

# Paracoccidioidomicosis diseminada en paciente inmunocompetente: reporte de caso

Ayleen Rivera-Tenorio<sup>1</sup>, José Mauricio Ocampo-Chaparro<sup>2\*</sup>, José Mauricio Cárdenas<sup>3</sup>, María Eugenia Casanova<sup>4</sup>, Lina Villa<sup>5</sup>, Sergio Andres Remolina-Granados<sup>6</sup>

## Resumen

La Paracoccidioidomicosis (PCM) es una infección micótica endémica en Latinoamérica que se caracteriza por compromiso multiorgánico. El diagnóstico tardío y la diseminación sistémica favorecen complicaciones como falla respiratoria e insuficiencia suprarrenal que condicionan el desenlace del paciente. Se presenta el caso de un paciente de 51 años de edad, procedente de la costa pacífica colombiana, inmunocompetente con PCM diseminada a sistema nervioso central (SNC), pulmones y glándulas suprarrenales con debut clínico de síndrome neurológico. Durante estancia hospitalaria presenta pico febril, colapso hemodinámico, acidosis metabólica severa e hiperlactatemia. Se hemocultivó e inició tratamiento antimicrobiano de amplio espectro con piperacilina-tazobactam (4.5 gr/IV cada 8 horas), vancomicina (15 mg/kg) más anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) y se trasladó a unidad de cuidado intensivo. En la muestras de tejido suprarrenal se identificaron levaduras multigemas de *Paracoccidioides* spp e inflamación crónica granulomatosa. A los seis días posteriores a su ingreso, el paciente continuó con deterioro hemodinámico, desequilibrio electrolítico, shock séptico e insuficiencia suprarrenal que conllevó a su deceso a pesar de las medidas terapéuticas establecidas. Se intenta exponer el desafío que representa el diagnóstico de PCM sistémica y promover su sospecha clínica para poder identificar la enfermedad de forma oportuna y evitar complicaciones que conduzcan a un desenlace fulminante.

**Palabras clave:** Paracoccidioidomicosis, micosis, insuficiencia suprarrenal

## Disseminated Paracoccidioidomycosis in immunocompetent patient: case report

### Abstract

Paracoccidioidomycosis (PCM) is an endemic fungal infection in Latin America characterized by multi-organ involvement. Late diagnosis and systemic dissemination favor complications such as respiratory failure and adrenal insufficiency, which determine the outcome of the patient. We present the case of a 51-year-old patient from the Colombian Pacific coast, immunocompetent with PCM spread to the central nervous system (CNS), lungs, and adrenal glands with a clinical debut of the neurological syndrome. During a hospital stay, he presented fever peak, hemodynamic collapse, severe metabolic acidosis, and hyperlactatemia. Blood culture and began broad-spectrum antimicrobial treatment with piperacillin-tazobactam (4.5 gr / IV every 8 hours), vancomycin (15 mg/kg) plus amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day) and was transferred to the intensive care unit. *Paracoccidioides* spp multigene yeasts and chronic granulomatous inflammation were identified in adrenal tissue samples. Six days after admission, the patient continued with hemodynamic deterioration, electrolyte imbalance, septic shock, and adrenal insufficiency that led to death despite the established therapeutic measures. The aim is to expose the challenge posed by the diagnosis of systemic PCM and promote its clinical suspicion to identify the disease promptly and avoid complications that lead to a fulminant outcome.

**Keywords:** Paracoccidioidomycosis, mycoses, adrenal insufficiency

## Introducción

La Paracoccidioidomicosis (PCM) es una infección micótica endémica en América Latina causada por el hongo termotrófico *Paracoccidioides* spp.<sup>1,2</sup>. La incidencia mundial es 3-4 casos por cada 100,000 personas<sup>1</sup>. En Colombia hay una

prevalencia de 2-6 casos por 100,000 habitantes<sup>3</sup>. La PCM se caracteriza por compromiso de las mucosas, piel, pulmones, sistema reticuloendotelial, hueso y glándulas suprarrenales<sup>4</sup>. El diagnóstico tardío y la diseminación sistémica conllevan a falla respiratoria e insuficiencia suprarrenal condicionando el desenlace adverso del paciente<sup>5</sup>.

1 Universidad Libre Postgrado de medicina interna, Valle del Cauca, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-1061-309X>

2 Departamento de Medicina Interna, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI 1). Universidad Libre Cali, Colombia. Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-6084-4764>

3 Departamento de Medicina Interna, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI 1). Universidad Libre Cali, Colombia. Clínica nueva Rafael Uribe Uribe, Valle del Cauca, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-4215-8378>

4 Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI 1). Universidad Libre. Clínica Nuestra señora de los remedios, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5724-2938>

5 Clínica nueva Rafael Uribe Uribe, Valle del Cauca, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5998-7853>

6 Clínica nueva Rafael Uribe Uribe, Valle del Cauca, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-5368-765X>

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jose.m.ocampo@correounivalle.edu.co

Dirección: carrera 72 #13 A56. Conjunto residencial Ponte Vedra, apartamento 501 A, Cali, Colombia. Teléfono 313 750 0816.

Recibido: 22/03/2021; Aceptado: 19/07/2021

Cómo citar este artículo: A. Rivera-Tenorio, et al. Paracoccidioidomicosis diseminada en paciente inmunocompetente: reporte de caso. *Infectio* 2022; 26(1): 95-98

Se presenta un paciente inmunocompetente con PCM diseminada a sistema nervioso central (SNC), pulmones y glándulas suprarrenales con debut clínico de síndrome neurológico resaltando el desafío clínico y los obstáculos para alcanzar el diagnóstico que favoreció al desenlace fulminante del paciente.

## Presentación de caso

Paciente masculino de 51 años de edad, afrodescendiente, proveniente de la costa pacífica colombiana, quien asistió al servicio de urgencias de su localidad por cuadro clínico de cuatro semanas de disnea de moderados esfuerzos, tos seca, pérdida de peso (6 kg en tres meses), diplopía horizontal, visión borrosa y ptosis palpebral izquierda asociado con episodios de cefalea hemicraneana izquierda pulsátil de intensidad moderada y náuseas, que mejoraba con la administración de analgésico endovenoso. En los antecedentes presentaba consumo de sustancias psicoactivas (marihuana y bazuco). Se remitió a hospital de III nivel de complejidad para toma de imagen cerebral y valoración por Neurología. El día de la admisión, se encontró paciente disproséxico, en regulares condiciones generales, con los siguientes signos vitales frecuencia cardíaca: 100 latidos/min, tensión arterial: 100/63 mmHg, frecuencia respiratoria 27 respiraciones/min y temperatura corporal 36°C. Al examen físico se destacó; ojo izquierdo con incapacidad de mover hacia arriba, abajo y medialmente, signo de Parinaud positivo, pupila midriática, fija y ptosis palpebral ipsilateral. Las extremidades; extremidad inferior derecha hemiparesia 4/5, con hiperreflexia ipsilateral sin signos meníngeos. Resto del examen bajo la normalidad. Al ingreso con los siguientes exámenes de laboratorio, en el hemograma: leucocitos 17,600/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 14,200/mm<sup>3</sup>, linfocitos 2,400/mm<sup>3</sup> 10, 8%, eosinófilos 300/mm<sup>3</sup>, plaquetas 513,000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 13,8 gr/dl, hematocrito 42,4%; función renal con creatinina 0,68 mg/dl y BUN 20,1 mg/dl; función hepática con AST 2, 280 U/L (valor de referencia 0-40 U/L) y ALT 1,800 U/L (valor de referencia 0-33 U/L); tiempo de coagulación con un PT 9,8 seg (9, 7-11,8 seg); electrolitos: Cl 101,4 mmol/L (98-107 mmol/L), K 3,83 mmol/L (3, 5-5,1), Na 139 mmol/L (136-145 mmol/L), LDH 175 U/L (valor de referencia 135-225 U/L), proteína C-reactiva 23,84 mg/dl (0-5 mg/dl), ácido úrico 5,1 mg/dl (3,4-7 mg/dl), VIH negativo, serología VDRL reactivo 16 DILS (FTA-ABS [+ +]).

Se hospitalizó para realizar estudios de extensión con impresión diagnóstica de síndrome cruzado de tallo cerebral a nivel mesencefálico medial posiblemente secundario a lesión tumoral o enfermedad infecciosa expansiva. Al día siguiente, se valoró por Neurología quien consideró tomar tomografía axial computarizada (TAC) con contraste, que permitió identificar lesión hipodensa con realce en anillo a nivel frontal, además compromiso a nivel del tálamo, protuberancia, mesencefalo del lado izquierdo acompañándose de edema con efecto compresivo local.

Para confirmar hallazgos, se realizó una resonancia magnética (RMI) que demostró presencia de lesión en región fron-

toparietal y tálamo encefálico izquierdo de 18x25 mm, lesión cerebelosa focal izquierda, parénquimas frontoparietales derechos (Figura 1A). Con los anteriores hallazgos se realizó impresión diagnóstica de abscesos cerebrales vs metástasis de lesión tumoral primaria de origen desconocido.

Se examinó el LCR encontrándose sin alteraciones. Al siguiente día, se realizaron estudios de extensión en búsqueda de lesión tumoral primaria; en el TAC de tórax patrón en árbol de gemación y zonas de vidrio esmerilado (Figura 1B) y TAC de abdomen con engrosamiento marcado difuso de glándulas suprarrenales y nódulo isodenso de 24 x 27 mm de blastoconidias multigemantes de *Paracoccidioides spp* en glándula suprarrenal izquierda (Figura 1C). Se valoró en junta médica multidisciplinaria determinando toma de biopsias de las lesiones encontradas en glándula suprarrenal, fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar. Posteriormente, después de la biopsia de glándula suprarrenal el paciente presentó pico febril de 39° C, colapso hemodinámico, acidosis metabólica severa e hiperlactatemia por lo cual se hemocultivó e inició tratamiento antimicrobiano de amplio espectro con piperacilina-tazobactam (4,5 gr/IV cada 8 horas), vancomicina (15 mg/kg) más anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) y se trasladó a unidad de cuidado intensivo para soporte vasopresor y ventilatorio.

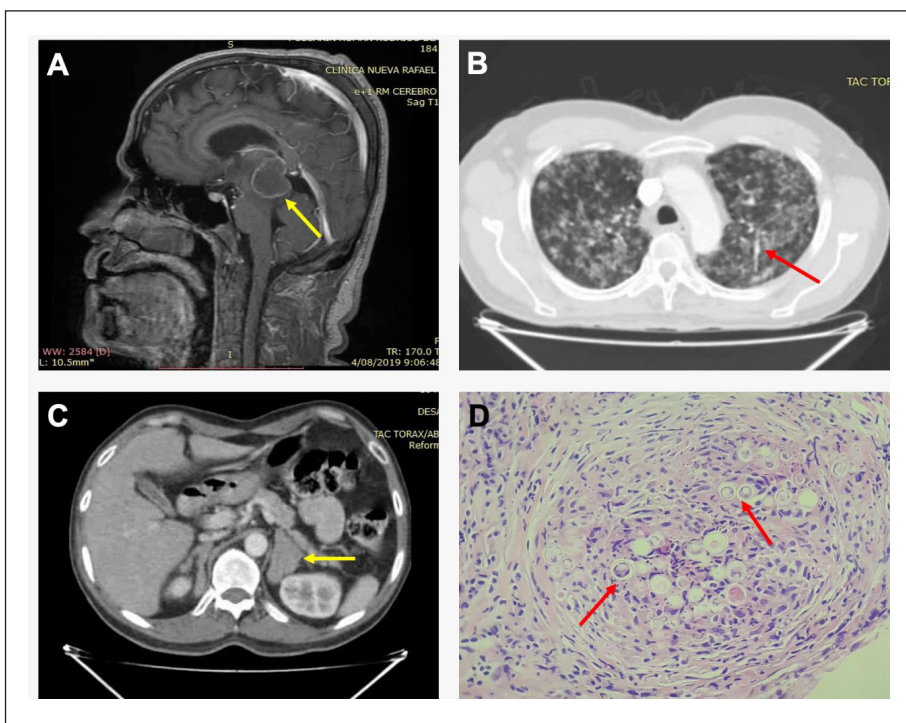
Al 5 día de hospitalización, en la muestras de tejido suprarrenal se identificaron levaduras multigemantes de *Paracoccidioides spp* e inflamación crónica granulomatosa (Figura 1D). En los hemocultivos no se aislaron microorganismos.

Al 6 día de hospitalización, el paciente continuó con deterioro hemodinámico, desequilibrio electrolítico, shock séptico e insuficiencia suprarrenal lo que conllevó a su deceso a pesar de las medidas terapéuticas establecidas.

## Discusión

La PCM es una infección sistémica muy severa y con alta mortalidad si no se diagnóstica oportunamente y se retrasa el tratamiento (4,6). Como se puede evidenciar en este caso la sospecha clínica temprana es imprescindible para la toma de decisiones en la práctica clínica. Además, la dificultad inherente de la enfermedad por su presentación atípica tuvo una repercusión importante para un diagnóstico tardío dando como resultado un desenlace adverso para el paciente. Se intenta exaltar estos obstáculos para alcanzar el diagnóstico y brindar los fundamentos básicos para su sospecha clínica.

En Latinoamérica alrededor de 10 millones de personas son infectadas con *P. brasiliensis* y 1-2% desarrollando PCM grave (2). En Colombia, no hay datos epidemiológicos actuales que nos permitan vislumbrar el panorama de esta infección. Torrado *et al* (3), describió en su estudio las principales áreas endémicas entre ellas Nariño, Cauca y Valle, dato importante a considerar cuando se sospeche una infección invasiva con características clínicas similares a las presentes en este caso.



**Figura 1A.** En la RMI se observa lesión en región frontoparietal y tálamo encefálica izquierda de 18 x 25 mm, con realce periférico en la fase contrastada que en sus diámetros mayores median 18 a 25 mm. **1B.** TAC de tórax con patrón en árbol de gemación y zonas de vidrio esmerilado. **1C.** TAC de abdomen contrastado dónde se observa engrosamiento marcado difuso de glándulas suprarrenales, de predominio en glándula suprarrenal izquierda. **1D.** Blastocoidias multigemantes de *Paracoccidioidomycosis spp.*, acomodación en huella de oso. Coloración PAS, aumento 10X.

Con respecto a los factores predisponentes, se incluye la infección por VIH, sustancias psicoactivas, trasplantes y cáncer; en las formas crónicas se resaltan factores como: consumo de alcohol, sustancias psicoactivas y fumar<sup>7</sup>. En este caso llama la atención que el único factor predisponente fue el consumo de sustancias psicoactivas como bazuco y marihuana, cuyos efectos inmunomoduladores, repercuten en la respuesta del organismo a las infecciones, alterándose mecanismos de la respuesta inmune innata y adaptativa<sup>8</sup>.

Con respecto al cuadro clínico, la PCM debe hacer parte de los diagnósticos diferenciales de las infecciones fúngicas y micobacterianas<sup>4,6</sup>. La sospecha clínica debe realizarse con base a las principales manifestaciones como fiebre, anorexia, pérdida de peso, lesiones orofaríngeas y compromiso pulmonar<sup>1,4</sup>. La forma crónica es la más usual (90% de los casos), con una duración de 4 semanas o más. Los signos de severidad comprenden pérdida de peso, compromiso pulmonar y afectación sistémica. La inestabilidad clínica es secundaria a insuficiencia suprarrenal, falla respiratoria, compromiso neurológico y abdomen agudo como en el caso de nuestro paciente<sup>1,8</sup>.

La afectación del SNC por PCM se define como una forma grave de presentación. El compromiso parenquimatoso se presenta hasta en el 12,5 % en cualquier fase de la enfermedad y hasta en el 38 % en enfermedad sistémica<sup>1</sup> Las manifestaciones neurológicas más comunes son cefalea, diplopía, vértigo, convulsiones, signos de focalización secundarias a lesiones

compresivas como pseudotumores o granulomas encapsulados intraparenquimatosos<sup>1,9</sup>. En este caso el paciente debuta con síndrome de Weber, con compromiso de mesencéfalo y tálamo, circunstancia que ayudó al clínico a localizar la lesión expansiva en SNC. Los estudios de imagen como la resonancia magnética cerebral (RMI) son imprescindibles ya que permiten determinar las características de la lesión y aproximarse a los diagnósticos diferenciales; en este caso, lesiones múltiples, heterogéneas con realce en anillo e hipointensidad periférica en T2, que restringen a la difusión son compatibles con absceso cerebral e implican descartar tuberculosis, neurosífilis, neurocisticercosis, micosis sistémicas y metástasis<sup>9,10</sup>.

Por otra parte, la radiografía de tórax y TAC a nivel pulmonar nos permiten visualizar lesiones como opacidades en vidrio esmerilado, micronódulos y árbol en gemación, en este caso dirigir el enfoque diagnóstico hacia las causas infecciosas y malignidades.

El compromiso de las glándulas suprarrenales también dirige el diagnóstico ya que se presenta en infecciones fúngicas invasivas y el compromiso de este órgano es menos frecuente en infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. En la infección diseminada por PCM la afectación suprarrenal es cercana al 14%<sup>11</sup>, causando disminución de la reserva endocrina que favorece la crisis adisoniana sintomática manifestándose como shock, hipotensión e hipovolemia<sup>4,11</sup>, siendo una causa importante de mortalidad en este tipo de infecciones<sup>4,6</sup>, como lo fue en nuestro paciente.

En ese orden de ideas, una historia clínica completa y exhaustiva, las ayudas imagenológicas y la confirmación mediante estudio histopatológico son fundamentales<sup>1,7</sup>. En el caso de estudio, sólo mediante el muestreo representativo de las lesiones fue posible confirmar el diagnóstico de PCM. El tratamiento recomendado para casos moderados a graves está conformado por una fase de inducción, que controla los síntomas clínicos y se extiende hasta que los parámetros de laboratorio se normalicen, lo cual debe ocurrir dentro de la 1 a 8 semanas de tratamiento; en esta fase se prefiere el uso de anfotericina B. En la fase de mantenimiento que se termina según marcadores de respuesta inflamatoria sistémica como los niveles de proteína C reactiva (PCR) y marcadores inmunológicos que incluyen títulos de anticuerpos, se utiliza terapia oral con fármacos como el itraconazol y el trimetropin sulfametoxazol y puede durar de 4 a 6 meses; cuando existe afectación SNC se deben incluir tratamientos que alcancen concentraciones más altas en LCR y parénquima cerebral como sulfadiazina, trimetropin sulfam, anfotericina B y voriconazol<sup>1</sup>. A pesar del inicio de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) el paciente falleció por complicaciones inherentes a la a la severidad de la infección y al compromiso multiorgánico; por lo tanto, es perentorio realizar un diagnóstico temprano y evitar el retraso del tratamiento ya que éste es un factor sustancial en los desenlaces clínicos en este tipo de infecciones.

En conclusión, la PCM se debe tener en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales en áreas endémicas del país en pacientes con compromiso multisistémico. La infección diseminada de PCM representa un desafío diagnóstico y el retraso en el diagnóstico implica un resultado adverso para el paciente como en el caso presentado.

### Declaraciones éticas

El familiar del paciente declara permitir la divulgación de la información mediante consentimiento informado que reposa en poder de los autores.

**Agradecimientos.** ninguno declarado por los autores.

**Conflicto de interés.** ninguno declarado por los autores.

**Fuente de Financiación.** ninguno declarado por los autores.

**Contribución de los autores.** los autores contribuyeron equitativamente en la elaboración del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

### Referencias

1. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, 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* [Internet]. 2017;50(5):715-740. Disponible en: 10.1590/0037-8682-0230-2017
2. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011;49(8):785-98.
3. Torrado E, Castañeda E, De La Hoz F, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica*. 2000;(20): 327-34.
4. Mariaca Flórez, C. J., & Cardona Castro, N. Paracoccidioidomycosis. *Med UPB* [Internet]. 2015;34 (2): 126-137. Disponible en: <https://doi.org/10.18566/medupb.v34n2.a05>
5. Sanabria-Peña CL, Alaracón-Tarazona-ML, Alarcon LE, Jaimes-Daza MF. Paracoccidioidomycosis. Una enfermedad multisistémica. *Acta Med Colomb*. 2018;43: 111-114.
6. Martinez R. Epidemiology of Paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2015;57 (19): 11-20.
7. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *Bras Dermatol*. 2013;88: 700-11.
8. Friedman H, Pross S, W. Klein T. Addictive drugs and their relationship with infectious diseases. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;47:330-342.
9. Paracoccidioidomycosis of the Central Nervous System: CT and MR Imaging Findings. Rosa Júnior M, Amorim AC, Baldon IV, Martins LA, Pereira RM, Campos RP, Gonçalves SS, Velloso TRG, Peçanha P, Falqueto A. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2019;40(10):1681-1688. Disponible en: doi: 10.3174/ajnr.A6203
10. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, Zanetti G, Takayassu TC, Escuissato DL, Souza AS Jr, Rodrigues RS. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. *Radiographics* [Internet]. 2012;32(1):71-84. Disponible en: doi: 10.1148/rg.321115052
11. Cermeño J, Cermeño J, Cova N, Pérez G. Función adrenocortical en pacientes con micosis sistémica. *Invest Clin*. 2007;48 (1): 341-8.