

Paracoccidioidomicosis clásica con componente cutáneo de lacaziosis o enfermedad de Jorge Lobo

Classical Paracoccidioidomicosis with skin component of lacaziosis or Jorge Lobo disease

Rafael Henríquez J. MD,* Giovani Lastra G. MD,** Luis Fernando Durán G. MD,*** Jairo Sandoval S. MD,****

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 61 años de edad, de sexo masculino residente en el área rural, quien presenta en la hemicara derecha lesión paraqueloidiana, que avanza con un borde activo ulcerocostroso, papilomatoso desde la región preauricular hacia el centro del macizo facial comprometiendo la parte externa de las fosas nasales, barbilla, etc. Se discute el aspecto clínico cutáneo de esta paracoccidioidomicosis clásica que asemeja cerradamente un cuadro de lacaziosis o paracoccidioidomicosis queloidiana o enfermedad de Jorge Lobo.

Palabras Clave: Paracoccidioidomicosis, Lacaziosis, Paracoccidioides Brasiliensis, Lacazia Loboí, Herramientas moleculares, Análisis filogenético,

ABSTRACT

61 year old male patient living in a rural area who presents a parakeloidian lesion of right hemi-face, that progresses with an active ulcerous, crusty, papilomatous border from the around the ear region towards the middle of the facial mass involving the outer part of the nostrils, chin, etc. The skin clinical aspect of this classical paracoccidiomycosis that is very similar to lacaziosis or keloid paracoccidiomycosis, or in other words, Jorge Lobo's disease.

Key Words: Paracoccidioidomicosis, Lacaziosis, Paracoccidioides Brasiliensis, Lacazia Loboí, molecular tools, phylogenetic analysis.

INTRODUCCION

La paracoccidioidomicosis (Pcdm), es una infección micótica profunda, causada por un hongo dimórfico llamado *Paracoccidioides brasiliensis* (P.B).

Adolfo Lutz fue el primero que describió la enfermedad en el Brasil en 1908. Alfonso Splendore describió en forma completa la enfermedad y su eventual agente causal (*Zigonema brasiliensis*). Floriano Almeida en 1930 ubicó taxonómicamente el agente causal en el género paracoccidioides y le agrego el nombre de la especie de Splendore: *Brasiliensis*.

EN 1971 en el marco del Congreso Panamericano de Micología en Medellín (Colombia), se aprobó el nombre definitivo de la enfermedad como **Paracoccidioidomicosis**

LA Pcdm y su agente causal tienen características ecológicas especiales como es su restrictiva distribución geográfica en América Latina, desde México (23°n) hasta Argentina (34°s). Brasil constituye el corazón del área endémica, seguida por Colombia, Venezuela, Ecuador, Argentina, entre otros países (1-15).

La Pcdm no es contagiosa de persona a persona. La principal vía de infección es la aérea, aunque no se descarta en algunos casos la vía traumática (1-15).

La Pcdm tiene dos presentaciones clínicas principales: La forma crónica del adulto focal o multifocal y la forma juvenil, que puede ser aguda o subaguda.

La Pcdm puede cursar en forma inactiva y reactivarse bajo condiciones que no han sido claramente establecidas y que incluyen la inmunodepresión, enfermedades debilitantes, alcoholismo crónico, desnutrición, tabaquismo, etc (6, 15, 20).

* Médico Dermatólogo. yeya06@hotmail.com

** Médico Neumólogo. giovanilastra@yahoo.com

*** Médico Internista

**** Médico Patólogo

Hospital Universitario H.M.P. Neiva-Huila

La Pcdm es una enfermedad progresiva a menudo severa, los pulmones son el sitio primario de la infección, aunque controversialmente la piel y las mucosas pueden ser focos de infección primaria. La forma juvenil puede comprometer la salud general del paciente con alteraciones a nivel de sistema retículo endotelial, con hipertrofia ganglionar, hepatoesplenomegalia, etc (15-17).

En la forma crónica del adulto la evolución de la enfermedad puede cursar con cuadros de menor compromiso que la anterior.

Las lesiones ocurren principalmente en los pulmones (>90%), además de la mucosa bucofaringea, piel, suprarrenales y con menos frecuencia en otros órganos (1,15,17,18).

Las pruebas serológicas son importantes, como ayudas diagnósticas y para evaluar la evolución de la enfermedad con el tratamiento específico. Las principales son: la **inmunodifusión**, que demuestra anticuerpos circulantes en el 90% de los casos, es específica y la presencia de una banda de precipitina hace el diagnóstico. **La fijación del complemento** es otra prueba de ayuda diagnóstica que evalúa con mayor precisión la respuesta del paciente al tratamiento.

En el tratamiento de la enfermedad se han usado varios esquemas, dependiendo de la forma clínica, del compromiso del estado general, del tiempo de evolución de la enfermedad etc.

Los medicamentos mayormente utilizados son la anfotericina B, las sulfonamidas y los derivados imidazólicos tipo ketoconazol, itraconazol, entre otros (10-15-23).

REPORTE DEL CASO

Hombre de 61 años, de profesión agricultor quien ha vivido toda la vida en la zona rural del municipio de Gigante, Huila, Suroriente de Colombia, con temperatura media de 25 grados centígrados. Hace 25 años vivió durante ocho meses en los Llanos orientales, en el departamento del Meta en la misma región SO. Fumador pesado hace 10 años. Tomador de alcohol moderado hace 20 años.

Refiere, el paciente que su salud general ha sido buena y que nunca presentó cuadro clínico de enfermedad respiratoria así como ausencia de disfonía o dificultad para la deglución.

- Consultó al servicio de dermatología el 9 de Septiembre de 1999 por presentar en la región preauricular derecha placa úlcero-cicatricial-queloidiana con bordes activos ulcerocostrosos-papilomatosos.

Con este cuadro se hicieron los siguientes diagnósticos:

1. Ca basocelular planocicatrízal.
2. Leishmaniasis cutánea primaria.

Se tomó biopsia cutánea que mostró una lesión granulomatosa sin necrosis de caseificación, compatible con lupus vulgar. Se hizo tratamiento de prueba para TBC cutánea y el paciente no regresó a control.

Siete años después el 14 de agosto de 2006 regresa nuevamente a la consulta externa del mismo hospital y es atendido por el mismo profesional.

En esta ocasión presentaba una lesión de mayor tamaño de aspecto eritematoso-queloidiano-cicatricial, que avanzó desde la región preauricular derecha hacia el centro del macizo facial, con una lesión ulcerocostrosa de aspecto papilomatoso y que llegaba hasta la entrada de las fosas nasales, nariz y barbilla (de afuera hacia adentro) (foto1).

En esta ocasión dicha lesión se diagnosticó como:

1. Queratoacantoma gigante.
2. Esporotricosis.
3. Lupus Vulgar
4. Sarcoidosis.



Foto1. Paciente

Se tomo una nueva biopsia que mostró: Granuloma con blastoconidias de pared gruesa con inclusiones citoplasmáticas y ocasionales células unidas por un pequeño puente citoplasmático que sugieren el diagnóstico histológico de paracoccidioidomicosis y como

diagnósticos histológicos diferenciales se incluyen la coccidioidomicosis y la blastomicosis.

En vista de las dos situaciones anteriores y del componente paraqueloidiano de la lesión cutánea se agregó a la lista de los diagnósticos clínicos la paracoccidioidomicosis queloidiana o Lacaziosis y se envió para consulta el bloque de la biopsia y suero del paciente para estudio del perfil inmunológico al Instituto Nacional de Salud (INAS).

El estudio histopatológico del INAS, usando coloraciones de plata metenamina (Gomory – Grocott) confirma el diagnóstico de paracoccidioidomicosis con imagen que incluye hiperplasia pseudoepiteliomatosa, proceso crónico granulomatoso, células gigantes y numerosos elementos de pared gruesa con aspecto “de timón de barco”, con microabcesos (foto2).

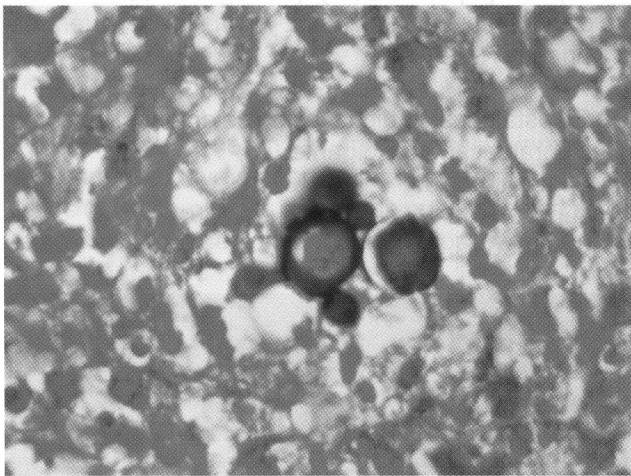


Foto2. Coloración de Gomory 100x

Perfil inmunológico:

- Inmunodifusión (para Pcdm) 1 banda.
- Fijación del complemento (para Pcdm) 1:256 diluciones.

En la lectura de los RX de tórax: PA técnicamente limitada muestra tractos de fibrosis con pérdida de volumen del lóbulo superior derecho, desviación de la tráquea y elevación del hemidiafragma derecho (Foto3).

Videofibrobroncoscopia: destrucción completa de la epiglotis y fibrosis de aritenoides, tráquea desviada hacia la derecha, carina delgada (Foto 4).

El lavado, cepillado y biopsia traqueobronquial del segmento anterior del lóbulo superior derecho se envió a patología para estudio de citología, histopatología con

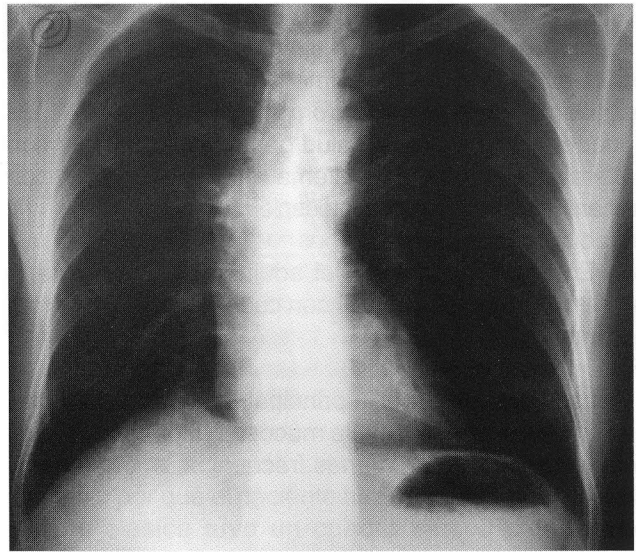


foto3. Radiología PA simple

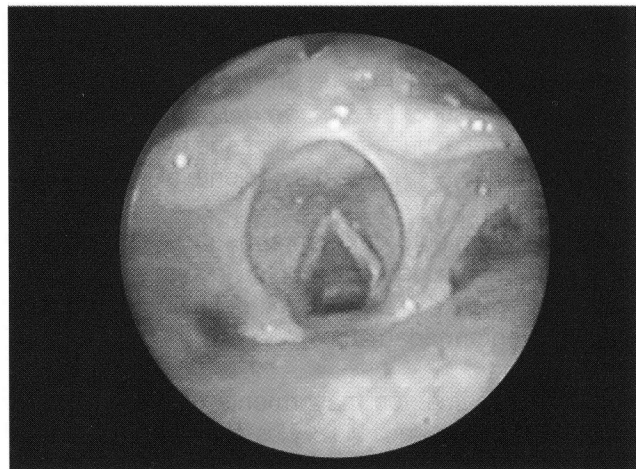


Foto4. Videofibrobroncoscopia

coloraciones especiales para hongos (P.B) y BK, los resultados fueron:

Biopsia, lavado y cepillado bronquial: cambios reactivos. Hongos (P.B) y BK negativos.

Otros exámenes: BK en esputo: negativo. Cultivo de BK: negativo. KOH y tinta china: negativo. Elisa para HIV negativo.

MANEJO Y EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento con anfotericina B a la dosis de 20mg/k/día para una dosis total acumulativa de 1.800mg. Luego se continuó el tratamiento con itroconazol a la dosis de 200 mg diarios, habiendo obtenido una mejoría desde el punto de visto cutáneo (15-23)(Foto 5,6).

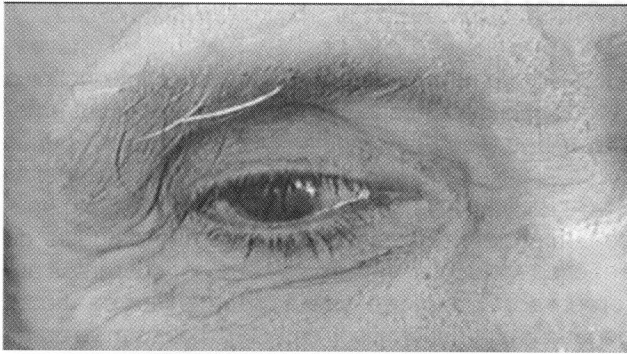


Foto 5. Mejoría de la lesión en párpado

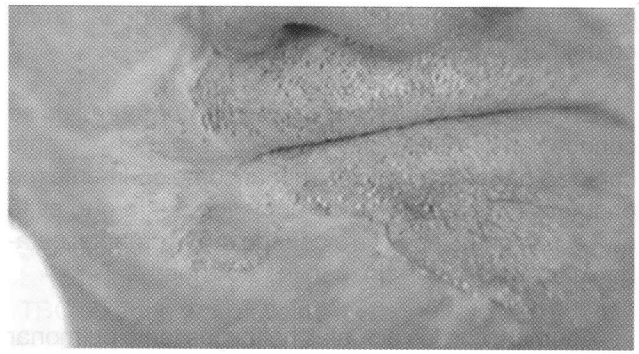


Foto 6. Mejoría de las lesiones periorificarias y en rostro

DISCUSIÓN

El caso clínico en mención presenta una serie de aspectos interesantes, los cuales podrían resumirse en los siguientes:

El primero está relacionado con el cuadro clínico del paciente en cuanto a sus manifestaciones cutáneas (3,4,15).

El segundo estaría orientado con el comportamiento de su evolución clínica en cuanto a la involución espontánea de algunos focos de infección y la persistencia de un foco activo que nunca evolucionó hacia la mejoría (7-8).

En cuanto al primer aspecto la paracoccidiodomycosis en su forma clásica tiene como órganos blancos los pulmones, la mucosa, orofaríngea, los ganglios linfáticos, la piel y otros órganos (1,10,17).

En este caso la lesión que permaneció activa fue la cutánea, la cual fue evolutiva comprometiendo toda la hemicara derecha. Punto importante a destacar fue el aspecto clínico de la lesión cutánea, caracterizada por un elemento paraqueloidiano, que avanzó con un frente úlcero-costroso-papilomatoso de aspecto granulomatoso, cuadro que se puede superponer a la Lacaziosis o enfermedad de Jorge Lobo (antiguamente Pcdm queloidiana) (3,4).

¿Por que este aspecto de Lacaziosis en un paciente que cursa con una Pcdm clásica?

Para aproximar la respuesta a esta pregunta hay que remitirse a los recientes estudios del Doctor Leonel Mendoza y Col, quienes trabajan en el programa de tecnología médica y genética molecular de la Michigan State University, quienes usando herramientas moleculares pudieron relacionar varios aspectos filogenéticos y genéticos entre el *Paracoccidoides brasiliensis* y el *Lacazia loboi* (*Loboa Lobo*) (3,4,28,29).

La estrategia consistió en estudiar la codificación genética del GP 43, que es una proteína altamente antigénica análoga y con una relación muy estrecha del *P. brasiliensis* y del *lacazia loboi*. Esta proteína fue seleccionada a causa de que se ha encontrado que este antígeno del *P. brasiliensis* reacciona fuertemente cuando se usa en pruebas serológicas en pacientes con Lacaziosis (28,29).

Inicialmente se obtuvo la secuencia de aminoácidos del GP 43 del *P. brasiliensis* y luego se diseñaron cebadores que fueron usados para amplificar las regiones seleccionadas del DNA geonómico extraído de células levaduriformes del *Lacazia loboi* obtenidas de un ratón infectado experimentalmente.

Esta amplificación fue de 483 pares de bases del gen GP 43 de *Lacazia loboi*. Las dos secuencias estudiadas presentaron un 85% de identidad en el nivel de nucleótidos y 75% de identidad en la secuencia de aminoácidos deducidos de la proteína GP 43 del *P. brasiliensis* (28,30).

El análisis filogenético reveló que las secuencias de aminoácidos deducidas del GP 43 análogo de *Lacazia loboi* da un fuerte soporte de afinidad genética entre este y las secuencias del GP 43 del *P. brasiliensis* (28-30).

Por tanto esta similitud en sus secuencias de nucleótidos (85%) y en sus secuencias de aminoácidos (75%), así como su cercana relación filogenética del *P. brasiliensis* con el *Lacazia loboi*, podrían explicar el porqué algunos pacientes expresarían cuadros clínicos cutáneos de Lacaziosis cuando presentan una paracoccidiodomycosis producida por el *P. brasiliensis* (28-30).

El segundo aspecto importante de este caso es el relacionado con la evolución clínica del mismo. Indudablemente el paciente presentó una paracoccidiodomi-

cosis clásica conformando un cuadro pulmonar crónico del adulto multifocal.

El tiempo de evolución real de la enfermedad no se conoce, entre otras cosas debido a que el paciente cursó asintomático tanto pulmonar como oralmente (no obstante el compromiso de estos focos), lo que evitó que el paciente consultara cuando estos órganos estaban comprometidos sin manifestaciones.

Además, con los actuales hallazgos tanto pulmonar como bucofaríngeo puede decirse que el paciente se curó espontáneamente de esos dos focos, ya que nunca recibió tratamiento específico. Sin embargo, el foco cutáneo persistió y fue siempre evolutivo en cuanto al compromiso de toda la hemicara derecha.

¿Cuál podría ser la explicación de este comportamiento bizarro de la evolución de este caso?

Las respuestas a este comportamiento podrían encontrarse en los eventos inmunes contra el *P. brasiliensis*, los cuales dependen de varios factores.

Para que se dé una buena respuesta inmune se requiere que haya reconocimiento del antígeno por el linfocito T (LT), gracias a la ayuda que le presta la célula presentadora de antígeno que lo procesa y presenta.

La respuesta inmune para microorganismos como el *P. brasiliensis* está determinada dependiendo del tipo de linfocito que actúa. En el caso de Th1 se da un control con la formación de granulomas apropiados, con Th2 se desarrollan granulomas blandos con un control parcial de la enfermedad. Caso totalmente contrario ocurre con Th3 que bloquea la respuesta permitiendo la proliferación fúngica (16,30,31).

Th1 y Th2 pueden ser estimulados por la célula dendrítica que puede secretar IL-12 e IL-8, pero antígenos como el GP43, principal partícula estimuladora de respuesta inmune del *P. brasiliensis*, suprimen la IL12 estimulando los Th2, lo que lleva a respuestas inmunológicas incompletas.

En el paciente que se está analizando es posible que una respuesta Th1 a nivel pulmonar mediada por macrófagos alveolares haya contribuido al control del *P. brasiliensis*. Por el contrario a nivel cutáneo, la presencia de células dendríticas inmaduras (células de Langerhans) y probablemente mastocitos contribuyeron con la respuesta Th2, con la persistencia del hongo en la piel. Además no se puede descartar la presencia de otros factores genéticos presentes en el paciente que también lo predispusieron a sufrir un proceso cutáneo persistente (30-33).

CONCLUSIONES

Se presenta un caso de Pcdm con cuadro clínico cutáneo de Lacaziosis o Pcdm queloidiana (enfermedad de Jorge Lobo).

Se revisan las fuentes de información de este curioso comportamiento, encontrándose que estudios de genética molecular, llevados a cabo por diferentes autores aproximan en sus aspectos filogenéticos, genéticos e inmunológicos características similares de los agentes etiológicos de las dos enfermedades, el *P. brasiliensis* y el *Lacazia loboi*.

Estos hallazgos de identidad compartida podrían explicar por qué el paciente habiendo cursado con una Pcdm clásica tuvo un cuadro clínico cutáneo de Lacaziosis.

Agradecimientos muy sinceros por su colaboración en este caso a los Doctores:

- Edgar Parra – Jefe grupo patología (INAS)
- Gabriel Toro – Patólogo (INAS)
- Gersáin Rodríguez T. – Dermatopatólogo
- Elizabeth Castañeda – Micóloga (INAS)
- Jairo Rodríguez – Inmunólogo (USCO)
- Javier Gutiérrez A. – Genetista (USCO)

REFERENCIAS

1. Lacaz, CS. *Manual de Micología Médica*, 3 ed, Rio de Janeiro-Sao Paulo: Livraria Atheneu S.A., 1960, pp 242-305.
2. Fava Netto C. *Estudos Quantitativos Sobre a Fixacao do Complemento na Blastomicose Sul-Americana con Antigeno Polisaccaridico*, Thesis, University of Sao Paulo, 1955.
3. Lobo J. Um Caso de blatomicose produzido por una especie nova, encontrada en Recife, *Rev Med Pernambuco* 1:763, 1931.
4. Campos-Aasen I. Blastomicosis queleidea o enfermedad de Jorge Lobo en Venezuela, *Derm Venez* 3:215, 1958.
5. Lacaz CS. South American Blastomycosis, *An Fac Med Sao Paulo* 1955-1956; 29:1-120.
6. Angulo A. 1971. Anatomico-Clinical aspects of paracoccidioidomycosis. *Ref. 41*, pp 129-133.
7. Borrero RJ, Restrepo A. et al. 1965. Blastomycosis suramericana de forma pulmonar pura. *Antioquia Med*; 15:503-515.
8. Calle VG. 1971. Dermatological aspects of paracoccidioidomycosis. *Ref. 41*, pp. 118-121.
9. Negroni P, and Negroni R. 1968. Aspectos clinicos e inmunológicos de la blastomicosis sudamericana en la Argentina. *Tórax*; 17:63-66.

10. Pan American Health Organization. 1972. First Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis. Medellin Colombia 25-27, October, 1971. Scientific Publication No. 254. Washington D.C., World Health Organization.
11. Restrepo MA. 1966. La prueba inmunodifusión en la diagnóstica de la paracoccidioidomycosis. *Sabouraudia*, 4:223-230.
12. Restrepo MA, Schneidau JD. Nature of the skin reactive principal in culture filtrates prepared from *P. brasiliensis*. *J. Bacteriol* 1967; 91:1741-1748.
13. Restrepo MA, Greer DL. et al. 1971. Relationship between the environment and paracoccidioidomycosis. *Ref. 41*, pp. 84-91.
14. Yarsabal, L. A. Pathogenesis of paracoccidioidomycosis in man. 1971; *Ref. 41* pp. 261-270.
15. Mandel, Benneth and Dolin. Principles and Practice of Infections Disease. 6th edition. Chapter 266. *Paracoccidioidomycosis brasiliensis*. 2005.
16. San-Blas G, Nino-Vega G, Iturriaga T.: Paracoccidioides brasiliensis and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, Diagnosis, Epidemiology, Taxonomy and genetics. *Med Mycol* 2002; 40:225-242.
17. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, et al: paracoccidioidomycose. In: Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, et al. Tratado de micologia medica Lacaz, 9th ed. Sao Paulo: Sarvier; 2002:639-729.
18. Cock AM, Cano LE, Velez D, et al: fibrotic sequelae in pulmonary paracoccidioidomycosis: Histopathological aspects in BALB/C mice infected with viable and non-viable propagules. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 42:59-66.
19. Flavia-Popi AF, Lopes JD, Mariano M: GP 43 from paracoccidioides brasiliensis inhibits macrophage functions: An evasion mechanism of the fungus. *Cell Immunol* 2002; 218: 87-94.
20. Restrepo A. Morphological aspects of paracoccidioides brasiliensis in lymph nodes: implication for the prolonged latency of paracoccidioidomycosis?. *Med Mycol* 2000; 38: 317-322.
21. Camargo ZP, Franco MF: Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *Rev Iberon Micol* 2000; 17:41-48.
22. Kashino SS, Fazioly RA, Cafalli-Favati C, et al: Resistance to paracoccidioides brasiliensis infection is linked to a preferential Th1 immune response, whereas susceptibility is associated with absence of IFN-gamma production. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20:89-97.
23. Tobon AM, Agudelo CA, Osorio ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin infect dis* 2003; 37: 898-904.
24. Bicalho RN, Espirito Santo MF, Aguilar MCF, et al: oral paracoccidioidomycosis: A retrospective study of 62 brazilians patients. *Oral dis* 2001; 7:56-60.
25. SantAnna GD, Mauri M, Arrarte JL, Camargo H. Laryngeal manifestations of paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis). *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 1999; 125: 1375-1378.
26. Camargo ZP, Baruzzi RG, Maeda SM, Florino MC. Antigenic relationship between *Loboa loboii* and paracoccidioides brasiliensis by serological methods. *Med. Mycol.* 1998; 36:413-417
27. Vilani-Moreno PO, Opromolla DVA. Determinacao da viabilidade do paracoccidioides Loboii em biopsias de pacientes portadores de doenca de Jorge Lobo. *Ann. Bras. Dermatol. (Rio de Janeiro)* 1997; 72:433-437.
28. Herr RA, Tarcha EJ, Tarborda P R, Taylor JW, Ajello L, Mendoza L. Phylogenetic Analysis of *Lacazia Loboii* place this previously uncharacterized pathogen within the dimorphic Onygenales. *J. Clin. Microbiol* 2001; 39:309-314.
29. Vitela R, Mendoza L., Rosa PS., Fernandez AF, Madeira S, Araujo DV., de Resende M. A. Molecular Model for Studying the Uncultivated Fungal Pathogen *Lacazia loboii*. *Journal of Clinical Microbiology*. August 2005. Pp. 3656-3651.
30. De Camargo ZP, De Franco MF. Current knowledge on Pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *Rev. Iberoam Micol* 2000; 17:41-48.
31. Parise-Fortes MR, Marques SA, Soares AM, Kuroyawa CS, Marques ME, Peracoli MT. Cytokines released From blood monocytes and expressed in mucocutaneous lesions of patients with paracoccidioidomycosis evaluated before and during trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. *Br J Dermatology* 2006; 154(4):643-50
32. Ferreira KS, Almeida SR. Immunization of susceptible mice with gp43-pulsed dendritic cells induce increase of pulmonary Paracoccidioidomycosis. *Immunol Letters* 2006; 103:121-126.
33. De Almeida SR, De Moraes JZ, De Camargo ZP, Gesztesi JL, Mariano M, Lopes JD. Pattern of immune response to GP43 from paracoccidioides brasiliensis in susceptible resistant mice is influenced by antigen-presenting cell. *Cell Immunol.* 1998 Nov 25; 190(1):68-76.
34. Mamoni RL, Nouer SA, Oliveira SJ, Musatti CC, Rossi CL, Camargo ZP, Blotta MH. Enhanced production of specific IgG4, IgE, IgA and TGF-beta in sera from patients with juvenile form of paracoccidioidomycosis. *Med Mycol* 2002; 40:153-9.