



Nota

Paracoccidioidomicosis en pediatría: descripción de 4 casos

Moira Taicz*, Maria Teresa Rosanova, David Bes, Maria Laura Lisdero, Viviana Iglesias, Patricia Santos y Griselda Berberian

Servicio de Epidemiología e Infectología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2012

Aceptado el 22 de mayo de 2013

Palabras clave:

Paracoccidioidomicosis

Micosis endémica

Pediatría

R E S U M E N

Antecedentes: La paracoccidioidomicosis es la micosis sistémica más frecuente en las zonas tropicales y subtropicales de Latinoamérica; el agente etiológico es *Paracoccidioides*. La enfermedad se presenta preferentemente en la población adulta, por lo que existen pocos reportes en la edad pediátrica. El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas, epidemiológicas y diagnósticas, y la evolución de los casos de paracoccidioidomicosis diagnosticados en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan entre los años 2000 y 2010.

Casos clínicos: Se presentan los casos de 4 pacientes previamente sanos procedentes del norte argentino con paracoccidioidomicosis diseminada juvenil y diagnóstico confirmatorio anatomopatológico o microbiológico.

Conclusiones: La paracoccidioidomicosis debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales en niños con síndrome febril y compromiso linfoganglionar, acompañado por anemia, hipereosinofilia e hipergammaglobulinemia, procedentes de áreas endémicas del país.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Paracoccidioidomycosis in pediatric patients: A description of 4 cases

A B S T R A C T

Background: Paracoccidioidomycosis is the most frequent systemic mycosis in Latin America, caused by the dimorphic fungus *Paracoccidioides*. Paracoccidioidomycosis in children is uncommon. Our aim is to describe clinical features of patients who had a confirmed diagnosis of paracoccidioidomycosis in our hospital in the last 10 years.

Case reports: We describe 4 cases of paracoccidioidomycosis in previously healthy children from the north of our country. Diagnoses were made by biopsy or culture.

Conclusions: The diagnosis of paracoccidioidomycosis should be considered in a patient coming from regions where *Paracoccidioides* is endemic, and presenting with a lymphoproliferative syndrome, anemia, eosinophilia and hypergammaglobulinemia.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Paracoccidioidomycosis

Endemic mycosis

Pediatrics

La paracoccidioidomicosis (PCM) es la micosis endémica más importante de Latinoamérica, en relación con su alta prevalencia¹. Forma parte de las «enfermedades olvidadas»⁵ y por no representar una enfermedad de denuncia obligatoria, se desconoce su impacto real en la salud pública.

Se describen 2 hongos como agentes etiológicos de esta enfermedad: *Paracoccidioides brasiliensis* y *Paracoccidioides lutzii*. Es una enfermedad endémica regional de zonas rurales subtropicales y tropicales de América Latina, y se extiende desde México hasta Argentina.

En pediatría la forma más común de presentación es aquella con compromiso linfoganglionar sistémico de evolución aguda o subaguda, a diferencia de la población adulta, cuya forma de presentación habitual es la mucocutánea y la pulmonar crónica.

El retraso en el diagnóstico y tratamiento puede progresar a formas rápidamente evolutivas y letales con compromiso multisistémico involucrando órganos del sistema retículo-endotelial, pulmones y tubo digestivo¹⁰, con una tasa de mortalidad en niños del 10%⁸.

Presentamos los casos de 4 niños con PCM internados en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan de Buenos Aires, Argentina, entre los años 2000 y 2010, procedentes del norte del país. El objetivo de la presentación es describir las características

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: taiczmoira@yahoo.com.ar (M. Taicz).



Figura 1. Paciente 1.

clínicas, epidemiológicas y diagnósticas en estos pacientes, así como su evolución.

Paciente 1

Niña de 3 años, previamente sana, proveniente de la provincia de Jujuy (noroeste de Argentina), derivada al hospital para estudio por un cuadro de fiebre, pérdida de peso, astenia de 2 meses de evolución y distensión abdominal. En la ecografía abdominal realizada en su lugar de origen se evidencia una tumoración retroperitoneal, y se deriva con diagnóstico presuntivo de enfermedad oncohematológica.

Al examen físico la paciente se encuentra en regular estado general, febril, pálida, con poliadenopatías y hepatoesplenomegalia (fig. 1).

Los resultados de laboratorio muestran leucocitosis con eosinofilia severa, anemia, alteración de la coagulación, hipoalbuminemia, eritrosedimentación acelerada e hipergammaglobulinemia.

Dentro de los exámenes complementarios se le realiza una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, donde se observa hepatoesplenomegalia, una masa densa retroperitoneal con áreas de necrosis que se extiende por el espacio prevertebral, y múltiples nódulos hipodensos (5-20 mm) compatibles con adenopatías. En la radiografía de tórax se observan imágenes radiolúcidas en la primera y tercera costillas. En la TAC de tórax se evidencian lesiones osteolíticas en el primer y tercer arco costal derecho, derrame pleural izquierdo, nódulo pulmonar en lóbulo superior derecho, áreas bilaterales con velamiento tipo vidrio esmerilado y consolidación en lóbulo inferior izquierdo.

Con la sospecha de síndrome linfoproliferativo, se le realiza una punción-aspiración de médula ósea donde se evidencia la presencia de formas levaduriformes multibrotantes compatibles con *P. brasiliensis*.

Recibe tratamiento con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) durante 14 días con franca mejoría clínica y de los valores de laboratorio. Completa un año de tratamiento con itraconazol a 200 mg/día por vía oral, con buena evolución.

Paciente 2

Niño de 6 años de edad, previamente sano, procedente de Santiago del Estero (noroeste de Argentina), derivado al hospital con diagnóstico presuntivo de micosis profunda. El niño presenta astenia, anorexia, diarrea, poliadenopatías y distensión abdominal de un mes y medio de evolución.

Al examen físico se encuentra en buen estado general, con fiebre intermitente, adenopatías cervicales, submaxilares, inguinales y una masa intraabdominal palpable.

Dentro de las manifestaciones de laboratorio presenta anemia, leucocitosis, eritrosedimentación acelerada, hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia.

La radiografía de tórax muestra un infiltrado intersticial bilateral. En la TAC de abdomen se observan masas intraabdominales con compromiso de la cadena ganglionar mesentérica.

La punción-aspiración de médula ósea no muestra compromiso medular, por lo que se realizó biopsia ganglionar, con el hallazgo de levaduras sugestivas de *Paracoccidioides* en el examen directo y en el cultivo.

Debido al buen estado general comienza tratamiento con itraconazol (200 mg/día por vía oral), con buena evolución clínica y mejora en los parámetros de estudio en laboratorio. Una nueva TAC al año de tratamiento evidencia la clara mejoría.

Paciente 3

Niño de 8 años de edad procedente de Formosa (noreste de Argentina), derivado al hospital para estudio por un síndrome febril prolongado con pérdida de peso, adenopatías generalizadas y dolor abdominal.

Al ingreso se encuentra en mal estado general, caquéctico, febril, con poliadenopatías al examen físico.

Los valores de laboratorio muestran anemia grave, hiperleucocitosis con eosinofilia, eritrosedimentación acelerada e hipoalbuminemia grave.

Se le realiza TAC de abdomen que muestra hepatoesplenomegalia homogénea y adenomegalias mesentéricas. La radiografía de tórax fue normal.

En la evolución presenta un íleo abdominal, por lo que se realiza laparotomía exploradora y biopsia ganglionar cervical, que muestra un cuadro histopatológico compatible con *P. brasiliensis*. El resultado del cultivo fue negativo.

El paciente comienza el tratamiento con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día), que recibe durante 10 días. Se prescribe posteriormente itraconazol a una dosis de 200 mg/día durante un año, con el resultado de curación clínica y normalización de las pruebas de laboratorio.

Paciente 4

Niño de 9 años de edad, procedente de Santiago del Estero (noroeste de Argentina), sin antecedentes de enfermedad previa, derivado al hospital para estudio por fiebre de un mes de evolución, asociada a astenia y pérdida de peso. El paciente presentaba poliadenopatías y una masa retroperitoneal.

Ingresa en regular estado general, con palidez de piel y mucosas, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y poliadenopatías generalizadas.

En las pruebas de laboratorio presenta leucocitosis con anemia y eosinofilia severa, hiperplaquetosis, hipoalbuminemia, eritrosedimentación acelerada e hipergammaglobulinemia. En la radiografía de tórax no se observaron alteraciones.

Se le realiza TAC de abdomen, donde se observa una masa retroperitoneal polilobulada de 8 cm. Debido a la mayor accesibilidad quirúrgica, se le realiza biopsia de ganglio cervical, cuya anatomía patológica evidencia linfadenitis granulomatosa y elementos levaduriformes compatibles con *P. brasiliensis*. El cultivo muestra crecimiento a los 50 días de incubación.

El paciente recibe durante la internación anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) durante 16 días, con franca mejoría clínica. Continúa el tratamiento con itraconazol, 200 mg/día por vía oral,

Tabla 1
Características de los pacientes. Diagnóstico y tratamiento

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Origen	Jujuy	Santiago del Estero	Formosa	Santiago del Estero
Edad	3 años	6 años	8 años	9 años
Presentación clínica	Fiebre, pérdida de peso, astenia	Diarrea crónica	Síndrome febril prolongado, poliadenopatías	Fiebre, pérdida de peso, astenia
Laboratorio	Anemia, leucocitosis, eosinofilia severa, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, eritrosedimentación acelerada	Anemia, leucocitosis, eritrosedimentación acelerada, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia	Leucocitosis, eosinofilia, eritrosedimentación acelerada, hipoalbuminemia	Leucocitosis, anemia severa, eosinofilia severa, eritrosedimentación acelerada, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia
Diagnóstico	Histopatológico	Histopatológico	Histopatológico	Histopatológico, cultivo
Tratamiento	Anfotericina 14 días, itraconazol 12 meses	Itraconazol 12 meses	Anfotericina 10 días, itraconazol 12 meses	Anfotericina 16 días, itraconazol 12 meses

durante un año, con resolución absoluta del cuadro y normalización de los parámetros de laboratorio (tabla 1).

Discusión

La distribución de la PCM por edades y sexo es muy particular. Es una enfermedad rara en niños y adolescentes, y la mayoría de los infectados son mayores de 30 años. En la edad adulta, el alcoholismo, el tabaquismo y la exposición laboral en actividades agrícolas³ son los factores predisponentes para sufrir la infección.

En cuanto al sexo, los hombres enferman con más frecuencia que las mujeres, con una relación de 15:1, a pesar de que la prueba cutánea de la paracoccidioidina sugiera una incidencia similar en ambos sexos. Se han sugerido factores hormonales relacionados, como la presencia de estrógenos en la mujer, que inhibiría la transición micelio-levadura. En la población pediátrica no hay diferencia de prevalencia en función del sexo y la edad reportada, que oscila entre los 3 y los 9 años.

La PCM se extiende desde México hasta Argentina, y el 80% de los casos reportados corresponden a Brasil. Los casos de PCM no se distribuyen de manera homogénea en el continente, sino que predominan en las zonas húmedas, tropicales y subtropicales³. Todos los pacientes de este trabajo provienen del norte de Argentina, correspondientes a zonas con climas tropical-subtropical.

La forma de presentación clínica en la edad pediátrica es la aguda o subaguda, a diferencia de los adultos, en los que se presenta de forma crónica. En los niños se manifiesta al poco tiempo de la exposición, ocasionando una enfermedad severa y diseminada. Existe afectación del sistema reticuloendotelial con presencia de un síndrome mononucleósico con hepatoesplenomegalia, que es la forma de presentación más común. En esta edad la diseminación sistémica alcanza hasta un 70% de los episodios, aunque el compromiso medular (paciente 1) es menos frecuente. En los adultos el compromiso sistémico es excepcional. La forma diseminada de la infección se debería a una respuesta Th1 disminuida, que ocasionaría la forma anérgica de la enfermedad.

El deterioro del estado general, la fiebre y las poliadenopatías fueron la forma de presentación común de los 4 pacientes mostrados, en coincidencia con lo descrito en la literatura para la forma juvenil de la enfermedad. El compromiso óseo es una manifestación poco habitual, que puede permanecer asintomática u ocasionar dolor, edema o calor local. Los huesos más frecuentemente afectados son el esternón, las escápulas y las costillas (como en nuestra paciente 1)⁴.

Al igual que en el caso de nuestros pacientes, los hallazgos del laboratorio general más frecuentes son la anemia, la

leucocitosis, la eosinofilia severa, la eritrosedimentación acelerada y la hipergammaglobulinemia⁷. Estos valores pueden tardar meses en normalizarse.

La confirmación diagnóstica se realiza por identificación del hongo en tejidos como esputo, lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo, material de biopsia, etc. Su aspecto característico permite la identificación en el examen microscópico directo. En los medios de cultivo es de crecimiento lento, y es necesaria la conversión de la fase micelial a la levaduriforme a 37 °C. La sensibilidad del cultivo es de alrededor del 90%. En el caso de nuestros pacientes el diagnóstico se realizó mediante anatomía patológica, confirmándose en la mitad de los casos con el desarrollo del microorganismo en el cultivo.

Las pruebas serológicas contribuyen al diagnóstico y a la evaluación de la respuesta al tratamiento específico. La inmunodifusión doble tiene una sensibilidad mayor al 80% y una especificidad de alrededor del 90%, dependiendo del tipo de antígeno utilizado. La sensibilidad de la contraímmunoelectroforesis es similar a la de la inmunodifusión doble o ligeramente superior (77–97%), siendo del 95%. El método por ELISA representa la alternativa más sensible, pero de menor especificidad, ya que puede presentar falsos positivos por reacción cruzada con histoplasmosis y aspergilosis⁹.

En un análisis retrospectivo realizado en São Paulo (Brasil), región con alta incidencia de PCM debido a sus características climáticas y geográficas, sobre un total de 1.000 casos, el 97% presentaba serología positiva. En el 65% de los casos se confirmó el diagnóstico mediante el análisis histopatológico, y en un 23% mediante el cultivo².

Respecto al tratamiento, existen pocos estudios comparativos de evaluación de eficacia de los distintos esquemas terapéuticos. Los tratamientos con imidazólicos (ketoconazol, itraconazol) y sulfadiazina presentan una eficacia similar. El itraconazol para las formas leves/moderadas y la anfotericina B desoxicolato para las formas graves son las opciones más utilizadas. En pediatría se utilizan esquemas de tratamiento similares a los de los adultos. Algunos autores recomiendan el uso de trimetoprima/sulfametoxazol debido a su eficacia conocida, fácil administración y buena tolerancia en niños¹⁰. Se han evaluado otras opciones terapéuticas, como el voriconazol para las formas moderadas o severas de PCM, no mostrando superioridad terapéutica en comparación al tratamiento con itraconazol.

A pesar de que no existe consenso al respecto, la duración del tratamiento habitualmente recomendada es entre 6 y 24 meses, dependiendo de la gravedad en el momento del diagnóstico y de la evolución. Tres de nuestros pacientes requirieron comenzar con tratamiento parenteral con anfotericina B desoxicolato por la

gravedad clínica al ingreso, y todos completaron el tratamiento con itraconazol por vía oral, con buena evolución y sin recaídas posteriores.

La respuesta al tratamiento se evalúa en base a la clínica, los exámenes complementarios y la serología. La normalización de los parámetros de laboratorio puede ser tardía, como la eosinofilia, la eritrosedimentación y la hipergammaglobulinemia, que generalmente se normalizan alrededor de los 12 meses⁶. Estos parámetros resultan muy útiles para el seguimiento en lugares donde no se dispone de serologías⁷.

El seguimiento serológico es controvertido para algunos autores; la inmunodifusión es la mejor opción en esos casos⁷. Cuando los títulos serológicos se mantienen tras un año de tratamiento cabe pensar en la persistencia de la infección.

Conclusión

La PCM es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica. Sin embargo, debe ser tenida en cuenta ante un paciente que se presenta con un síndrome febril linfoproliferativo, anemia, hipereosinofilia e hipergammaglobulinemia, procedente de áreas endémicas del país.

Bibliografía

1. Araújo SA, Espindola BM, Pedrosa ER. Cutaneous disseminated paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:1.
2. Bellissimo-Rodrigues F, Machado A, Martínez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85:546–50.
3. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: An update. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:89–117.
4. Correa-de-Castro B, Pompilio M, Odashiro D, Odashiro M, Araújo-Filho A, Paniago A. Unifocal bone paracoccidioidomycosis, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:470–3.
5. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e300. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000300>.
6. Nogueira M, Andrade G, Tonelli E, Diniz S, Goes A, Cisalpino P. Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidioidomycose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:478–83.
7. Pereira R, Bucarechi F, Barison E, Hessel G, Tresoldi AT. Paracoccidioidomycosis in children: Clinical presentation, follow-up and outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2004;46:127–31.
8. Pereira RM, Tresoldi AT, Silva MTN, Bucarechi F. Fatal disseminated paracoccidioidomycosis in a two-year-old child. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2004;46:37–9.
9. Pires de Camargo Z. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2008;165:289–302.
10. Shikanai-Yasuda M, de Queiroz Tellez Filho F, Poncio Mendes R, Colombo AL, Moretti ML. Consenso en Paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:297–310.