

Neuroparacoccidioidomicosis pseudotumoral en paciente inmunocompetente

Pseudotumoral neuroparacoccidioidomycosis in an immunocompetent patient

Patricia Quintero –Cusguen, Viviana Parra-Izquierdo, Carlos Mauricio Calderon, Gloria Martinez, Yamile Sierra

RESUMEN

La paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*. La enfermedad es endémica en América Latina. Es la micosis sistémica más frecuente en Brasil, con mayor incidencia en las regiones sur, sureste y central. La enfermedad se adquiere por la inhalación del hongo, el cual se disemina a otros órganos mediante difusión linfohematógena y tiene dos formas de presentación aguda o subaguda común en niños y adolescentes y la forma crónica presente en adultos, con manifestaciones focales o multifocales dentro de la cual está el compromiso (poco frecuente) al sistema nervioso central. Se presenta un paciente masculino de 51 años quien debuto con alteración neurológica demostrada por parálisis del VI par craneal documentándose por TAC cerebral múltiples lesiones subcorticales y mescencefálicas asociadas a compromiso pulmonar, ganglionar y de glándulas suprarrenales; la histopatología comprobó la presencia de paracoccidioidomicosis.

PALABRAS CLAVES. Paracoccidioidomicosis, Diseminación, Sistema Nervioso Central (DeCS).

(Patricia Quintero –Cusguen, Viviana Parra-Izquierdo, Carlos Mauricio Calderon, Gloria Martinez, Yamile Sierra. *Neuroparacoccidioidomicosis pseudotumoral en paciente inmunocompetente. Acta Neurol Colomb 2013;29:203-208*).

SUMMARY

Paracoccidioidomycosis is a systemic mycosis caused by the dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. The disease occurs in Latin America. It is the main systemic mycosis in Brazil, with the highest incidence in the southern, southeastern and central regions. The disease is acquired by the inhalation of the fungus, which spreads to other organs through linfohematogenic dissemination; it has two forms of presentation acute or subacute which occurs in children and adolescents. The chronic form occurs in adults with focal or multifocal manifestations.

This paper present a male patient aged 51 who debuted with paralysis of VIth cranial nerve, documenting multiple subcortical lesions, associated to with pulmonary, lymph node and adrenal glands involment. Histopathology showed evidence of paracoccidioidomycosis.

KEY WORDS: Paracoccidioidomycosis, Dissemination, Central Nervous System (MeSH).

(Patricia Quintero–Cusguen, Viviana Parra-Izquierdo, Carlos Mauricio Calderon, Gloria Martinez, Yamile Sierra. *Pseudotumoral neuroparacoccidioidomycosis in an immunocompetent patient. Acta Neurol Colomb 2013;29:203-208*).

Recibido: 03/12/12. Revisado: 27/01/13. Aceptado: 25/07/13.

Patricia Quintero –Cusguen. MD. Neuróloga Unidad de Neurología, Hospital Universitario La Samaritana, Grupo de investigación Neuros. **Viviana Parra-Izquierdo.** MD. Residente de II año Medicina Interna, Universidad de la Sabana. **Carlos Mauricio Calderon.** MD. Internista, Hospital Universitario de La Samaritana. **Gloria Martinez.** MD. Residente de II año Medicina Interna, Universidad de la Sabana. **Yamile Sierra- Gordillo.** MD Unidad de Neurología, Hospital Universitario La Samaritana. Bogotá-Colombia.

Correspondencia: patquincus@gmail.com.

Caso Clínico

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis es la micosis sistémica de mayor prevalencia en Latinoamérica sin embargo al no ser una entidad de notificación obligatoria su prevalencia real se desconoce, 80% de casos se presentan en Brasil seguido por Colombia y Venezuela, 8 de los 32 departamentos de Colombia se consideran áreas endémicas; la tasa más alta de incidencia en Colombia es 2.4 /1.000.000 hab (1), la razón mujer:hombre es 1:10-15 en el grupo de edad 30-50 años (2).

Fue descrita en 1908 por Adolfo Lutz en Brasil, quien identificó el hongo en dos pacientes con extensas lesiones ulceradas en nasofaringe y múltiples adenopatías cervicales (2). El agente etiológico es el hongo *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*), caracterizado por su dimorfismo térmico, que crece en los tejidos del huésped y en los cultivos a 36-37°C como una levadura, pero que a temperaturas inferiores a 28°C se desarrolla como un moho de crecimiento lento. La enfermedad se clasifica en aguda o subaguda, o crónica. Las formas agudas y subagudas implican principalmente niños y adolescentes y comprometen el sistema fagocitario monocítico (hígado, bazo, ganglios linfáticos). Las lesiones pulmonares rara vez se presentan en este grupo (3-5). Los pacientes con formas crónicas son típicamente de género masculino, de mediana edad (de 29 a 50 años) y desarrollan compromiso principalmente pulmonar y mucocutáneo, aunque también está descrita la afección del sistema nervioso central, ésta es rara y aun más inusual como forma de presentación clínica inicial del cuadro infeccioso, por ello se describe un caso inusual de paracoccidioidomicosis diseminada que debutó con compromiso del sistema nervioso central de tipo pseudotumoral (6-8).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 51 años procedente de La Mesa (Cundinamarca, Colombia): albañil por 17 años; fue remitido por cuadro clínico de 20 días de evolución de vértigo, diplopía y endotropía progresiva del ojo izquierdo, sin cefalea, emesis, o fiebre. Antecedentes. Fumador de 8 paquetes año por 10 años. Antecedentes familiares negativos.

Al examen físico se evidenció TA 110/70, FC 82 por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto y

temperatura 36.5 °C, los hallazgos positivos fueron: edentulo parcial superior e inferior, con periodontitis crónica generalizada, severa movilidad dental grado III, lesión deprimida eritematosa de aspecto irregular y bordes definidos en paladar duro y blando con posible sobreinfección micótica, lesión del paladar duro derecho e izquierdo ulcerada eritematosa deprimida, membrana sinusal con exposición alveolar (Figura 1).

Múltiples adenomegalias en cadena cervical anterior izquierda sin adherencia a planos profundos no dolorosa, adenomegalia indolora de 20*30 mm no dolorosa en región supraclavicular izquierda no adherida a planos profundos. Alerta isocórico normoreactivo, limitación para abducción de ojo izquierdo, nistagmus horizontal con fase rápida hacia la derecha, reflejo consensual conservado, reflejos osteotendinosos conservados, fuerza y sensibilidad sin alteraciones, sin aumento del polígono de sustentación, sin alteraciones en la marcha, respuesta plantar flexora bilateral.

Ingresó al hospital por el compromiso del VI par izquierdo y se tomó TAC de cráneo que evidenció imagen nodular hiperdensa de origen intraxial en región bulbo protuberencial izquierda de 9 mm, la administración del medio de contraste no mostró realce periférico.



FIGURA 1.

LESIÓN ULCERADA EN PALADAR BLANDO.

Se ordenó RMN que demostró múltiples lesiones nodulares iso e hipointensas en T1 que aumentaron su intensidad en FLAIR y T2 algunas eran captantes y de patrón anular, de tamaño variable asociadas a edema y con efecto compresivo local, las más evidentes estaban localizadas en ambos hemisferios cerebrales, en el dorso del tálamo izquierdo y en región pontomesencefálica anterior izquierda y en el aspecto anteromedial del hemisferio cerebeloso derecho (Figura 2).

TAC de tórax: enfermedad pulmonar intersticial difusa patrón de miliar, y en vidrio esmerilado, con múltiples adenomegalias mediastinales; la TAC de abdomen demostró aumento significativo del tamaño de las glándulas suprarrenales las cuales eran homogéneas sin que se logrará visualizar masa definida, (hiperplasia *vs* masa); y una radiografía panorámica de la cara evidenció pérdida ósea alveolar severa y generalizada con radiopacidades compatibles con cálculos; TAC de los senos paranasales comprobó lesión con componente erosivo del antro maxilar.

La punción lumbar con presión de apertura de 13 mm/H₂O, líquido cristal de roca, glucosa LCR

52.9 mg/dl, proteínas 49 mg/dl, eritrocitos 1/mm ml, glóbulos rojos frescos 100%, leucocitos 1, coloración GRAM negativa para gérmenes; látex para *Criptococo* negativo, coloración de tinta china negativa, VDRL en LCR: no reactivo, citología: extendidos acelulares.

El VIH fue negativo, el VDRL en sangre no reactivo y el antígeno por látex para *Criptococcus*: negativo, un cuadro hemático sin leucocitosis sin neutrofilia y hemoglobina dentro de límites normales con trombocitosis de 877.000 /mm³, PCR: 59.7 mg/dl, albúmina 2.93 gr/dl, pruebas de función renal normales, hemoglobina glicosilada 5.7%, Baciloscopias negativas, LDH: 258.5 U/L, glicemia 97 mg/dl, VSG 12 mm/h, se solicitó cortisol.

El reporte de la patología del ganglio supraclavicular izquierdo y de la masa del seno maxilar derecho informó inflamación crónica necrotizante, estructuras micóticas compatibles con *paracoccidioidomycosis* (Figura 3).

Se inició tratamiento con anfotericina B 50 mg día hasta completar dosis acumulada de 1500 mg



FIGURA 2.

RMN CEREBRAL T2, PROYECCIÓN SAGITAL CON MÚLTIPLES LESIONES HIPERINTENSAS ALGUNAS CON PATRÓN ANULAR

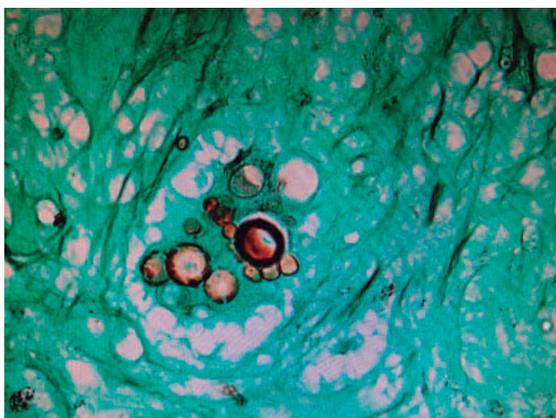


FIGURA 3.

TINCIÓN DE GOMORY DE GANGLIO CERVICAL, QUE EVIDENCIA MÚLTIPLES ESTRUCTURAS MICÓTICAS EN FORMA DE TIMÓN DE BARCO Y "MICKEY MOUSE" COMPATIBLE CON PARACOCCIDIODOMICOSIS

DISCUSIÓN

La paracoccidioidomycosis (PCM) es una infección micótica sistémica de tipo granulomatoso, producida por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*. Esta enfermedad es endémica en Latinoamérica y hay mayor prevalencia en Brasil, Argentina, México y Venezuela (9). Dentro del cuadro clínico se pueden diferenciar dos tipos de formas de presentación, la primera es la forma aguda o subaguda la cual es llamada también de tipo juvenil ya que afecta principalmente a pacientes menores de 30 años y la forma crónica del adulto. La forma juvenil se caracteriza por un gran compromiso del estado general y se considera que es la consecuencia de la diseminación de la infección primaria, representa el 3% de los casos sintomáticos y la mayor parte de éstos se diagnostican principalmente en las áreas endémicas (9). La forma crónica predomina en el género masculino y en ocupaciones relacionadas con la agricultura principalmente con cultivos de café, té, y algodón, otras condiciones asociados son alcoholismo crónico, tabaquismo y desnutrición (9).

La primoinfección es principalmente por vía respiratoria, con compromiso pulmonar inicial, por lo general la infección es autolimitada y asintomática y años después puede reactivarse y presentar diferentes tipos de manifestaciones clínicas principalmente en las mucosas de la vía aerodigestiva superior, la piel, los ganglios, el tejido celular subcutáneo, las glándulas suprarrenales y con menos frecuencia, el

sistema nervioso central (10,11). La neuroparacoccidioidomycosis (NPCM) produce 2 cuadros clínicos, el primero es por afección meníngea y el segundo por afección del parénquima cerebral llamada también de tipo pseudotumoral por la presencia de lesiones granulomatosas o abscedadas como las que presentó este paciente (12,13). En la literatura se reporta baja prevalencia de NPCM, alrededor de 13% y se manifiesta principalmente en la forma crónica aunque esta prevalencia puede estar subregistrada ya que hay mayor número de reportes en las autopsias, lo que sugiere que este compromiso es poco diagnosticado retrasando así el tratamiento del paciente y aumentando su mortalidad (14-16).

El compromiso del sistema nervioso central es secundario a una diseminación linfagítica del hongo que principalmente produce desde los pulmones o en casos de inoculación directa por material vegetal a partir de las mucosas. El diagnóstico de NPCM siempre debe considerarse en todo paciente proveniente del área endémica como nuestro país, con síntomas neurológicos que sugieran meningoencefalitis o que presente lesiones expansivas como abscesos en las neuroimágenes (17). 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 (14) 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 focalización neurológica en el 96% de los pacientes. El compromiso meníngeo se comprueba hasta en el 17% de los casos bajo la forma de una meningoencefalitis basal con hiperproteinorraquia y pleocitosis mononuclear moderada. El compromiso de la médula espinal es raro y sólo se encuentra en 4% de los individuos, con manifestaciones de síndrome de compresión medular por abscesos paraespinales o intramedulares. Por todo lo anterior llama la atención que este paciente al ser inmunocompetente haya debutado con compromiso inicial neurológico con manifestaciones en los pares craneales lo cual es inusual en la literatura (17-19).

Hay que tener en cuenta que solo en una cuarta parte de los casos los síntomas neurológicos preceden a la sintomatología pulmonar y de mucosas, por

lo que el patrón neuroimagingológico con presencia de lesiones hipodensas o hipointensas en la TC y la RM con refuerzo perilesional del contraste y edema vasogénico o en algunas ocasiones presencia de nodularidad dentro de estas cavidades que refuerzan con el medio de contraste sugieren el compromiso pseudotumoral de la infección. Según diferentes series de casos el 65% de las veces el compromiso es multilesional y en 35% son únicas (20,21), cuando no hay compromiso pseudotumoral y la clínica es de meningoencefalitis se puede encontrar realce meníngeo en la imagen de RMN. Cabe aclarar que este tipo de lesiones también pueden estar presentes en otras infecciones que afectan el sistema nervioso central como en tuberculosis, cisticercosis y toxoplasmosis. Existen otros tipos de neuroimágenes funcionales como la espectroscopia o la tomografía por emisión de positrones los cuales pueden orientar el diagnóstico diferencial en presencia de abscesos cerebrales versus compromiso neoplásico (22,23), sin embargo hay que resaltar que el diagnóstico de NPCM se hace de manera microbiológica e histopatológica mediante biopsia por estereotaxia de la lesiones cerebrales o por cultivo del líquido cefalorraquídeo (10,24).

Con respecto al tratamiento de la paracoccidiodomicosis hay un buen arsenal de medicamentos disponibles, sin embargo cuando se habla de compromiso del sistema nervioso central las alternativas sugeridas son trimetoprim sulfametoxazol, administrado inicialmente por vía intravenosa y luego por vía oral. Esta combinación presenta un excelente paso a través de la barrera hematoencefálica y por ello se le considera como el tratamiento de primera línea, sin embargo en trabajos recientes la anfotericina B se plantea como la primera elección en la NPCM no solo para los pacientes que presentan resistencia, intolerancia o contraindicación para el trimetoprim sulfametoxazol. También se ha descrito la administración de anfotericina B intratecal, debe tenerse en cuenta que posterior al tratamiento agudo endovenoso el paciente debe permanecer de 6 meses a 1 año y en algunos casos de por vida con manejo médico con azoles, idealmente con itraconazol. El pronóstico de la enfermedad cuando hay compromiso neurológico no es muy alentador ya que la mortalidad y las secuelas en estos pacientes están presentes en más del 60% de los casos (25,26).

REFERENCIAS

1. **TORRADO E, CASTAÑEDA E, DE LA HOZ F, RESTREPO A.** Paracoccidiodomicosis: Definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica.* 2000; 20:327-34.
2. **WANKE B, ABIDON M.** Paracoccidiodomycosis. *J Bras Pneumol.* 2009; 35:1245-49.
3. **ALMEIDA OP, JACKS J, SCULLY C.** Paracoccidiodomycosis of the Mouth: an Emerging Deep Mycosis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14:377-83.
4. **SHIKANAI-YASUDA MA, TELLES FILHO FQ, MENDES RP, COLOMBO AL, MORETTI ML.** Guidelines in paracoccidiodomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39:297-310.
5. **RESTREPO A, BERNARD G, CASTRO CC, TOBON AM.** Pulmonary Paracoccidiodomycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29:182-197.
6. **VILELA C, PIETRA V.** Paracoccidiodomycose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão sistemática da literatura *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2009; 42:691-7.
7. **TICHELLIO AG, MANGIATERRA M, GIUSIANO G.** Paracoccidiodomicosis en la provincia de Formosa, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2008; 40:24-9.
8. **CALLE D, ROSEROD, OROZCO L, CAMARGO D, CASTEÑEDA E, RESTREPO A.** paracoccidiodomycosis in Colombia: an ecological study. *Epidemiol Infect.* 2001; 126:309-15.
9. **NEGRONI R.** Paracoccidiodomycosis (South American Blastomycosis, Lutz Mycosis. *Int J Dermatol.* 1993; 32:847-59.
10. **PEDROSO VS, VILELA MDE C, PEDROSO ER, TEIXEIRA AL.** Paracoccidiodomycosis compromising the central nervous system: a systematic review of the literatura, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2009; 42:691-7.
11. **VILLA LA, TOBÓN A, RESTREPO A, ET AL.** Central nervous system paracoccidiodomycosis. Report of a case successfully treated with itraconazol. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2000; 42:231-4.
12. **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.
13. **PEREIRA WC, RAPHAEL A, SALLUM J.** Lesões neurológicas na blastomicose sul-americana. Estudo anátomo-patológico de 14 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1965; 23:95-112.
14. **ALMEIDA SM, QUEIROZ-TELLES F, TEIVE HAG, RIBEIRO CEL, WERNECK LC.** Central nervous system paracoccidiodomycosis: Clinical features and laboratorial findings. *J Infect.* 2004; 48:193-8.
15. **PLÁ MP, HARTUNG C, MENDOZA P, STUKANOFF A, MORENO MJ.** Neuroparacoccidiodo-

mycosis: case reports and review. *Mycopathologia*. 1994; 127:139-44.

16. **RODACKI MA, DE TONI G, BORBA LA, OLIVEIRA GG.** Paracoccidioidomycosis of the central nervous system: CT findings. *Neuroradiology*. 1995; 37:636-41.

17. **ALMEIDA SM.** Central nervous system paracoccidioidomycosis: An overview. *Braz J Infect Dis*. 2005; 9:126-33.

18. **LAMBERTUCCI JR, LANA-PEIXOTO MA, PITELLA EH.** Paracoccidioidomycosis of the central nervous system. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34:395-6.

19. **LORENZONI PJ, CHANG MR, PANIAGO AMM, SALGADO PR.** Meningite paracoccidioidomycótica: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60:1015-8.

20. **COLLI BO, ASSIRATI JUNIOR JA, MACHADO HR, ET AL.** Intramedullary spinal cord paracoccidioidomycosis. Report of two cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996; 54:466-73.

21. **ARAUJO JC, WERNECK LC, CRAVO MA.** South American blastomycosis presenting as a posterior fossa tumor. Case report. *J Neurosurg*. 1978; 49:425-8.

22. **SKIEST 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; 40:274-81.

23. **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; 197:649-54.

24. **CORTI M, VILLAFANE ME, TRIONE N, PALMIERI O, NEGRONI R, YAMPOLSKY C, ET AL.** Infección diseminada crónica con abscesos cerebrales múltiples por paracoccidioides brasiliensis. 2010; 74:255-8.

25. **RESTREPO A.** The ecology of Paracoccidioides brasiliensis: a puzzle still unsolved. *Sabouraudia. J Med Vet Mycol*. 1985; 23:323-34.

26. **ELIAS JJR, DOS SANTOS AC, CARLOTTI CG JR, COLLI BO, CANHEU A, MATIAS C, ET AL.** Central nervous system paracoccidioidomycosis: diagnosis and treatment, *Surg Neurol*. 2005; 63(Suppl 1):S13-21.