

Paracoccidioidomicosis diseminada en una niña de 10 años: a propósito de un caso

Luis Gabriel Vinasco-Sánchez^{1,2}, Aura Maria Orozco-Arroyave^{1,3}, Jorge Alejandro Salazar-Hernandez⁴, Diana Marcela Mosquera⁵, Jose Luis Cardona-Deaza⁶, Laura María Loaiza-Cardona^{1,7,*}

Resumen

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una infección granulomatosa fúngica causada por microorganismos termodimórficos del género *Paracoccidioides*. Este hongo es endémico en regiones del Centro y Sur América y se relaciona con la agricultura. En adultos la afección es crónica, pero en niños el cuadro es agudo (juvenil) con un comportamiento agresivo. Se conoce que la gravedad de la enfermedad depende de la respuesta mediada por células del huésped. En la forma juvenil, la infección pulmonar suele ser asintomática y las manifestaciones están relacionadas con la diseminación del hongo al sistema reticuloendotelial. El diagnóstico de laboratorio mediante microscopía óptica es el método preferido, especialmente con el uso de tinciones de plata metenamina de Grocott y PAS. No hay pautas de tratamientos para niños y el manejo se extrapola a las recomendaciones de adultos. Es importante conocer la enfermedad para evitar retrasos en el manejo, y por ende un compromiso multisistémico y letal.

Palabras clave: paracoccidioidomicosis, niño, histología

Disseminated paracoccidioidomycosis in a 10-year-old girl: a case report

Abstract

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a granulomatous fungal infection caused by thermomorphous microorganisms of the genus *Paracoccidioides*. This fungus is endemic in regions of Central and South America and is associated with agriculture. In adults, the condition is chronic, but in children, the presentation is acute (juvenile) with aggressive behavior. It is known that the severity of the disease depends on the host's cell-mediated response. In the juvenile form, pulmonary infection is usually asymptomatic, and the manifestations are related to the dissemination of the fungus to the reticuloendothelial system. Laboratory diagnosis through optical microscopy is the preferred method, especially with the use of Grocott's methenamine silver and PAS stains. There are no specific treatment guidelines for children, and management is extrapolated from adult recommendations. It is important to be aware of the disease to avoid delays in management and, consequently, multisystemic and lethal complications.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, Child, Histology

Introducción

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una infección granulomatosa fúngica sistémica causada por microorganismos termodimórficos pertenecientes al género *Paracoccidioides*¹. Fue descrita por primera vez en 1908 en Brasil, como una infección pseudococcídica en pacientes con lesiones mucocutáneas severas, y solo hasta 1930 se logró confirmar que era una infección fúngica causada por un germen diferente a la coccidioidomicosis². El 90% de los casos se debe a infecciones por las especies *Paracoccidioides brasiliensis* y

Paracoccidioides lutzii que causan formas clínicas que pueden ser agudas, subagudas o crónicas; el otro 10% puede corresponder a otras especies como *Paracoccidioides americana*, *Paracoccidioides restrepiensis* y *Paracoccidioides venezuelensis*³. Este hongo es endémico en ciertas regiones geográficas de Centro y Sur América, siendo la mayoría de los casos reportados en Brasil, seguido de Colombia, Venezuela, Ecuador y Argentina⁴. Las personas que viven en áreas rurales y trabajan en agricultura tienen mayor riesgo de adquirir esta micosis⁵. La PMC es un trastorno polimórfico que puede afectar cualquier órgano y sistema³. En el adulto la afección suele

1 Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia. Salas de Pediatría, Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Risaralda, Colombia.

2 <https://orcid.org/0000-0002-7146-6647>

3 <https://orcid.org/0000-0001-7134-7616>

4 Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. Salas de Pediatría, Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Risaralda, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-3247-588X>

5 Salas de Pediatría, Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Risaralda, Colombia. <https://orcid.org/0009-0009-1021-5594>

6 Patología, Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Risaralda, Colombia. <https://orcid.org/0009-0007-7171-5539>

7 <https://orcid.org/0009-0002-5747-9844>

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: laura.loaiza1@utp.edu.co

Recibido: 24/04/2024; Aceptado: 09/08/2024

Cómo citar este artículo: L.G. Vinasco-Sánchez, et al. Paracoccidioidomicosis diseminada en una niña de 10 años: a propósito de un caso. *Infectio* 2024; 28(4):250-253

ser crónica y el órgano más afectado es el pulmón seguido del compromiso mucocutáneo, sin embargo, en los niños la presentación más común es con compromiso linfoganglionar sistémico de evolución aguda o subaguda⁶. El diagnóstico diferencial es un reto debido a que los signos y síntomas, así como los hallazgos histopatológicos pueden ser similares a otras infecciones granulomatosas como la tuberculosis y la sarcoidosis⁷.

Descripción del caso

Presentamos el caso clínico de una niña de 10 años (figura 1) con antecedente de púrpura trombocitopénica, quien consultó por dolor abdominal y adenomegalias de 3 meses de evolución. Tras múltiples estudios, mediante biopsias se evidenciaron estructuras micóticas, confirmando paracoccidioidomicosis subaguda juvenil.

Es importante destacar que al investigar los antecedentes de exposición de la paciente, ella mencionó que aunque vivía en una zona urbana, visitaba mensualmente a su abuela en la zona rural de Risaralda, donde ambas realizaban labores de jardinería. Este lugar podría ser el sitio donde ocurrió la infección. En la figura 2a se pueden observar los hallazgos encontrados en el TACAR de tórax y en la Figura 2b-d se muestran las estructuras micóticas encontradas en la biopsia.

Discusión

En Colombia, se reporta una prevalencia de PCM de 32,4 casos por año y una tasa de incidencia de 0,1 a 2,4 casos por cada millón de habitantes. La incidencia puede variar de acuerdo al área geográfica y varias características ecológicas

como la altitud entre 1000 a 1499 MSNM, plantaciones de café y precipitaciones entre 2000 y 2999 mm/año⁸. Es una enfermedad rara en niños y adolescentes, por lo que existen pocos estudios y bibliografía disponible sobre la PCM en la edad pediátrica, pero se ha encontrado que suele comprometer más comúnmente a niños entre 5 a 12 años, afectando más al sexo masculino, esta diferencia es más marcada en la pubertad, pues se conoce que los estrógenos inhiben la transformación de los conidios inhalados en levaduras infectantes, impidiendo la progresión de PCM⁹.

A pesar de que en recientes años en la literatura se ha descrito un aumento de las formas juveniles de PCM especialmente en el norte de Argentina, y en el estado de Rio de Janeiro en Brasil, al revisar dichas publicaciones, los datos reportados incluyen pacientes de 8 a 44 años. Además, dichos países, si bien son similares al nuestro, difieren en algunos aspectos geográficos por lo cual este caso es relevante para la comunidad científica.

El periodo de incubación es altamente variable y puede ir desde un mes hasta décadas¹⁰. Las personas que viven en zonas endémicas se infectan por inhalación de conidios de *Paracoccidioides*, las cuales llegan a las vías respiratorias terminales donde se produce la transformación en forma de levadura, en este punto las levaduras invaden las células epiteliales humanas; sin embargo, el mecanismo subyacente y los pasos iniciales de la respuesta inmune innata siguen siendo un área de investigación³.

En general, se conoce que la gravedad y manifestaciones clínicas de la enfermedad de PCM depende de la respuesta mediada por células del huésped. La enfermedad controlada, sin manifestaciones clínicas, se caracteriza por el desarrollo de un patrón Th1 de la inmunidad adquirida con una

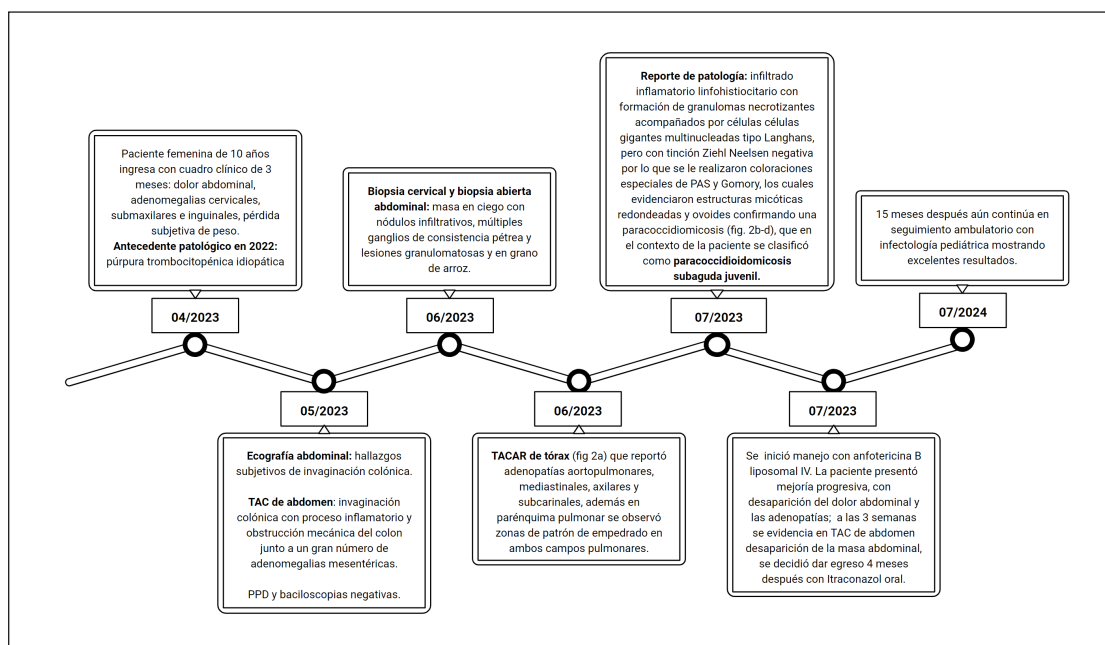


Figura 1. Línea de tiempo del caso clínico. Se describe de manera cronológica los hallazgos clínicos, imagenológicos, patológicos de la paciente, así como las decisiones terapéuticas y el resultado a lo largo del tiempo.

posterior activación de macrófagos, linfocitos T CD4 y CD8, con la subsecuente formación de granulomas y contención de la infección. En formas leves (PCM crónica), se evidencia un patrón de inmunidad Th1 parcialmente suficiente, que permite formación de granulomas con marcada presencia de neutrófilos en donde la infección está parcialmente controlada. En la enfermedad grave (crónica diseminada o juvenil aguda/subaguda), presenta un patrón de respuesta inmune adquirida tipo Th2, caracterizado por producción de citocinas (IL4, IL5, IL10) que activan linfocitos B que a su vez secretan altos niveles de anticuerpos específicos anti-Paracoccidioides, lo que conduce a la formación de numerosos granulomas diseminados y la presencia notoria de eosinófilos, con la enfermedad fuera de control².

La PCM aguda - subaguda juvenil es usualmente observada en niños y adolescentes y corresponde al 5-25% de los casos de PCM⁹, en este caso, la infección pulmonar inicial suele ser asintomática y las manifestaciones están relacionadas con la diseminación de la infección al sistema reticuloendotelial¹⁰. Más del 80% de los casos cursan con adenopatías generalizadas; también es común encontrar fiebre y pérdida de peso. Otros síntomas menos frecuentes son adinamia, palidez, anorexia, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, dolor óseo y dolor abdominal⁹.

La microscopía óptica sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico ya que puede mostrar las estructuras micóticas en fluidos y tejidos biológicos debido a la apariencia característica en forma de timón de las levaduras de *Paracoccidioides*. El cultivo puede tardar de 3 a 4 semanas con una sensibilidad del 80 al 97%. El diagnóstico histopatológico tiene una sensibilidad mayor del 90% y puede ayudar a predecir la severidad de la infección, y tinciones como Plata metenamina de Grocott y PAS pueden aumentar la sensibilidad². Las pruebas serológicas pueden ser útiles para el diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento. La sensibilidad y especificidad depende de la técnica utilizada, siendo de la de inmunodifusión doble del 80 y 90%; la sensibilidad de contraelectroforesis es ligeramente superior (95%), y el método ELISA es el método más sensible pero menos específico con riesgo de falsos positivos por reacción cruzada con Histoplasmosis y Candidiasis^{2,6}.

No hay pautas de tratamientos especiales para niños con PCM y el manejo se extrapola a las recomendaciones de los adultos. En este sentido, todos los casos confirmados deben ser tratados, este manejo debe incluir medidas de apoyo como el control de la desnutrición que afecta la inmunidad celular. Dentro de los medicamentos a utilizar se encuentran el Itraconazol y el Voriconazol que en estudios clínicos han mostrado que el ser activos contra PCM; por otro lado, se encuentra el Trimetoprim Sulfametoxazol (TMP-SMX) efectivo contra la PCM con buena penetración al sistema nervioso central, pero se desconoce su mecanismo de acción y se han documentado casos de resistencia, además este a comparación de los anteriores requiere un tratamiento más

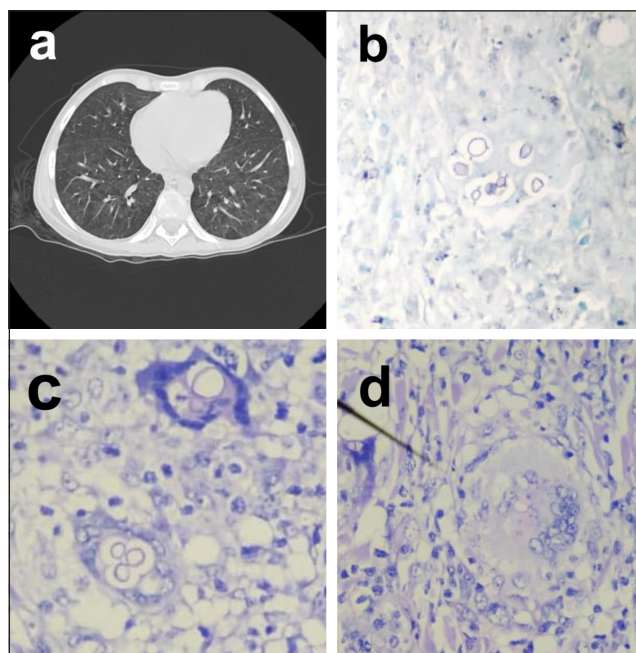


Figura 2. a) TACAR de tórax en la que se observan adenopatías en ventana aortopulmonar, mediastino, región subcarinal y región axilar, y zonas de patrón de empedrado en ambos campos pulmonares. b, c) Levaduras esféricas con marcada membrana celular y gemación múltiple con disposición en "rueda de timón" u "orejas de mickey mouse" (PAS y Gomori 20x y 40x) d) Granulomas tuberculoides con células gigantes y con levaduras multigemantes redondeados con marcada membrana celular que corresponde a hongo tipo *Paracoccidioides* (PAS y Gomori 20x).

prolongado para tasas de curación. La anfotericina B ha tenido buen patrón de respuesta con el paso de los años y es el tratamiento más eficaz especialmente en casos severos, pero debe usarse con precaución y acompañado de cuidadosas evaluaciones clínicas y de laboratorio; cabe anotar que el complejo lipídico de Anfotericina B reduce la toxicidad y aumenta la eficacia. La elección del medicamento depende de los órganos involucrados, la gravedad, antecedentes de fracasos de tratamientos previos y enfermedades asociadas. El tratamiento debe ser de al menos 12 meses para las formas leves y de al menos 18 a 24 meses para las formas moderadas y severas en cuyo caso deben individualizarse y cumplirse con los criterios de curación disponibles como son los criterios clínicos, micológicos, sedimentación globular, evaluaciones radiológicas y serológicas².

Como conclusión, la PCM es una enfermedad endémica en nuestra región; sin embargo, es infrecuente en niños y debido a esto no se cuenta con estudios y pautas de manejo especiales en esta población. Es por esto que es de suma importancia conocer las características clínicas de esta enfermedad, ya que en esta población la presentación de la enfermedad suele ser moderada a severa y retrasos en el tratamiento pueden llevar a un compromiso multisistémico y letal. Adicionalmente, las micosis sistémicas deben tenerse en cuenta como un diagnóstico diferencial de otras enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, esto basado en una completa historia y evaluación clínica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. No se realizaron experimentos en seres humanos ni animales.

Protección de población vulnerable. No hay fotografías que permitan la identificación de la menor de edad, además se cuenta con el consentimiento informado de sus padres.

Confidencialidad. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar al paciente. Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Privacidad. En este artículo no se utilizaron nombres, iniciales o números de historia clínica del hospital ni en el texto ni la fotografía que permitan identificar la paciente, garantizando su privacidad.

Financiación. Los autores.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos. Agradecemos a la paciente y a su familia por su generosidad al permitir compartir este caso con la comunidad científica. Extendemos nuestro agradecimiento al Hospital Universitario San Jorge y a la Universidad Tecnológica de Pereira por su invaluable contribución a nuestro crecimiento profesional y académico. Finalmente, expresamos nuestra gratitud a nuestras familias, cuya constante motivación y apoyo nos inspiran a seguir ayudando a los demás.

Contribución de los autores. LGVS fue el infectólogo a cargo de la paciente y encargado de toma de decisiones médicas, DMM fue la pediatra a cargo de la paciente. LMLC

fue la encargada de seleccionar las imágenes radiológicas, JLCD fue el patólogo que hizo el análisis de las muestras y eligió las imágenes histológicas, todos los autores realizaron la búsqueda bibliográfica y la discusión de la relevancia del caso. AMOA, JASH y LMLC escribieron el borrador y el manuscrito final. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Referencias

1. Peçanha, Paulo Mendes et al. "Paracoccidioidomycosis: What We Know and What Is New in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment." *Journal of fungi (Basel, Switzerland)* vol. 8,10 1098. 18 Oct. 2022, doi:10.3390/jof8101098.
2. Hahn, Rosane Christine et al. "Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends." *Clinical microbiology reviews* vol. 35,4 (2022): e0023321. doi:10.1128/cmr.00233-21.
3. Benard, Gil. "Pathogenesis and Classification of Paracoccidioidomycosis: New Insights From Old Good Stuff." *Open forum infectious diseases* vol. 8,3 ofaa624. 16 Dec. 2020, doi:10.1093/ofid/ofaa624.
4. Martinez, Roberto. "New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology." *Journal of fungi (Basel, Switzerland)* vol. 3,1 1. 3 Jan. 2017, doi:10.3390/jof3010001.
5. Bocca, Anamela Lorenzetti et al. "Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues." *Future microbiology* vol. 8,9 (2013): 1177-91. doi:10.2217/fmb.13.68.
6. Taicz, Moira et al. "Paracoccidioidomycosis en pediatría: descripción de 4 casos" [Paracoccidioidomycosis in pediatric patients: a description of 4 cases]. *Revista iberoamericana de micología* vol. 31,2 (2014): 141-4. doi:10.1016/j.riam.2013.05.013.
7. Salzer, Helmut J F et al. "Diagnosis and Management of Systemic Endemic Mycoses Causing Pulmonary Disease." *Respiration; international review of thoracic diseases* vol. 96,3 (2018): 283-301. doi:10.1159/00048950.
8. Calle, D et al. "Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study." *Epidemiology and infection* vol. 126,2 (2001): 309-15. doi:10.1017/s0950268801005052.
9. Romaneli, Mariana Tresoldi das Neves et al. "Acute-subacute paracoccidioidomycosis: A paediatric cohort of 141 patients, exploring clinical characteristics, laboratorial analysis and developing a non-survival predictor." *Mycoses* vol. 62,11 (2019): 999-1005. doi:10.1111/myc.12984.
10. American Academic of Pediatric (2021-2024). Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book, 32 edition. Paracoccidioidomycosis (Formerly Known as South American Blastomycosis). 552-554. ISBN 1610025210, 9781610025218.