

Paracoccidioidomycosis con compromiso de sistema nervioso central

Paracoccidioidomycosis with central nervous system involvement

Sergio Ramírez (1), Miguel Ángel Ayala-Castillo (2)

RESUMEN

La paracoccidioidomycosis (PMC) es una micosis endémica que afecta a diferentes regiones de América Central y América del Sur. Esta enfermedad es causada por el *Paracoccidioides brasiliensis* y por el *Paracoccidioides lutzii*. Su presentación clínica puede ser aguda, subaguda o crónica y afectar a diversos sistemas, incluido el sistema nervioso central. El compromiso pulmonar y el de mucosa suelen ser los más comunes. La neuroparacoccidioidomycosis (NPCM) se presenta hasta en un 25% de los pacientes con PMC y puede ser clasificada como meníngea o pseudotumoral. Sus síntomas neurológicos pueden ir desde cefalea hasta déficit motor, dependiendo de la localización. El estudio del líquido cefalorraquídeo es inespecífico y el aislamiento microbiológico es muy raro. Las lesiones observadas en neuroimágenes pueden confundirse con otras infecciones micóticas o incluso tumores. El estudio histológico permite confirmar el diagnóstico. Para el tratamiento de la NPCM se puede utilizar trimetoprim-sulfametaxazol, anfotericina B y fluconazol. Algunos casos pueden requerir manejo quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: paracoccidioidomycosis; meningitis; sistema nervioso central (DeCS).

SUMMARY

Paracoccidioidomycosis (PMC) is an endemic mycosis that affects different regions of Central and South America. This disease is caused by *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. Its clinical presentation can be acute, subacute or chronic, affecting different systems including the central nervous system. Lung and mucosal involvement are the most common. Neuroparacoccidioidomycosis (NPCM) occurs in 25% of patients with PMC, it can be classified as meningeal or pseudotumoral form. Its neurological symptoms can present as headache or motor deficit, that depends on the location. The study of cerebrospinal fluid is nonspecific and microbiological isolation is very rare. Lesions seen on neuroimaging can be confused with other fungal infections or even tumors. Histological study confirms the diagnosis. Trimethoprim-sulfamethaxazole, amphotericin B, and fluconazole can be used for the treatment of NPCM. Some cases may require surgical management.

KEYWORDS: paracoccidioidomycosis; central nervous system (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomycosis (PMC) es una micosis endémica que afecta a diferentes regiones de América Central y América del Sur, con un mayor número de casos reportados en países como Colombia, Venezuela, Brasil y Argentina (1-3). Esta enfermedad es producida por un hongo que pertenece al género *Paracoccidioides*, el cual tiene un comportamiento dimórfico dependiendo de la temperatura, de modo tal que se puede observar en forma de micelio o de

clamidosporas; esta última es su forma infecciosa (4). Su presentación clínica puede ser aguda, subaguda o crónica, y afecta a diversos sistemas como el mucocutáneo, el linfático, el hematopoyético, el pulmonar e incluso el sistema nervioso central (SNC), sobre el cual se pondrá el énfasis (5,6). En la actualidad se considera una enfermedad tropical desatendida y su notificación en Colombia no es obligatoria, por lo que es necesario conocer su presentación para reconocerla y tratarla adecuadamente.

(1) Neurólogo, profesor adscrito a la Fundación Universitaria de Ciencia de la Salud, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

(2) Residente de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencia de la Salud, Bogotá, Colombia.

EPIDEMIOLOGÍA

Los agentes etiológicos relacionados con la PMC son el *Paracoccidioides brasiliensis* y *Paracoccidioides lutzii*. El *P. brasiliensis* se subdivide en un complejo de especies llamadas S1, PS2 y PS3, las dos primeras distribuidas uniformemente en los países de América del Sur, en tanto que la especie PS3 tiene un vínculo estrecho con aislamientos únicamente en Colombia. El *P. lutzii* fue descubierto recientemente y está más relacionado con las áreas centrales de Brasil (7-9).

Los países con mayor número de casos reportados son Brasil y Colombia, seguidos por Argentina y Venezuela (10-12). Se estima que aproximadamente 10 millones de personas podrían estar infectadas. En zonas endémicas la prevalencia podría llegar a ser tan alta como 50-75% de la población adulta, sin embargo, se estima que solo el 2% desarrollaría la enfermedad activa (13).

Los datos de Colombia provienen de publicaciones realizadas antes del año 2000, en las cuales se logró identificar que la prevalencia en el país es de 32,4 casos/año, en el periodo 1970-1999 (14), con una incidencia de 0,1-2,4 casos por cada 1 000 000 de habitantes al año (15). Con base en esos hallazgos se logró determinar que existen ocho departamentos endémicos, conformados por Antioquia, Santander, Cundinamarca, Meta, Norte de Santander, Caldas, Boyacá y Tolima (15).

La publicación de casos en continentes diferentes de América del Sur y Central se relaciona con personas que habían visitado algún país endémico (10).

Esta enfermedad no solo afecta a los habitantes de zonas rurales, sino también a personas que están en contacto con bosques tropicales, subtropicales, ríos, cultivos de café o tabaco, zonas donde se ha reconocido la presencia de este hongo, el cual habita en el suelo (16,17). Inclusive en algunos animales se ha detectado la infección por este hongo (18-20).

Debe recordarse que en esta región, el movimiento constante de habitantes de zonas rurales a zonas urbanas, por diversos motivos sociales, económicos y políticos, puede hacer que varíe su forma de presentación. En los últimos 10 años, la migración de habitantes de Venezuela hacia diversas zonas de América Latina podría también contribuir a este cambio (1,3).

El compromiso del sistema nervioso central por PMC es poco común, se ha descrito que su presentación puede variar entre el 3,4% y el 26% de los pacientes con PMC (21, 22). En un estudio publicado en el 2018, realizado en una población de Brasil, la frecuencia de NPMC fue del 6% y la mayoría de los casos pertenecía a habitantes de zonas rurales (23).

El género desempeña un rol importante en esta micosis: en la población infantil la presentación es igual para ambos

sexos, pero en la edad adulta del 75% al 95% afecta a los hombres, lo cual podría explicarse por la exposición de los hombres en un mayor porcentaje a labores del campo y de agricultura, así como la teoría de que los estrógenos o progestágenos pudieran tener algún papel protector (10,24,25).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SISTÉMICAS

Las manifestaciones clínicas de la PMC pueden ocurrir de forma aguda en menos del 10% de los casos. La mayoría ocurre meses o años después y puede afectar a cualquier órgano o sistema. El compromiso pulmonar y el de mucosa suelen ser los más comunes (26-28).

Los síntomas sistémicos como malestar general, anorexia y pérdida de peso se observan comúnmente, sin embargo, la fiebre puede no estar presente en todos los pacientes. Con respecto al compromiso pulmonar, la disnea suele ser el síntoma más común, acompañado de tos seca o con producción de moco y en pocos casos hemoptisis (29). Debe tenerse en cuenta que también habrá casos asintomáticos en los cuales solo se encuentre el compromiso pulmonar en la autopsia (30). La presencia de hipofonía de tonos graves o agudos, disfagia y odinofagia son algunos de los síntomas descritos en pacientes con compromiso de mucosa de la vía aérea superior. También se pueden observar lesiones variables como tumefacciones, lesiones infiltrativas, granulomas, úlceras e incluso vegetaciones (31). Este compromiso puede ser muy doloroso y puede llegar a afectar la cavidad oral, la laringe y la orofaringe (32,33).

Entre otros órganos afectados puede destacarse el compromiso cutáneo, con lesiones que comprometen regiones en la cabeza y el cuello en un 47% y los miembros inferiores en un 21%, con gran importancia clínica ya que son lesiones susceptibles de biopsia y que pueden facilitar un diagnóstico oportuno. Las linfadenopatías, la insuficiencia suprarrenal crónica, el dolor abdominal, la emesis, el estreñimiento o diarrea, la anemia y la leucopenia o trombocitopenia son algunas de las otras presentaciones clínicas sistémicas (2,34,35).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NEUROLÓGICAS

La neuroparacoccidiodomicosis (NPCM) se presenta entre un 13% y un 25% de los paciente con PMC (22,36). Las dos formas de presentación son la meníngea y la pseudotumoral, también llamada granulomatosa (37,38). Esta última es frecuente, se observa en un 90% de los casos (6,37). Los síntomas más relacionados son cefalea y ataxia por compromiso de la fosa posterior, pero varían dependiendo de la localización anatómica. La clínica de fosa media y anterior consiste en síntomas o signos motores, sensitivos, afasia o disartria, o también hipertensión endocraneana

(HTE) progresiva. La presentación meníngea se manifiesta con cefalea y signos meníngeos en forma subaguda o crónica, afectando la base del cráneo, y suele confundirse con meningitis tuberculosa. Las crisis epilépticas se han descrito en el 20-33%. Otros síntomas menos frecuentes son parestesias, confusión, signos bulbares o movimientos anormales como temblor (6,37,39). La médula espinal puede estar comprometida, en menos del 5% de los casos de NPCM, con debilidad en miembros inferiores, nivel sensitivo e incontinencia urinaria y fecal (6). Es importante reconocer que hasta un 21% de los pacientes con PMC puede debutar con síntomas neurológicos y que aproximadamente un 46% de los casos los presentará después de que aparezcan los síntomas sistémicos (22).

DIAGNÓSTICO

El hemograma puede presentar leucocitosis y eosinofilia como hallazgo más frecuente, sin embargo la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia pueden ser una manifestación del compromiso de médula ósea (6).

Cuando hay sospecha de NPCM es preciso llevar a cabo el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual puede poner en evidencia hiperproteínorraquia en el 61% de los casos, o pleocitosis en un 17%, con predominio de linfocitos e hipoglicorraquia (6, 22).

El aislamiento o la visualización por examen directo microscópico es extremadamente infrecuente. Las pruebas serológicas son útiles para la evaluación inicial de pacientes sospechosos y también sirven para realizar un control de la respuesta clínica. Existen varios tipos de pruebas, sin embargo, la más utilizada es la inmunodifusión cuantitativa, la cual se considera una prueba confiable, con datos de sensibilidad del 90% y especificidad del 100% (40-42). A pesar de que se encuentran diversos métodos inmunológicos para el diagnóstico de la enfermedad, varios de ellos se demoran, son costosos o imprecisos, además de presentar reacciones cruzadas con otras infecciones fúngicas (2,43).

En el LCR se han hecho pruebas para detectar antígenos específicos como la glicoproteína gp-43, contra la cual se genera una respuesta de anticuerpos anti-gp43 que han sido medidos por Elisa en el LCR. Tales pruebas han sido positivas en el 89% de las muestras, con sensibilidad del 89% y especificidad del 100%, pero pueden darse resultados positivos por reacciones cruzadas en muestras de suero de pacientes con infecciones por histoplasma y aspergilosis (40,44).

Neuroimágenes como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) ayudan al abordaje diagnóstico del paciente con NPCM, sin embargo, los hallazgos en su gran mayoría son variables e inespecíficos, sin una lesión patognomónica, y se observan lesiones gra-

nulomatosa similares a otros tipos de infecciones o incluso neoplasias (6). En la TC la lesión que se observa con mayor frecuencia es una imagen hipodensa con realce anular y leve edema circundante (figura 1), y también se pueden observar, aunque en menos ocasiones, lesiones calcificadas con realce en anillo y lesiones multiloculadas. En algunos casos se ha descrito asimismo la presencia de realce subaracnoideo difuso (37). En la RM se han observado lesiones tipo granuloma con realce de contraste interno y anular, los cuales se localizan las más de las veces en los hemisferios cerebrales, en el cerebelo (figura 2) o el tronco encefálico y con escasa frecuencia en la médula espinal. También se ha descrito hidrocefalia secundaria a NPCM (2,6,45).

El estudio histológico permite confirmar el diagnóstico con una sensibilidad del 97%, utilizando la tinción de metenamina plata con la evidencia de hongos esporulados con apariencia descrita de “Mickey Mouse” y la forma de “timón” (figura 3) (46).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PMC puede hacerse con diversos antimicrobianos como la anfotericina B, azoles como ketoconazol, fluconazol, itraconazol o voriconazol, y también las sulfonamidas como el trimetoprim-sulfametoxazol. Sin embargo, para el tratamiento NPCM se ha utilizado con frecuencia el trimetoprim-sulfametaxazol (TMP-SMX) por su facilidad en la administración, penetrancia al sistema nervioso central y baja toxicidad. La anfotericina B se usa en pacientes con enfermedad grave que requieran hospita-

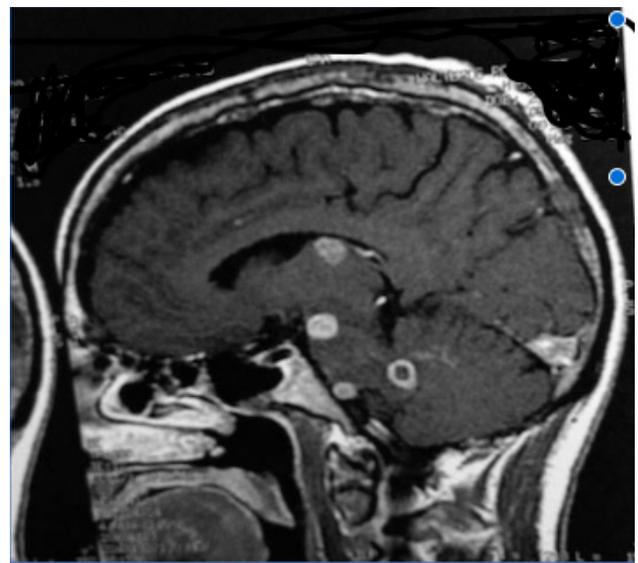


Figura 1. RM cerebral T2 proyección sagital, se observan múltiples lesiones hiperintensas algunas con realce anular
Fuente: (51).

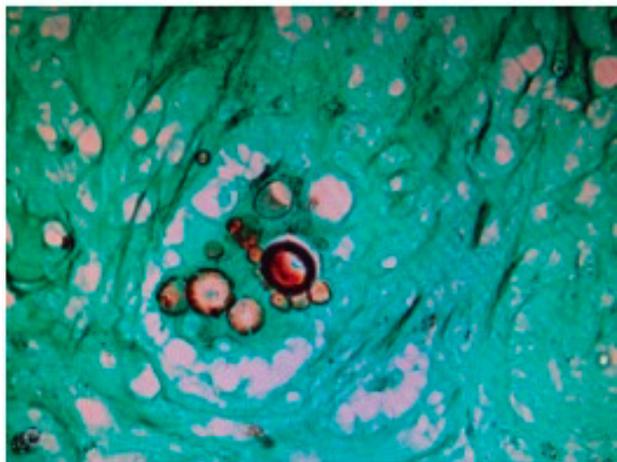


Figura 2. Biopsia de ganglio cervical con tinción de Gomory, se observan múltiples estructuras micóticas en forma de timón de barco y “Mickey Mouse” Fuente: (51).

lización. Los azoles en general no tienen un buen paso de la barrera hematoencefálica, sin embargo, el fluconazol podría ser una opción terapéutica adicional ya que sus caracterís-

ticas farmacológicas permiten mejores concentraciones en el sistema nervioso central, a diferencia de los otros azoles (47-50). En la tabla 1 se observan las dosis recomendadas y el tiempo en el tratamiento.

No existen ensayos clínicos para el manejo de la NPCM y no se conocen las tasas de respuesta exacta a la terapia, no obstante, en algunas series de casos publicadas se ha observado que la falla terapéutica puede darse hasta en el 25% de los pacientes tratados. La persistencia de la lesión en la TC después del tratamiento puede verse hasta en un 64% y la desaparición total hasta en un 36% de los pacientes (6,22). Algunos casos van a requerir manejo quirúrgico para el tratamiento de la hidrocefalia relacionada con hipertensión endocraneana, granulomas que no mejoran con terapia farmacológica o masas que generen signos y síntomas de compresión (6,22).

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

Tabla 1. tratamiento antifúngico para neuroparacoccidioidomicosis. Fuente: Autores

Antifúngico	Dosis requerida	Tiempo de tratamiento
Sulfametaxazol	TMP: 160-240 mg/día SMX 800-1200 mg/día	18-24 meses
Anfotericina B	1 mg/kg/día	Hasta que mejore clínicamente o hasta completar 2 gr y cambiar a otra terapia oral (por ejemplo TMP-SMX)
Fluconazol	400 mg/día	6 a 12 meses

REFERENCIAS

- Arias D, Alzate JA, Giraldo AM, Trujillo YA, Arias Ramos LY. Thinking in paracoccidioidomycosis: a delayed diagnosis of a neglected tropical disease, case report and review of clinical reports and eco-epidemiologic data from Colombia since the 2000. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):119. doi: 10.1186/s12879-020-4864-8.
- Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Venturini J, Sylvestre TF, Paniago AMM, et al. Paracoccidioidomycosis: current perspectives from Brazil. *Open Microbiol J.* 2017;11:224-82. doi: 10.2174/1874285801711010224.
- Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's own fungal disorder. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012;6:303-11. doi: 10.1007/s12281-012-0114-x
- Corredor GG, Castaño JH, Peralta LA, Díez S, Arango M, McEwen J, Restrepo A. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from the nine-banded armadillo *Dasypus novemcinctus*, in an endemic area for paracoccidioidomycosis in Colombia. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:216-20.
- Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):700-11. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132463.
- de Almeida SM. Central nervous system paracoccidioidomycosis: an overview. *Braz J Infect Dis.* 2005;9(2):126-33. doi: 10.1590/s1413-86702005000200002.
- Theodoro RC, Teixeira Mde M, Felipe MS, et al Paduan Kdos S, Ribolla PM, San-Blas G, Bagagli E.. Genus *Paracoccidioides*: species recognition and biogeographic aspects. *PLoS One.* 2012;7:e37694. doi: 10.1371/journal.pone.0037694.
- Bagagli E, Bosco SMG, Theodoro RC, Franco M. Phylogenetic and evolutionary aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* reveal a long coexistence with animal hosts that explain several biological features of the pathogen. *Infect Genet Evol.* 2006;6:344-51. doi: 10.1016/j.meegid.2005.12.002.
- Bethlem EP, Capone D, Maranhao B, Carvalho CR, Wanke B. Paracoccidioidomycosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5:319-25. doi: 10.1097/00063198-199909000-00010.

10. Martínez R. New trends in Paracoccidioidomycosis epidemiology. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(1):1. doi: 10.3390/jof3010001.
11. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér SA, Papaiordanou PM, Goveia A, Camargo ZP. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:390-4. doi: 10.4269/ajtmh.1999.61.390.
12. Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, 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. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0084.
13. McEwen JG, García AM, Ortiz BL, Botero S, Restrepo A. In search of the natural habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Arch Med Res*. 1995;26(3):305-6.
14. Calle D, Rosero DS, Orozco LC, Camargo D, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study. *Epidemiol Infect*. 2001;126(2):309-15. doi: 10.1017/S0950268801005052.
15. Torrado E, Castañeda E, De la Hoz F, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica*. 2000;20:327-34. doi: 10.7705/biomedica.v20i4.1076.
16. Franco M, Bagagli E, Scapolio S, da Silva Lacaz C. A critical analysis of isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from soil. *Med Mycol*. 2000;38:185-91. doi: 10.1080/mmy.38.3.185.191.
17. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Mycol*. 2001;39:233-41. doi: 10.1080/mmy.39.3.233.241.
18. Bagagli E, Franco M, Bosco SMG, Hebler-Barbosa F, Trinca LA, Montenegro MR. High frequency of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in armadillo (*Dasypus novemcinctus*): an ecological study. *Med Mycol*. 2003;41:217-23. doi: 10.1080/13693780310001597368.
19. Corredor GG, Peralta LA, Castano JH, Zuluaga JS, Henao B, Arango M, et al. The naked-tailed armadillo *Cabassous centralis* (Miller 1899): a new host to *Paracoccidioides brasiliensis*. Molecular identification of the isolate. *Med Mycol*. 2005;43:275-80. doi: 10.1080/13693780412331271090.
20. de Farias MR, Condas LA, Ribeiro MG, Bosco Sde M, Muro MD, Werner J, et al. Paracoccidioidomycosis in a dog: case report of generalized lymphadenomegaly. *Mycopathologia*. 2012;172:147-52. doi: 10.1007/s11046-011-9412-z.
21. Bellissimo -Rodrigues F, Bollela VR, Da Fonseca BAL, Martínez R. Endemic paracoccidioidomycosis: relationship between clinical presentation and patients' demographic features. *Med Mycol*. 2013;51:313-18. doi: 10.3109/13693786.2012.714529.
22. de Almeida SM, Queiroz -Telles F, Teive HAG, Ribeiro-CEL, Werneck LC. Central nervous system paracoccidioidomycosis: clinical features and laboratorial findings. *J Infect*. 2004;48:193-8. doi: 10.1016/j.jinf.2003.08.012.
23. de Almeida SM, Salvador GLO, Roza TH, Izycki LF, Dos Santos I, Aragão A, et al. Geographical evaluation of Neuroparacoccidioidomycosis and Paracoccidioidomycosis in Southern Brazil. *Mycoses*. 2018;61(8):587-93. doi: 10.1111/myc.12782.
24. Shankar J, Wu TD, Clemons KV, Monteiro JP, Mirels LF, Stevens DA. Influence of 17 beta-estradiol on gene expression of *Paracoccidioides* during mycelia-to-yeast transition. *PLoS ONE*. 2011;6:e28402. doi: 10.1371/journal.pone.0028402.
25. Sandhu GS, Aleff RA, Kline BC, da Silva Lacaz C. Molecular detection and identification of *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1894-6. doi: 10.1128/JCM.35.7.1894-1896.1997.
26. Buccheri R, Khoury Z, Barata LC, Benard G. Incubation period and early natural history events of the acute form of Paracoccidioidomycosis: lessons from patients with a single *Paracoccidioides* spp. exposure. *Mycopathologia*. 2016;181(5-6):435-9. doi: 10.1007/s11046-015-9976-0.
27. Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato PK, Shikanai-Yasuda MA, Soares Felipe MS. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol*. 2013;8:1177-91. doi: 10.2217/fmb.13.68.
28. Martínez R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2015;57:11-20. doi: 10.1590/S0036-46652015000700004.
29. Restrepo A, Benard G, de Castro CC, Agudelo CA, Tobón AM. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(2):182-97. doi: 10.1055/s-2008-1063857.
30. Correa AL, Franco L, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: coexistencia de lesiones pulmonares y patología pulmonar silente. *Acta Med Colomb*. 1991;16:304-8.
31. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, Zanetti G, Takayasu TC, Escuissato DL, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. *Radiographics*. 2012;32:71-84. doi: 10.1148/rg.321115052.
32. Bicalho RN, Santo MF, de Aguiar MC, Santos VR. Oral paracoccidioidomycosis: a retrospective study of 62 Brazilian patients. *Oral Dis*. 2001;7(1):56-60.
33. de Abreu ESMA, Salum FG, Figueiredo MA, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects of oral paracoccidioidomycosis--a literature review. *Mycoses*. 2012;56:189-99. doi: 10.1111/myc.12017.
34. Wanke B, Aide MA. Chapter 6--paracoccidioidomycosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1245-9. doi: 10.1590/s1806-37132009001200013.
35. Paniagoa AM, Aguiar JI, Aguiar ES, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, Wanke B. Paracoccidioidomycose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no estado de mato grosso do sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:455-9. doi: 10.1590/S0037-86822003000400004.
36. Raphael A. Localização nervosa da blastomicose sul-americana. *Arq Neuropsiquiatr*. 1966;24:69-90. doi: 10.1590/S0004-282X1966000200001.
37. Elias J Jr, dos Santos AC, Carlotti CG Jr. Central nervous system paracoccidioidomycosis: diagnosis and treatment. *Surg Neurol*. 2005;63 Suppl 1:S13-21. doi: 10.1016/j.surneu.2004.09.019.
38. Pedroso VS, Lyon AC, Araujo SA, Veloso JM, Pedroso ER, Teixeira AL. Paracoccidioidomycosis case series with and without central nervous system involvement. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45:586-90. doi: 10.1590/S0037-86822012000500009.
39. Teive HA, Zanatta A, Germiniani FM, Almeida SM, Werneck LC. Holmes' tremor and neuroparacoccidioidomycosis: a case report. *Mov Disord*. 2002;17:1392-4. doi: 10.1002/mds.10277.
40. Puccia R, Travassos LR. 43-kilodalton glycoprotein from *Paracoccidioides brasiliensis*: immunochemical reactions with sera from patients with paracoccidioidomycosis, histoplasmosis or Jorge Lobo disease. *J Clin Microbiol*. 1991;29(8):1610-5. doi: 10.1128/JCM.29.8.1610-1615.1991.
41. Bialek R, Ibricevic A, Aepinus C, Najvar LK, Fothergill AW, Knobloch J, Graybill JR. Detection of *Paracoccidioides brasiliensis* in tissue samples by a nested PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2000;38(8):2940-2. doi: 10.1128/JCM.38.8.2940-2942.2000.
42. Buitrago MJ, Merino P, Puente S, Gomez-Lopez A, Arribi A, Zancopé-Oliveira RM, et al. Utility of real-time PCR for the detection of *Paracoccidioides brasiliensis* DNA in the diagnosis of imported paracoccidioidomycosis. *Med Mycol*.

- 2009;47(8):879-82. doi: 10.3109/13693780802713208.
43. Dias L, de Carvalho LF, Romano CC. Application of PCR in serum samples for diagnosis of paracoccidiodomycosis in the Southern Bahia-Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1909. doi: 10.1371/journal.pntd.0001909.
44. Bueno JP, Mendes-Giannini MJS, Del Negro GMB, et al. Estudo do valor diagnóstico da técnica ELISA anti-gp43 e da reação de imunofluorescência indireta anti-*P. brasiliensis* pesquisando-se anticorpos das classes IgG, IgM, IgA. *Revista Argentina de Micología* 1992;15:54-8.
45. Reis F, Collier PP, Souza TF, Lopes GP, Bronzatto E, Silva Junior NA, et al. Neuroparacoccidiodomycosis (NPCM): magnetic resonance imaging (MRI) findings. *Mycopathologia*. 2013;175:181-86. doi: 10.1007/s11046-012-9607-y.
46. Moreto TC, Marques ME, de Oliveira ML, Moris DV, de Carvalho LR, Mendes RP. Accuracy of routine diagnostic tests used in paracoccidiodomycosis patients at a university hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(8):473-8. doi: 10.1016/j.trstmh.2011.03.001.
47. Shikanai-yasuda MA. Paracoccidiodomycosis treatment. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57 Suppl 19:31-7. doi: 10.1590/S0036-46652015000700007.
48. Restrepo-Moreno A, Tobón-Orozco AM, González-Marín A. Paracoccidiodomycosis. En: Meloni D, director. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9.a ed. Elsevier; 2020. p. 3211-21.
49. Froes H, Coligiorne RB. Fundamentals of paracoccidiodomycosis treatment. *Drug Develop Res*. 2011;72:528-37. doi: 10.1002/ddr.20458.
50. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y, Del Negro GM, Hoo S, Vaccari EH, et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidiodomycosis. *Med Mycol*. 2002;40:411-7. doi: 10.1080/mmy.40.4.411.417.
51. Quintero-Cusguen Patricia, Parra-Izquierdo V, Calderon Carlos M, Martínez G, Sierra Y. Neuroparacoccidiodomycosis pseudotumoral en paciente inmunocompetente. *Acta Neurol Colomb*. 2013;29(3): 203-8.