3):384-92.
- Camacho DL, Smith JK, Castillo M. Differentiation of toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients by using apparent diffusion coefficients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(4):633-7.
- Brummer E, Castañeda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: An update. *Clin Microbiol Rev* 1993;6(2):89-117.
- Colli BO, Assirati Junior JA, Machado HR, et al. Intramedullary spinal cord paracoccidioidomycosis. Report of two cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54(3):466-73.
- Araujo JC, Werneck LC, Cravo MA. South American blastomycosis presenting as a posterior fossa tumor. Case report. *J Neurosurg* 1978;49(3):425-8.
- Miranda Paniago AM, Albuquerque Aguiar JI, Setti Aguiar E, et al. Paracoccidioidomycose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(4):455-9.
- Restrepo A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *Sabouraudia. J Med Vet Mycol* 1985;23(5):323-34.