

Artículo Original

*Estudio clínico y epidemiológico de la paracoccidiodomicosis y otras micosis profundas**

Epidemiologic and clinic study of the paracoccidiodomicosis and other deep mycosis

*Dra. Mirtha Rodríguez Masi***

RESUMEN

Las micosis profundas constituyen afecciones infecciosas subagudas y crónicas de la piel y órganos internos, producidas por hongos de diversas especies. El diagnóstico de las mismas se realiza tanto por la clínica, laboratorio, anatomía patológica.

En el presente estudio observacional descriptivo retrospectivo y de corte transversal se determinaron las características clínicas y epidemiológicas de las micosis profundas y en especial de la paracoccidiodomicosis, en la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Ciencias Médicas UNA, en un período entre 1992–2002. En el período de 10 años que abarcó este estudio consultaron 25.240 pacientes. Ingresaron al estudio 155 pacientes con el diagnóstico clínico de micosis profunda, constituyendo el 0.6 % del total de pacientes con problemas dermatológicos, 45 casos presentaron el diagnóstico micológico confirmatorio de paracoccidiodomicosis, siendo su frecuencia 28,6% de los pacientes con sospecha clínica de micosis profunda. La esporotricosis fue confirmada en 35 pacientes (24,0%), en 16 pacientes (11%) se comprobó cromomicosis, 6 casos (3,9%) de micetoma, 4 de histoplasmosis (2,6%), 1 de criptococosis (0,6%). Se observaron 38 casos con síndrome verrucoso, y en 7 pacientes de estos últimos se diagnosticó leishmaniasis (4,5%).

SUMMARY

Deep mycosis are skin and internal organs infection affection sub-acute and chronic, produced by different species of fungus. Their diagnostic is made clinically, in laboratories or by pathology anatomy.

In the present retrospective descriptive observational and transverse cut study, clinical and epidemiological characteristics of deep mycosis were determined and specially of the paracoccidiodomicosis, in the Dermatology Department of the Medical Science Faculty UNA, in a period between 1992 and 2002. In this 11 years period, 25.240 patients were seen. 155 patients were clinical diagnosed with deep mycosis, being the 0.6 % of the total patients with dermatological problems, 45 cases presented the mycological confirmatory diagnostic of paracoccidiodomicosis, being the 28,6% of the patients clinical deep mycosis suspicious. The esporotricosis were confirmed in 35 patients (24,0%), in 16 patients (11%) cromomicosis was confirmed, 6 cases (3,9%) of micetoma, 4 of histoplasmosis (2,6%), 1 of criptococosis (0,6%). 38 cases of verrucoso syndrome were seen and 7 of this patients were diagnosed with Leishmaniasis (4,5%).

^{*)} Cátedra de Dermatología Hospital de Clínicas – FCM – UNA

^{**)} Tesis presentada en la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA. Año 2004

^{***)} Auxiliar de la Enseñanza

INTRODUCCIÓN

La Paracoccidioidomycosis (PCM) es la micosis profunda sistémica más frecuente. Es causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo dimórfico que presenta una fase miceliar, saprobia, y otra levaduriforme, parasitaria. Es de naturaleza geofílica, pues tiene su hábitat externo en tierra-vegetales-agua, desde donde afecta, vía aérea, al hombre² (Negroni, 1993). Algunas de las sinonimias con que se conoce esta enfermedad son: blastomicosis sudamericana y enfermedad de Lutz-Spendore y Almeida. Sin embargo internacionalmente se prefiere el nombre de paracoccidioidomycosis⁸.

Las micosis profundas localizadas como la cromomicosis, micetomas y esporotricosis son menos frecuentes^{9,10,11}. La esporotricosis es causada por el hongo dimórfico termal *Sporothrix schenckii* que vive en la tierra y vegetales en descomposición. Es más frecuente en los hombres⁶.

Micetoma es una infección crónica de la piel, del tejido subyacente y en casos severos puede afectar el hueso. Se caracteriza por un aumento en el volumen de los tejidos por inflamación y fistulas que drenan material seropurulento y granos. El agente usualmente se adquiere por la inoculación en la piel de astillas o espinas contaminadas, usualmente de acacias (una planta tropical, que se caracteriza por presentar espinas largas)⁶.

El término cromomicosis incluye un grupo de entidades clínicas causadas por una variedad de hongos dematiáceos. Como en las otras micosis es más frecuente en varones y el tipo verrucoso está siempre asociado con antecedente de trauma⁶.

FORMAS CLÍNICAS DE LA PARACOCCIDIOMICOSIS

Se reconocen tres formas clínicas: Paracoccidioidomycosis infección, enfermedad y secuela.

PCM infección: Es un estado asintomático, detectado por pruebas cutáneas en individuos sanos que viven en áreas endémicas, con o sin cicatriz radiológica. La infección subclínica es muy frecuente en áreas endémicas⁸³. En Venezuela en una zona de alta endemicidad, donde Albornoz aisló el hongo varias veces del área de Paracotos, la población presentaba un índice elevado de sensibilidad a la prueba cutánea (hasta el 53%)⁴³.

La enfermedad pulmonar benigna sólo se ha reconocido con regularidad desde los 70's^{26,84,85}. En Brasil ha sido observada en inmigrantes europeos residentes en zonas endémicas.

PCM enfermedad: que incluye las formas aguda/subaguda y crónica.

La forma aguda o subaguda (tipo juvenil) moderada o grave es subdividida por Franco et al (1989)⁸⁶ en:

- Con infartación de los ganglios linfáticos superficiales.
- Con compromiso abdominal o del tracto digestivo.
- Con compromiso óseo

- Con otras manifestaciones clínicas

La forma aguda o subaguda representa entre el 3 a 5% de los casos, es una forma caracterizada por un curso rápido (semanas o meses) y un marcado compromiso del sistema monocítico-linfocitario (bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos). La inmunidad mediada por célula está severamente deprimida en estos pacientes, en su mayoría niños o adultos jóvenes. Contrariamente a lo habitual, las manifestaciones cutaneomucosas son infrecuentes y el compromiso pulmonar es poco manifiesto; sin embargo, el hallazgo del hongo en secreciones pulmonares es generalmente positivo. Los signos cardinales son las manifestaciones ganglionares y los trastornos digestivos.

La forma crónica (tipo adulto), se presenta con dos subtipos: unifocal o multifocal

Esta clasificación se refiere al compromiso de uno o más órganos o sistemas (pulmones, piel y mucosas, suprarrenales, sistema nervioso, etc.). Este grupo representa el 90% de los pacientes, afecta principalmente a adultos mayores de 30 años y con una larga evolución de la enfermedad (mayor de seis meses). En general el pulmón está comprometido en un 90% de los casos y como única localización en un 25%^{7,8,87}. Los síntomas respiratorios son inespecíficos: tos, expectoración, dificultad respiratoria. Las lesiones radiológicas son: imágenes nodulares, infiltrativas, fibróticas o cavitarias, bilaterales y preferentemente ubicadas en los campos medios e inferiores del pulmón, dejando libre los vértices. Puede coexistir con la tuberculosis en un 10% de los casos. Otra localización frecuente es la cutáneo mucosa. En las formas multifocales puede alterar las funciones de diversa glándulas u órganos, tales como las suprarrenales, tiroides, sistema nervioso central, manifestando síntomas específicos según la localización.

Generalmente la inmunidad humoral está conservada; el paciente exhibe una activación policlonal de los linfocitos B; la inmunidad mediada por células está deprimida en los casos graves, multifocales, y conservada en los leves o unifocales. Se demostró una marcada reducción en las células de Langerhans epidérmicas en estos pacientes lo que explicaría la deficiente depresión de la inmunidad celular⁸⁸.

Las formas residuales (secuelas) se manifiestan por los síntomas y signos relacionados con las secuelas cicatrizales fibrosas en los órganos primariamente afectados. Disnea, restricción cardiorrespiratoria, disfonía, microstomía, estenosis de tráquea y/o glotis o por las alteraciones funcionales de glándulas comprometidas, tales como las suprarrenales, tiroides, etc^{2,41,89}.

Paracoccidioidomycosis en huésped inmunocomprometido. Si bien no constituye una forma clínica reconocida, varios autores han llamado la atención sobre la reactivación de la PCM en transplantados renales bajo terapia inmunosupresora, en portadores de tumores sólidos tratados con quimioterapia, en aquellos con he-

patopatía etílica, y crece el riesgo de que aumente la cifra de enfermos de Paracoccidioidomicosis en pacientes VIH positivos^{2,41,90,91}.

OBJETIVOS:

1. Determinar las características clínicas (localización de la lesión, fase de la enfermedad) y epidemiológicas (edad, sexo, procedencia, ocupación) de la paracoccidioidomicosis y otras patologías afines (esporotricosis, cromomicosis, micetoma, histoplasmosis, criptococosis, síndrome verrucoso) en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas en un periodo de 10 años (1992-2002).
2. Determinar la frecuencia de ciertos factores de riesgo para PCM (antecedente de trauma, presencia de enfermedades concomitantes como TBC, HIV; alcoholismo, tabaquismo) en los pacientes con PCM.

MATERIALES Y METODOS:

Diseño: El estudio es observacional descriptivo con muestreo de corte transversal y temporalmente retrospectivo.

Población estudiada: Fueron incluidos en este estudio pacientes que consultaron en la cátedra de dermatología del Hospital de Clínicas en el periodo entre 1992 a 2002, y presentaron signos y síntomas de micosis profunda (paracoccidioidomicosis, esporotricosis, cromomicosis, micetoma, histoplasmosis, criptococosis, síndrome verrucoso).

Mediciones. Variables. Para el primer objetivo: Presencia de paracoccidioidomicosis diagnosticado por la visualización directa del hongo en extendidos o biopsia. **Para el segundo objetivo:** Presencia de otras patologías afines (esporotricosis, cromomicosis, micetoma, histoplasmosis, criptococosis, leishmaniasis) diagnosticado por la visualización directa del hongo en extendidos o biopsia. **Para el tercer y cuarto objetivos:** Características epidemiológicas (edad, sexo, procedencia, ocupación). Características clínicas (localización de la lesión, fase de la enfermedad, evolución). Factores de riesgo (antecedente de trauma, alcoholismo y el tabaco). Enfermedades concomitantes (TBC, HIV).

Instrumentos: Cuestionario, examen microscópico directo, cultivo, biopsia, serología.

RESULTADOS

En el periodo de 10 años que abarcó este estudio (1992-2002) consultaron en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas 25.240 pacientes. Ingresaron al estudio 155 pacientes con el diagnóstico clínico de micosis profunda, constituyendo el 0,6% del total de pacientes con problemas dermatológicos.

El número de casos de PCM por año osciló entre 1 a 9 y de las otras micosis entre 2 a 26. En el año 1999 consultaron el mayor número de pacientes con estas

patologías.

Distribución de la frecuencia de las micosis profundas.

De los 155 pacientes con el diagnóstico clínico de micosis profunda, 45 casos presentaron el diagnóstico micológico confirmatorio de paracoccidioidomicosis, siendo su frecuencia 28,6% de los pacientes con sospecha clínica de micosis profunda. La esporotricosis fue confirmada en 35 pacientes (24,0%), en 16 pacientes (11%) se comprobó cromomicosis, 6 casos (3,9%) de micetoma, 4 de histoplasmosis (2,6%), 1 de criptococosis (0,6%). Se observaron 38 casos con síndrome verrucoso, y en 7 pacientes de estos últimos se diagnosticó leishmaniasis (4,5%).

Diagnóstico confirmatorio de PCM. El diagnóstico confirmatorio de PCM fue por histopatología en 40 casos, extendido en 12, cultivo en 5 y serología en 1. En 30 pacientes el diagnóstico fue sólo por histopatología, en 5 histopatología + extendido, en 3 histopatología + cultivo + extendido, en 3 sólo extendido, en 1 caso cultivo + extendido y en 1 caso histopatología + extendido + serología.

Sexo. Los pacientes con PCM fueron en mayor número del sexo masculino (97,7%), en comparación al 79% (n=77) de los pacientes con otras patologías. El sexo constituyó un factor de riesgo para adquirir PCM (prueba de χ^2 , p=0,0001; OR= 18,43 IC 95%: 2,6-374,7)

Edad. La edad promedio de los pacientes con PCM fue de $47,9 \pm 11,2$ años (19-78 años), el 50% de ellos tenía edades entre 40-49 años, no observándose pacientes menores a 10 años. La distribución de la edad de los pacientes con otras micosis profundas fue más homogénea, siendo la edad promedio $45,1 \pm 21,5$, entre ellos 4 pacientes (3,6%) tenían edades menores a 10 años y 5 fueron mayores a 79 años (4,5%).

Ocupación. El 71,1% (n=27) de los pacientes con PCM era agricultor en comparación al 31,8% (n=35) de los pacientes con otras patologías (n=31,8).

PROCEDENCIA

El mayor número de los pacientes provenían de los departamentos de San Pedro (26,3%) y Paraguari (23,7%).

Evolución de la enfermedad. El promedio de evolución en meses en los pacientes con PCM fue de $14 \pm 23,3$ (1-120) y en los pacientes con otras micosis fue $69,7 \pm 101,7$ (0-600). El 32,4% de los pacientes con PCM presentaron 1-3 meses de evolución y 52,8% de los pacientes con otras micosis fue mayor a 12 meses.

Antecedente de trauma. Solo 10 pacientes con PCM y 13 con otras micosis profundas tuvieron datos sobre antecedente de trauma. Así, 5 (50%) de los primeros y 13 (100%) de los segundos refirieron haberlo tenido.

Localización de la lesión. La localización más frecuente de la lesión en los pacientes con PCM fue en la mucosa (75,5%), seguido de piel (68,3%) y pulmón (65,9%). En las otras micosis la localización fue preferentemente en piel (82,3%). Trece pacientes (29,5%) con

PCM presentaron lesiones conjuntamente en mucosa, piel y pulmón.

Localización de la lesión en piel. La localización más frecuente de la lesión en piel en pacientes con PCM fue en cara (82,8%), mientras que en las otras micosis fue en miembro inferior (66%). La lesión se presentó solo en cara en 19 pacientes con PCM y en 5 presentaron lesiones también en otros lugares (miembro inferior y cuello). Entre los pacientes con otras micosis 57 presentaron lesiones solo en miembro inferior y 16 solo en miembro superior.

Localización de la lesión en mucosa. En 33 pacientes con PCM la localización de la lesión fue en mucosa y en orden decreciente aquellas fueron encontradas en labio (45,5%), nariz (42,4) y paladar (36,4). Solo 8 pacientes con otras micosis profundas presentaron lesiones en mucosa y estas se localizaron en labio (62,5%) preferentemente.

Características de la lesión en piel. En pacientes con PCM las lesiones costrosas, ulcerosas y erosivas fueron las más frecuentes, presentándose en el 48,3%, 41,4% y 37,9%, respectivamente. Las lesiones verrucosas fueron más frecuentes en los pacientes con otras micosis, encontrándose en el 51,4% de ellos.

Característica de lesión en mucosa. La lesión moriforme fue la más frecuente en pacientes con PCM, de los 33 pacientes que presentaron lesión en mucosa, 20 (45,5%) tuvo este tipo de lesión. En los pacientes con otras micosis eritema y edema fueron las más frecuentes.

Enfermedades concomitantes y factores de riesgo. En 11 personas (25%) con PCM también se diagnosticó tuberculosis pulmonar; 9 (20,5%) eran fumadores y 4 (8,9%) alcohólicos.

Características clínicas y epidemiológicas de la esporotricosis. Fueron confirmados 37 pacientes con esporotricosis, siendo 24 (64,9%) del sexo masculino y 13 del femenino (35,1%). La edad promedio fue de 38,6 ± 20,3 años (4-86 años). Nueve de los 24 (42,3%) varones eran agricultores y 8 de las 13 mujeres (61,5%) eran amas de casa. La evolución en meses fue de 53,3 ± 131,3 (<1-600). El 100% (n= 37) de los pacientes presentó la lesión sólo en piel. Las lesiones en piel fueron en el 47% (17/34) en miembro inferior y 41,2% (14/34) en miembro superior. Los tipos de lesiones más frecuentes fueron la ulcerosa (51,5%), costrosa (38%) y papulosa (29%).

Características clínicas y epidemiológicas de la cromomicosis. Se identificaron 17 pacientes con cromomicosis, siendo 15 (88,2%) del sexo masculino y 2 del femenino (11,8%). La edad promedio fue de 66,3 ± 18,4 años (21-88 años). De los 15 varones 8 (53,3%) eran agricultores. La evolución en meses fue de 143,4 ± 111,4 (3-420). El 100% (n= 17) de los pacientes presentó la lesión sólo en piel. La localización de la lesión fue preferentemente en miembro inferior (n=13). El tipo de lesión más frecuente fue la verrucosa (88,2%).

Características clínicas y epidemiológicas de la histoplasmosis. Se identificaron 4 pacientes con histoplasmosis, siendo 2 (50%) del sexo masculino y 2 del femenino (50%). La edad promedio fue de 40,5 ± 21,3 años (26-53 años). Las dos mujeres eran amas de casa.

La evolución en meses fue de 8,7 ± 13,3 (1-24). El 75% (n= 3) de los pacientes presentó la lesión en piel y 2 (25%) en pulmón. El 100% de la localización de la lesión fue en cara. Los tipos de lesiones fueron papulosas (n=4), papulocostrosas (n=2) en piel y en 1 paciente que presentó localización en mucosa tuvo edema de labios y afectación nasal.

Características clínicas y epidemiológicas de la micetoma. Se identificaron 6 pacientes con micetoma, siendo 3 (50%) del sexo masculino y 3 del femenino (50%). La edad promedio fue de 50,8 ± 17,5 años (23-67 años). Los 3 varones eran agricultores, de las 3 mujeres, 2 eran amas de casa y una agricultora. La evolución en meses fue de 52,0 ± 70,6 (8-156). El 100% (n= 6) de los pacientes presentó la lesión en piel, de estos, 5 sólo en piel y 1 también en mucosa y 1 aparte de piel y mucosa en hueso, 5 presentaron en miembro inferior y 1 en cara y. La lesión en mucosa fue en 1 en labio, paladar, encías con pérdida de piezas dentarias. Los tipos de lesiones fueron placas verrucosas, gomasas y fistulas, y un paciente presentó elefantiasis mas ulcera.

Características clínicas y epidemiológicas del síndrome verrucoso. Se identificaron 38 pacientes con síndrome verrucoso, siendo 24 (80%) del sexo masculino y 6 del femenino (20%). La edad promedio fue de 45,2 ± 20,6 años (9-86 años). De los 24 varones 13 (54,2%) eran agricultores. La evolución en meses fue de 66,9 ± 67,3 (2-240). El 100% (n= 30) de los pacientes presentó la lesión en piel, 29 sólo en piel y 1 en piel y mucosa. La localización de la lesión fue preferentemente en miembro inferior (n=22). Los tipos de lesiones más frecuentes fueron la verrucosa (83,3%).

DISCUSIÓN

El Paraguay, al igual que los países vecinos, presenta condiciones climáticas que favorecen la transmisión de algunas de las micosis sistémicas y subcutáneas. La incidencia mundial de la PCM es relativamente baja oscilando entre 0,1-0,9%. En Paraguay se cuentan con varios datos epidemiológicos de la PCM de estudios realizados en los principales centros hospitalarios. Así, en 1969, Canese y Da Silva³⁵ reportaron 84 casos de PCM que provenían de todo el territorio de la Región Oriental y que habían consultado en uno de los siguientes cinco centros: Hospital de Clínicas, Instituto de Medicina Tropical, Sanatorio Juan Max Boettner, Cátedra de Microbiología de la FCM e Instituto de Anatomía Patológica. Entre 1935 a 1965, Ramírez Boettner³⁶ encontró 50 casos, Ortiz Valiente³⁷ reportó 50 casos desde 1958 a 1996 en la Cátedra de Semiología Médica del Hospital de Clínicas. Rolón⁵⁰ (1976) observó que la mayoría de los 100 pacientes estudiados provenían de las regiones más frescas (temperaturas promedio 22 a 24°C) y húmedas (1300 a 1500 mm de precipitación promedio) del sudeste. Prácticamente no había casos provenientes de las partes cálidas y secas del noroeste del país. En las zonas endémicas, el índice de casos fue de 3,54 por 100.000 varones entre 50-54 años, que fue

el grupo de mayor riesgo. Recientemente Estigarribia³⁸ describió 76 casos de la Cátedra de Neumonología en el periodo 1980 al 2000.

En el presente estudio se caracterizó clínica y epidemiológicamente los casos de micosis profunda en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas entre 1992 a 2002. La cátedra atiende en promedio a 2500 pacientes por año y en 10 años que abarcó el estudio consultaron 25540 pacientes con problemas dermatológicos. De estos, 154 pacientes cumplieron con los criterios clínicos de micosis profunda arrojando una frecuencia de 0,6%. Debemos señalar que una de las limitaciones del estudio fue la recuperación de las fichas clínicas, mostrando una gran deficiencia en el llenado de los datos que muestra un problema de archivo de nuestra Cátedra.

La PCM fue la micosis profunda más frecuente en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas representando el 28% de ellas. La frecuencia de PCM del total de pacientes que consultaron fue de 0,18% mucho menor a la reportada por Marquez et al (1998)³², en el Departamento de Dermatología de Botucatu, San Pablo, Brasil, donde encontraron una frecuencia de 0,9%. Rivelli de Oddone et al (2001)⁶⁵, encontraron una frecuencia de 0,26% de PCM en 9433 pacientes que consultaron en el Hospital Nacional de Paraguay. En dicho estudio, de 48 pacientes con sospecha de micosis profunda se confirmaron PCM en 25, arrojando una frecuencia relativa de 52%, mucho más alta que nuestra serie. Esto se deba probablemente a la localización de dicho hospital, más accesible a los pacientes del interior del país.

En nuestra serie la esporotricosis fue la segunda micosis profunda más frecuente (21,4%), arrojando una frecuencia de 0,14% de los pacientes que consultaron en la Cátedra. Esta cifra es comparable al trabajo de Marques et al (1997)³² en Brasil donde reportaron una frecuencia de 0,18% de los pacientes que consultaron en la Cátedra de Dermatología de Botucatu y en el Hospital Nacional fue de 0,1% (n=10)⁶⁵.

En menor proporción se encontraron la cromomicosis 11%, micetoma 3,8%, histoplasmosis (2,6%), criptococosis (0,6%) de los 154 pacientes con micosis profundas. La frecuencia de estas micosis en la Cátedra fueron respectivamente: 0,07% (n=17); 0,02% (n=6); 0,016% (n=4); 0,004% (n=1). En el Hospital Nacional las frecuencias de estas micosis entre 1990 a 2000 fueron de 10 casos de cromomicosis (0,1%) y 2 micetomas (0,02%)⁶⁵.

La PCM afecta más frecuentemente a individuos del sexo masculino^{32,65}. De igual manera, la mayoría (98%) de los pacientes con PCM en este estudio era del sexo masculino a diferencia de los pacientes con otras micosis tomadas en general que fue alrededor del 70%. Cuando consideramos a las micosis por separado comprobamos que los pacientes con esporotricosis y cromomicosis también fueron en mayor proporción del sexo masculino que el femenino (68% y 88%, respectivamente).

La edad de los pacientes con PCM estuvo en el 50% de los casos en la franja etaria 40-49 años, comparable

al estudio de Marquez et al (1998)³² quienes encontraron la frecuencia más alta en pacientes entre 30 a 50 años, sobretodo los pacientes masculinos. Cuando enfocaron su atención a las mujeres, encontraron que la mayoría eran menores de 30 años y el doble a los varones cuando eran menores de 10 años. Los autores enfatizaron que sus datos apoyan la evidencia indirecta de que la maduración estrogénica podría proteger a las mujeres de la enfermedad como fuera mostrado por estudios laboratoriales^{22,150}. En nuestro estudio no se observaron pacientes menores a 10 años y se tuvo un solo caso del sexo femenino. Los pacientes con otras micosis presentaron una distribución más homogénea de la edad y menor proporción de ellos (70%) eran varones.

La gran cantidad de agricultores en esta serie (71,1%) sugiere que existe una conexión entre profesión y PCM, como fuera reportado por otros trabajos. En la mayoría de los trabajos encontrados en la literatura se encuentra que la enfermedad ocurre predominantemente en aquellos trabajadores manuales que están en contacto con vegetales. La infección se adquiere principalmente por inhalación y se localiza en el aparato respiratorio, pudiendo de allí diseminarse a mucosa bucofaríngea, ganglios linfáticos, piel, huesos o vísceras¹⁵¹. Tampoco se puede descartar la vía directa, traumática o accidental; así Giménez (1994)¹⁵² reporta dos casos con lesiones perianales, producto de la higiene con plantas después de defecar, en quienes no se pudieron detectar ningún signo clínico ni radiológico de lesiones pulmonares o viscerales. Algunos científicos se oponen a esta hipótesis sosteniendo que en un paciente con fungemia, los microtraumatismos favorecen las diversas localizaciones clínicas^{41,86,89}. En nuestra serie se tuvo muy poca información sobre los antecedentes de traumatismos en los pacientes, solo en 10 casos fueron registrados y de estos 5 refirieron haberlo tenido. De igual manera se obtuvo poca información en los pacientes con otras patologías, 13 de los 13 registrados presentaron antecedente de microtraumatismo.

La localización más frecuente de las lesiones en pacientes con PCM en este trabajo fue en mucosa (75,5%), seguido de piel (68,3%) y pulmón (65,9%). A pesar de que la Cátedra es de Dermatología, una de las causas de consulta más frecuente fue por problemas pulmonares, esto se debe probablemente a que los pacientes fueron remitidos de la Cátedra de Neumonología. En la serie reportada por Marquez et al, (1998)³¹ la causa principal de consulta fueron lesiones de piel o mucosa (77,4%), y por problemas pulmonares fueron sólo 6,3%, ellos concluyeron que probablemente esto se debía a uno de dos posibilidades, sesgo en origen de los datos o al silencio relativo de la PCM pulmonar. Pero en el mismo estudio Marquez et al (1998)³¹ comprobaron que había compromiso pulmonar en el 80% de los pacientes, aún superior a nuestra serie. La alta incidencia de lesión pulmonar observada en nuestra serie debe llamar nuestra atención para que esta enfermedad sea considerada como una posibilidad en todo enfermo que sea portador de una enfermedad subaguda o

crónica. Además debe tenerse en cuenta que alrededor del 20% de los pacientes con PCM cursan con TBC como fuera señalada por varios trabajos^{2,18}.

En las otras micosis la localización fue preferentemente en piel (82,3%) y en este grupo el 29,5% de los pacientes presentaron lesiones conjuntamente en mucosa, piel y pulmón. Cuando la localización de la PCM es en piel sin compromiso pulmonar se debe considerar las otras micosis para el diagnóstico diferencial.

Las manifestaciones clínicas de la PCM varían según la edad, de modo que en niños y adolescentes presenta un curso agudo y severo, afectando a ganglios linfáticos y otros órganos del sistema macrofágico monocítico, mientras que en adultos mayores de 30 años sigue un curso más bien crónico, afectando piel, las mucosas y otros órganos⁶⁸. La forma clínica multifocal crónica de la PCM fue la más frecuente en nuestra serie, el tiempo de evolución fue en casi el 50% más de 6 meses. En este estudio sólo se tuvo un paciente agudo juvenil.

En 33 pacientes con PCM la localización de la lesión fue en mucosa y en orden decreciente aquellas fueron encontradas en labio (45,5%), nariz (42,4) y paladar (36,4). La lesión moriforme fue la más frecuente en pacientes con PCM, de los 33 pacientes que presentaron lesión en mucosa, 20 (45,5%) tuvo esta característica. La estomatitis ulcerativa moriforme observada en labios, encías y paladar es característica de la PCM^{31,32}. Solo 8 pacientes con otras micosis profundas presentaron lesiones en mucosa y estas se localizaron en labio (62,5%) preferentemente, siendo eritema y edema los tipos de lesiones predominantemente.

En piel la localización más frecuente de la lesión en pacientes con PCM fue en cara (82,8%), mientras que en las otras micosis fue en miembro inferior (66%). La morfología de las lesiones cutáneas es el resultado de la respuesta inmune del tejido a la presencia del *P. brasiliensis*. Estas respuestas, con los componentes dérmicos y epidérmicos, establecen una interacción dinámica entre huésped-parásito resultando diferentes tipos de lesiones en los diferentes pacientes o incluso cambios en el aspecto de una lesión en particular a medida que pasa el tiempo³¹. Las lesiones cutáneas pueden originarse de lesiones contiguas, de la diseminación del hongo en la sangre o más raramente de la inoculación directa de *P. brasiliensis* en la piel^{153,154}.

En pacientes con PCM en piel las lesiones costrosas, ulcerosas y erosivas fueron las más frecuentes, presentándose en el 48,3%, 41,4% y 37,9%, respectivamente. Las lesiones verrucosas fueron más frecuentes en los pacientes con otras micosis, encontrándose en el 51,4% de ellos.

El tratamiento de la PCM es prolongado, iniciándose con una fase de ataque y otra de mantenimiento. El cambio debe ser guiado predominantemente por una mejora clínica, con la desaparición de los signos clínicos y evidencias radiológicas de mejoramiento pero la normalización de la eritrosedimentación, mucoproteínas y la también la disminución de la respuesta humoral debe ser considerada.

Todo puede completarse aproximadamente en 3 meses de continuo tratamiento de ataque. Aparte de las drogas para el mejoramiento de las condiciones generales, las drogas para el tratamiento de PCM son las sulfonamidas, los derivados de los azoles y la anfotericina B. En nuestra serie hubo un altísimo porcentaje de abandono de los pacientes. Una vez que se les planteó el esquema terapéutico en su mayoría itraconazol los pacientes no volvieron. Solo en tres pacientes que recibió ketoconazol se tuvo registro de la mejoría de los síntomas dermatológicos después de 3 a 5 meses de tratamiento.

CONCLUSIONES

La frecuencia de micosis profunda (PCM, esporotricosis, cromomicosis, micetoma, histoplasmosis, criptococosis, incluyendo el síndrome verrucoso) fue de 0,6%, siendo la más frecuente fue la PCM, con una incidencia de 0,18%, seguida de esporotricosis (0,14%), cromomicosis (0,07%), micetoma (0,02%) histoplasmosis (0,016%); criptococosis (0,004%).

El sexo masculino es el más afectado, agricultores y en la edad media de la vida.

La mucosa fue la más frecuentemente afectada en los pacientes con PCM (75,5%), seguido de piel (68,3%) y pulmón (65,9%). En las otras micosis la localización fue preferentemente en piel (82,3%). En el 29,5% de los pacientes con PCM las lesiones se presentaron conjuntamente en mucosa, piel y pulmón. El 100% de los pacientes con esporotricosis, cromomicosis y micetoma presentaron lesión en piel. El 75% de los que presentaron histoplasmosis lo tuvieron en piel. Cuando el diagnóstico de PCM ha sido confirmado es obligatorio investigar compromiso pulmonar por la alta asociación. En este estudio el pedido de estudio pulmonar fue rutinario pero no fue posible su evaluación por abandono del paciente.

En los pacientes con PCM las lesiones en piel fueron en su mayoría del tipo costroso (48,3%), ulceroso (41,4%) y erosivos (37,9%) y en los pacientes con las otras patologías estos tipos de lesión fueron menos frecuentes costroso (29,1%), ulceroso (27,2%) y erosivos (10,7%).

La lesión tipo moriforme en mucosa fue la más característica en los pacientes con PCM, presentándose en el 45,5% de ellos. Dicha lesión es patognomónica de la PCM. En los pacientes con otras micosis fueron eritema y edema, ambas en el 50% de los casos y ulcerada en el 25%.

Es relativamente frecuente la asociación entre la PCM, TBC, tabaquismo y etilismo. Estos factores favorecen a un desequilibrio inmunológico y a la re-aparición de la PCM dormida.

Las micosis profundas constituyen un grave problema social en Paraguay porque afectan principalmente a varones agricultores en la plenitud de su vida.

El alto porcentaje de abandono en esta serie refleja la escasa cultura y la pobreza de la población afectada, factores que retrasan el diagnóstico y el tratamiento adecuado de estas patologías volviéndolas crónicas.

El tratamiento de estas patologías es prolongado y cos-

toso, pues deben hacerse controles clínicos y laboratoriales periódicos y en general los pacientes tienen dificultad de acceder a los servicios de salud. Consideramos que el tratamiento de estas patologías debe ser subvencionado por el

gobierno, así como se está haciendo con la leishmaniasis, lepra, tuberculosis, etc.

BIBLIOGRAFIA

- Willard Rippon J. *Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. Editor Wonsiewicz WB, Saunders Company 1988.
- Negrón R. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis, Lutz's mycosis). *Int J Dermatol* 1993; 32:847-885.
- Rippon JW. *Medical mycology*. Philadelphia: WB Saunders; 1982.
- Lacaz CS, Porto E, Costa Martins JE. *Micología médica. Hongos, actinomycetos e algas de interesse medico*. Buenos Aires: Savier ed. Médica Panamericana, 1984.
- Greer DL, Restrepo A. La epidemiología de la paracoccidioidomycosis. *Bol Oficina Sanit Panam* 1977; 83:428-445.
- Sampaio SAP. *Micosis profundas* Editores Sampaio-Rivitti. *Dermatología*. 2da edición, San Paulo, Artes Medicas Ltda 2000 Cap 43: 535-561.
- Londero AT, Ramos CD. Paracoccidioidomycosis 1980. Estudio clínico e micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. *J Pneumol* 1990; 16(3):120-32.
- Gimenez MF. Consideraciones epidemiológicas de la paracoccidioidomycosis en un área endémica del nordeste argentino. Tesis doctorado en Medicina. Universidad de Buenos Aires, Argentina, 1986.
- Díaz E y Aponte L. Esporotricosis Periungueal. *Bol Inf Las Micosis en Venezuela (Valencia)*, 1986; 2(6).
- Díaz E. Esporotricosis. *Bol Inf Las Micosis en Venezuela (Cumaná)*, 1990; 6(18): 21-24.
- Levalle P. Sporotrichosis. In: Development and current status of medical mycology in Mexico (Spanish). *Syntax Symposium* 1980; 115-38.
- Agudelo SP, Restrepo S, Vélez ID. Cutaneous New World leishmaniasis-sporotrichosis coinfection: Report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(5):1002-4.
- Kubba R, El-Hassan A, Path FRC, Al-Gindan Y, Omer AHS, Kutty MK et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I. Subcutaneous nodules. *Int J Dermatol* 1987; 27:702-6.
- Gaafar A, Fadl A, El Kadaro A, El Hassan M, Kemp M, Ismail A, et al. Sporotrichoid cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* of different zymodemes in the Sudan and Saudi Arabia: a comparative study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88:552-4.
- Restrepo A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *J Med Vet Mycol* 1985; 23:323-334.
- Borelli D. Prevalence of systemic mycoses in Latin America. In *International Symposium on Mycoses (85)*. PAHO Scientific Publications N° 205 Washington DC, World Health Organization 1970; 28-38.
- Marques SA, Franco MF, Mendes RP. Aspectos epidemiológicos da paracoccidioidomycose na área endêmica de Botucatu (Sao Paulo-Brasil). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*; 1983;25(7):87-92.
- Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouer SA, Papiordanou 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(3):390-4.
- Gonçalves AJR, Somogy LA, Braga MP, Pedrosa MC, Carvalho FG, Vieira ARM, Silva MISP, Matos HJ. Paracoccidioidomycose (blastomycose sul-americana). Experiencia de um hospital geral. *Arq Bras Med* 1984; 58:237-243.
- Londero AT, Ramos CD. Paracoccidioidomycosis. A clinical and mycologic study of forty-one cases observed in Santa-Maria, RS, Brazil. *Am J Med* 1972; 52: 771-775.
- Mota CCS, 1996. Contribuição ao estudo da epidemiologia da blastomycose sul americana no Paraná. *An Fac Med Univ FedParaná* 9-10: 53-92.
- Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium to yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of female paracoccidioidomycosis. *Infect Immun* 1984; 46:346-353.
- Salazar ME, Restrepo A, Stevens DA. Inhibition by estrogens of conidium-to-yeast conversion in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Infect Immun* 1988; 56:711-13.
- Albornoz, M. Comentarios a la casuística de las micosis en el lapso 1988-1989. *Bol. Inf. Las Micosis en Venezuela* 1990; 16: 2-6.
- Restrepo-Moreno A, Greer DR: Paracoccidioidomycosis. In *Occupational Mycosis*. Edited by Di Salvo AF. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983:43-64.
- Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidioidomycosis: recently proposed classification of its clinical forms. *Rev Soc Bras Med Trop* 1987; 20:129-132.
- Castro RM, Del Negro G. Particularidades clínicas da paracoccidioidomycose na criança. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1976; 31:194-198.
- Mendes RP. The gamut of clinical manifestations. Franco, M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, eds. *Paracoccidioidomycosis*, Boca Raton, FL: CRC Press, Inc, 1994; 233-259.
- Londero AT, Melo Ivanir S. Paracoccidioidomycosis in childhood. A critical review. *Mycopathologia* 1983;

- 82(1):49-55.
30. Robledo MA, Arango M, Restrepo A. Polimorfismo de las lesiones cutáneas en la paracoccidioidomycosis. *Rev Arg Micol* 1992; 15(1):66.
 31. Marques SA. Cutaneous lesions. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton: CRC Press, 1994: chap 17.
 32. Marques SA, Dillon NL, Camargo RMP, Habermann MC, Lastoria JC, Barraviera SRCS, Bretan O, Marques MEA. Paracoccidio-domycosis: survey and clinical aspects from the Department of Dermatology of the School of Medicine of Botucatu (Sao Paulo-Brazil). *An bras Dermatol* 1998; 73(5):411-417.
 33. Camargo ZP, Unterkircher C, Campoy SP, Travassos LR. Production of *Paracoccidioides brasiliensis* exoantigens for immunodiffusion tests. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2147-2151.
 34. Martinez R, Moya MJ. The relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism. *Rev Saúde Pública* 1992; 26:12-16.
 35. Canese A, Ortiz de Da Silva D. Micosis en el Paraguay. *Rev Parag Microbiol*. 1969; 4(1):16-21.
 36. Ramirez Boettner C. Paracoccidioidomycosis. En: *Enfermedades infecciosas y tropicales*. EFACIM. Asunción, Paraguay, 1987; 1ra Edición: 625-635.
 37. Ortiz Valiente. Paracoccidioidomycosis. Monografía. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, 1977.
 38. Estigarribia LC. Paracoccidioidomycosis. Comunicación personal. Asunción, Julio 2001.
 39. Lacaz CS. Historical evolution of the knowledge on paracoccidioidomycosis and its etiologic agent, *Paracoccidioides brasiliensis*. In: *Paracoccidioidomycosis*. Edited by Franco M, Lacaz CS, Moreno A, Del Negro G. Boca Raton, FL: SRC Press; 1994; 1-11.
 40. Martinez R. Blastomycosis Sul-Americana (Paracoccidioidomycosis). In *Tratado de Infectología*. Edited by Veronesi. Sao Paulo, SP: Atheneu; 1997:1081-1111.
 41. Brummer E, Castaneda E y Restrepo A. Paracoccidioidomycosis an update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:89-117.
 42. Wanke B. Micosis profundas. In *Doenças Infecciosas: Conduta Diagnostica e Terapeutica*. Edited by Schechter M, Marangoni DV. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 1994:210-216.
 43. Albornoz MB: Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouraudia* 1971, 9:248-53.
 44. Silva-Vergara ML, Martinez R, Chadu A, Madeira M, Freitas-Silva G, Leite Maffei CM. Isolation of a *Paracoccidioides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibia, State of Minas Gerais, Brazil. *Med Mycol* 1998, 36:37-42.
 45. Silva-Vergara ML, Chadu JB, Malta MHB, Martinez R: Isolamento de *Paracoccidioides brasiliensis* em tatus de Ibia-Estado de Minas Gerais, Brasil. In *Proceedings of the II Congresso Brasileiro de Micologia*. Rio de Janeiro, Brasil. 1998:177.
 46. Kawayama T, Sawa A, Sueyasu Y, Arikawa K, Shiraiashi T, Ichikawa Y, et al. Chronic pulmonary Paracoccidioidomycosis in Japanese adult. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996, 34:911-915.
 47. Ajello L, Polonelli L: Imported paracoccidioidomycosis: a public health problem in non-endemic areas. *Eur J Epidemiol* 1985, 1:160-165.
 48. Manns BJ, Baylis BW, Urbanski SJ, Gibb AP, Rabin HR. Paracoccidioidomycosis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996, 23:1026-1032.
 49. Rizon CFC, Severo LC, Porto NS: Paracoccidioidomycose. Estudo de 82 casos observados em Porto Alegre, RS. *Rev AMRIGS* 1980, 24:15-17.
 50. Rolón PA. Paracoccidioidomycosis-epidemiologia en la republica del Paraguay centro de sur América. *Mycopathologia* 1976; 59:67-68.
 51. Padilha-Gonzalvez A. Paracoccidioidomycose. Actualidade clasificao. *An Bras Dermatologia* 1985; 271-280. 51. Boggino J. Dermatitis verrucosa blastomycótica (primera observación paraguaya). *Rev San Mil (Paraguay)* 1935; 7:31-41.
 52. Tuber R, El Ibralum R, Godoy E, De Britos. Pathology of the human pulmonary Paracoccidioidomycosis with arteritis. *Mycopathologia* 1985; 92:179-188.
 53. Boggino J. Dermatitis verrucosa blastomycótica (primera observación paraguaya). *Rev San Mil (Paraguay)* 1935; 7:31-41.
 54. Gatti C, Boggino J, e Irala Ferreira, C. Un nuevo caso de granuloma coccidiomico. *Boletin Sociedad Medica Cirugia Paraguay* 1944; 2(2): 32-40.
 55. Boggino J, Insaurralde C, Prieto R. Tercer caso nacional de granuloma paracoccidioidomycosis. *Anales Facultad de Ciencias Médicas (Paraguay)* 1948; 6(11):21-29.
 56. Chirife A. Sobre un nuevo caso de enfermedad de Almeida. *Revista Médica Paraguaya* 1942; 3(9-10):21-26.
 57. Chirife A. La paracoccidioidomycosis en el Paraguay. *Anales Facultad de Medicina* 1944; 4(19):14-65.
 58. Gonzalez G, Boggino J. Para la casuística de las formas meningoencefálicas de la enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida. *Anales Facultad de Ciencias Médicas (Paraguay)* 1944; 4(19):66-78.
 59. Castillo C, Ramirez Boettner CM. Sobre tres casos de blastomycosis sudamericana. *Anales Facultad de Ciencias Médicas (Paraguay)* 1950; 8(25):33-43.
 60. Ayala HA, Boggino J, Mercado M. Un caso de Paracoccidioidomycosis conjuntival. En: 4º Congreso de Oftalmología Sudamericana, Montevideo, abril, 1957.
 61. Caballero E. Tuberculosis y paracoccidioidomycosis en nuestro país. Asunción, Paraguay, Facultad de Ciencias Médicas 1959 (tesis).
 62. Maas LC. Aspectos clínicos de las micosis en el Paraguay. Asunción, USAID 1964.
 63. Canese A, Da Silva D, Martinez I. Hongos aislados de la Catedra de Microbiología durante el año 1970. *Revista Paraguaya Microb* 1979; 6(1):44-46.
 64. Da Silva D. Paracoccidioidomycosis: Aporte a la casuística nacional. *Anales Facultad de Ciencias Médicas* 1982; 14(1-2):159-166.
 65. Rivelli Oddone V, Aldama A, Correa J, Mendoza de Sanchez G. Paracoccidioidomycosis: Diagnostico de la situacion en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional, Paraguay. *Rev Parag Microb* 2001; 31(1):64-69.
 66. Goldani LZ, Monteiro MC, Donadi EA, Martinez R, Voltarelli JC. HLA antigens in Brazilian patients with paracoccidioidomycosis. *Micopathol* 1991; 114:89-91.
 67. Blotta MHSL, Altemani AM, Amaral E, Silva LJ, Camargo

- ZP. Placental involvement in Paracoccidioidomycosis. *J Med Vet Mycol* 1993; 31:249-257.
68. Tocino Diaz A, Fernández J, Alencar Marqués S, Ometto H. Paracoccidioidomycosis. *Piel* 1999; 17(7):349-358.
 69. McEwen JG, Bedoya V, Patino MM, Salazar ME, Restrepo A. Experimental murine paracoccidioidomycosis induced by the inhalation of conidia. *J Med Vet Mycol* 1987; 25:165-75.
 70. Cadavid D, Restrepo A. Factors associated with *Paracoccidioides brasiliensis* infection among permanent residents of the three endemic areas in Colombia. *Epidemiol Infect* 1993, 111:121-3314.
 71. Naiff RD, Ferreira LCL, Barrett TV, Naif MF, Arias JR: Paracoccidioidomycose enzootica em tatus (*Dasybus novemcinctus*) no Estado do Para. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1986, 28:19-27.
 72. Bagagli E, Sana A, Coelho KI, Alquati S, Miyaji M, Camargo ZP, et al. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasybus novemcinctus*) captured in an endemic area of paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* 1998, 58:505-12.
 73. Macedo RL, Lazera M, Trilles L, Reis RS, Bulcao AS, Silva Jr NJ, et al. Infecção natural de tatus por *Paracoccidioides brasiliensis* em serra da mesa, Minasçu, Goiás: estudo preliminar. In Proceedings of the II Congresso Brasileiro de Micologia. Rio de Janeiro, Brasil. 1998:182.
 74. Ramos CD, Londero AT, Gal MCL. Pulmonary paracoccidioidomycosis in a nine year old girl. *Mycopathologia* 1981, 74:15-18.
 75. Severo LC, Geyer GR, Londero AT, Porto NS, Rizzon CFC: The primary pulmonary lymph node complex in paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 1979, 67:115-118.
 76. Bernard G, Orii NM, Marquez HH, Mendonca M, Aquino MZ, Campeas ARE, et al: Severe acute paracoccidioidomycosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13:510-515.
 77. Pedro RJ, Aoki FH, Branchini ML, Lima JL, Abreu WB, Dias MB. Paracoccidioidomycosis and HIV infection. *Int Conf AIDS* 1989, 5:237.
 78. de Lima MA, Silva Vergara ML, Demashki S, dos Santos JA. Paracoccidioidomycosis in a patient with immunodeficiency virus infection. A necropsy case. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995, 28:279-284.
 79. Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. *Clin Infect Dis* 1995, 21:1275-1281.
 80. Mendes RP, de Franco MF. Paracoccidioidomycose pulmonar. In *Pneumologia-Atualização e Reciclagem. Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia, vol II. Atheneu: Sao Paulo. 1998; 271-284.*
 81. Wanke B, Bethlem EP, Capone D, Lazera M, Rego AJP, Monteiro PCF, Bethlem N: Micoses pulmonares, In *Pneumologia, edn 4. Edited by Bethlem N. Sao Paulo, SP: Atheneu; 1995:449-477.*
 82. Londero AT. The lung in paracoccidioidomycosis. In *Proceedings of the first Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis. Medellin, Colombia. 1971;109.*
 83. Fava-Netto C. Immunologia do Paracoccidioidomycose. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1976 18:42-53.
 84. Melo IS, Londero AT. Spontaneous resolving pulmonary lesions in paracoccidioidomycosis. Case report. *Mycopathol* 1983; 82:57-59.
 85. Restrepo A, Robledo M, Giraudo R, Hernandez H, Sierra F et al. The gamut of paracoccidioidomycosis. *Am J Med* 1976; 61:33-42.
 86. Franco M, Mendes M, Moscardi-Bacchi M et al. Paracoccidioidomycosis. *Bailliere's Clin Trop Commun Dis* 1989; 4:185-220.
 87. Londero AT, Ramos CD, Lopes JO. Progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. A study of 34 cases observed in Rio Grande do Sul (Brazil). *Mycopathologia* 1978, 63:53-56.
 88. Gimenez MF, Tausk F, Gimenez MM y Gigli I. Langerhan's cells in Paracoccidioidomycosis. *Arch Dermatol* 1987; 123:479-481.
 89. Cortes A. Paracoccidioidomycosis and lobomycosis. En Emis J (ed). *Dermatology. JB Lippincott Co Philadelphia, USA* 1992; 3:1-19.
 90. Bakos L, Kronfel M, Hampe S et al. Disseminated paracoccidioidomycosis with skin lesions in a patient with immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:854-855.
 91. Hadad D, Pires M, Petry T et al. *Paracoccidioides brasiliensis* isolado por medio de hemocultura em un paciente portador de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992; 34:565-567.
 92. Londero AT. Paracoccidioidomycose. Patogenia, formas clinicas, manifestacoes pulmonares e diagnostico. *J Pneumol* 1986, 12:41-60.
 93. Martins S, Gerhardt Filho G, Monteiro DJ. Aspectos clinicos e radiologicos da paracoccidioidomycose. *JBM* 1984, 46:71-79.
 94. Londero AT, Severo LC. The gamut of progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 1981, 75:65-74.
 95. Azevedo JF, Lisboa CSG. Paracoccidioidomycose. Estudo de 106 casos. *J Pneumol* 1980; 6:30-33.
 96. Capone D, Tarantino AB. Micoses Sistemicas. *Pulmao RJ* 1996, 5:81-87.
 97. Andrade EM, Santanna CC, Dettoni VV, Coutinho ZP. Contribuição ao estudo das formas de inicio da paracoccidioidomycose pulmonar. *Arq Bras Med* 1987; 61:309-312.
 98. Londero AT. O pulmao na paracoccidioidomycose. *J Pneumol* 1977, 3:42-47.
 99. Londero AT: The luna in paracoccidioidomycosis. In *Proceedings of the first Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis. Medellin, Colombia 1971:109.*
 100. Valle ACF, Guimaraes RR, Lopes DJ, Capone D. Aspectos radiologicos toracicos na paracoccidioidomycose. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992, 34:107-115.
 101. Bardy C. Sinais radiologicos pulmonares da Blastomycose Sul-americana. *JBM* 1962; 6:484-88.
 102. Stappaerts I, Borges J, Ebo D, Vanden Broecke E, Stevens WJ, Vermeire P. c-ANCA positivity in a Belgian patient with pulmonary paracoccidiomycosis. *Eur Respir J* 1997; 10:2419-2422.
 103. Mendes RP, Morceli J, Souza LR. Tomographic evaluation of the pulmonary involvement of patients with active paracoccidioidomycosis (PCM). *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29(suppl 1):113.
 104. Kaplan W. Diagnosis of systemic mycosis. *Contr*

- Microbiol Immunol 1977; 3:20-30.
105. Cruz MFF. A importancia das tecnicas de imunoprecipitacao na triagem e no diagnostico da paracoccidioidomicose, histoplasmosis e aspergilose. Estudo em populacao do Rio de Janeiro [thesis]. Fundacao Instituto Oswaldo Cruz-FIO-CRUZ: Rio de Janeiro. 1984.
 106. Mendes Giannini M, Bueno J, Shikanai-Yasuda M et al. Antibody response to the 43 Kda glycoprotein of *Paracoccidioides brasiliensis* as a marker for the evaluation of patients under treatment. Am J Trop Med Hyg 1990; 43:200-206.
 107. Del Negro G, Garcia N, Rodriguez E y cols. The sensitivity, specificity and efficiency values of some serological tests used in the diagnosis of Paracoccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1991; 33:227-280.
 108. Puccia R, Travassos LR. 43-kDa glycoprotein from *Paracoccidioides brasiliensis*: immunochemical reactions with sera from patients with paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, or Jorge Lobo's disease. J Clin Microbiol 1991; 29:1610-1615.
 109. Gomez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Ortiz B, Robledo MA, Hay RJ, et al: Use of monoclonal antibodies in diagnosis of paracoccidioidomycosis: new strategies for detection of circulating antigens. J Clin Microbiol 1997, 35:3278-3283.
 110. Salina MA, Shikanai Yasuda MA, Mendes RP, Barraviera B, Mendes Giannini MJ: Detection of circulating *Paracoccidioides brasiliensis* antigens in urine of paracoccidioidomycosis patients before and during treatment. J Clin Microbiol 1998, 36:1723-1728.
 111. Goldani LZ, Sugar AM. Short report: use of the polymerase chain reaction to detect *Paracoccidioides brasiliensis* in murine paracoccidioidomycosis. Am J Trop Med Hyg 1998; 58:152-153.
 112. Blota M y Camargo Z. Immunological response to cell-free antigens of *P. brasiliensis*: relationship with clinical forms of paracoccidioidomycosis. J Clin Microbiol 1993; 31:671-676.
 113. Colombo A, Camargo L, Fischman O y Castelo A. Parámetros clínicos relevantes para o diagnóstico diferencial entre leishmaniose cutáneo-mucosa e paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop 1992; 25:171-175.
 114. Marques SA, Marques MEA, Travessa MA, Castro CVB, Camargo RMP. Paracoccidioidomicose de mama simulando neoplasia. Uruguay: Anais XVII Reunion Annual de Dermatologos Latinoamericanos del Cono Sud Montevideo 1996; 60:1.
 115. Salfelder K, Doehnert G et al. Paracoccidioidomycosis. Anatomic study with complete autopsies. Virchows Arch 1969; 348:51-76.
 116. Bennet J, Agentes antimicóticos, capítulo 50 de Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. edición. 1991.
 117. Negroni R, Elías Costa MR, Finquelievich JL, Iovannitti C, Agorio IL, y Tiraboschi IN. Comparative trials of three triazole in treatment of experimental paracoccidioidomycosis in rats. Rev Iberoamer Micol, 1991, 8:8-12.
 118. Negroni R. Azole compounds in the treatment of paracoccidioidomycosis. En: Vanden Bossche y cols (ed). Dimorphic Fungi in Biology and Medicine, New York, Plenum Press, 1993; 391-396.
 119. Gailgiani J. Fluconazole, a new antifungal agent. Annals of Internal Medicine. 1990; 113:177-179.
 120. Negroni R, Robles AM, Arechavala A y Taborda A. Experiencia terapéutica con el fluconazol en las micosis profundas. Rev Arg Micol 1990; 13:26-31.
 121. Negroni R. Criterios para la interrupción del tratamiento con ketoconazol en la PCM. Rev Arg Micol 1983; 6:14-17.
 122. Werner AH, Werner BE. Sporotrichosis in man and animals. Int J Dermatol 1994; 33:672-700.
 123. Campos P, Arenas R, Coronado H. Epidemic cutaneous sporotrichosis. Int J Dermatol 1994; 33(1):38-41.
 124. Sampaio SAP, Lacaz CS, Almeida F. Aspectos clínicos da sporotricose em Sao Paulo. Rev Hosp Clin 1954; 9(6):392-402.
 125. Bopp C, Bernardi C. Sporotricosis no Rio Grande do Sul. An Bras Dermatol 1965; 40:335-54.
 126. Belliboni N, Castro RM, Sampaio SAP, Brito T. Esporotricose. Contribuição ao seu estudo clínico, micológico, imunológico e histopatológico. J Bras Med 1961; 4(4):25-71.
 127. Londero AT, Ramos CD. Esporotricose. Estudo de 195 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. R AMRIGS 1980; 24(2):104-6.
 128. Conti Diaz IA. Esporotricosis. Rev Med Uruguay 1987;3(2):135-46.
 129. Helm MAF, Berman C. The clinical, therapeutic and epidemiologic features of the sporotrichosis infection on the mines of the Witwatersrand: a symposium. Proc Mine Med Off Assoc 1947; 27:59-72.
 130. Findlay GH. The epidemiology of sporotrichosis in the Transvaal. Sabouraudia 1970; 7:231-6.
 131. Itoh M, Okamoto S, Kariya H. Survey of 200 cases of sporotrichosis. Dermatologica 1986; 172(4):209-13.
 132. Kusuhara M, Hachisuka H, Sasai Y. Statistical survey of 150 cases with sporotrichosis. Micopathologia 1988; 102(2):129-33.
 133. Eisfelder M, Okamoto S, Toyama K, Erfahrungen mit 241 Sporotrichose-Fällen in Chiba-Japan. Hautarzt 1993; 44(8):524-8.
 134. Conti Diaz IA. Epidemiology of Sporotrichosis in Latin America. Micopathologia 1989; 108(2):113-6.
 135. Kwon-Chung KJ, Bennet JE. Medical Mycology. 1ª ed Philadelphia: Lea & Febiger 1992; 707-29.
 136. Wilson DE, Mann JJ, Bennet JE, Utz JP. Clinical features of extracutaneous sporotrichosis. Medicine (Baft) 1967; 46:265-79.
 137. Kauffman CA. Old and new therapies for sporotrichosis. Clin Infect Dis 1995; 21:981-5.
 138. Lipstein-Kresch E, Isenberg HD, Singer C, Cooke O, Greewald RA. Disseminated Sporothrix schenckii infection with arthritis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. J Rheumatol 1985; 12:805-8.
 139. Rivitti E, Aoki V. Deep fungal infections in tropical countries. Clinics in Dermatology 1999; 17:171-190.
 140. Karakayali G, Lenk N, Alli N et al. Itraconazole therapy in lymphocutaneous sporotrichosis: a case report and review of the literature. Cutis 1998; 61:106-107.
 141. Tay Y, Goh, Ong B. Sporotrichosis: a case report and successful treatment with itraconazole. Cutis 1997; 60:87-90.
 142. Ware A, Cockerell C, Sjiest D et al. Disseminated

- sporotrichosis with extensive cutaneous involvement in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:350-5.
143. Morgan M, Reeves R. Invasive sinusitis due to *Sporothrix schenckii* in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;23:1319-20.
 144. Shaw JC, Levinson W, Montanaro A. Sporotrichosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:1145-7.
 145. Ajello L. Histoplasmosis, a dual entity histoplasmosis capsulati and Histoplasmosis dubosii. *Igiene Moderna* 1983; 79:3-30.
 146. Gatti F, De Vroey Ch. African histoplasmosis. En Gatti F y De Vroey (eds): *Human mycoses in tropical countries*. Health Cooperation Paper. Organizzazione, Italia, Bolonia 1988; 211-18.
 147. Rippon JW. Histoplasmosis dubosii. En: *Tratado de Micología 3ra edición*, México Interamericana-Mc Graw-Hill, 1990; 457-66.
 148. Da Cruz Sobral F. Histoplasmosis africana. *Rev Derm Iberolatinoamer* 1969; 1:129-64.
 149. Negroni R. Histoplasmosis. *Monogr Dermatol* 1994; 7:271-284.
 150. Arechavala AI, RoblesAM. *Monogr Dermatol* 1994; 7:303-12.
 151. Stevens DA. The interface of mycology and endocrinology. *J Med Mycol* 1989; 27(3):133-5.
 152. Arenas P. *Micología médica ilustrada*, México Edit Interamericana 1993.
 153. Giménez, 1994
 154. CastroRM, CucéLC, FavaNettoC. Paracoccidioidomicose. Inoculacao experimental "in anima nobile". Relato de um caso. *Med Cut Ibero-Latin-Amer* 1975; 3:289-292.
 155. Proenca NG, Castro RM, Alonso F. Curso benigno de paracoccidioidomicose de possível inoculacao cutânea. *Rev Ass Med Bras* 1981; 27(6):170-2.
 156. Marques SA, Camargo RMP, Fagundes LK, Sueto M, Lasotora JC, Dillon NL. Sporotrichosis: survey and clinical aspects from Botucatu School of Medicine, state of Sao Paulo-Brazil. *An Bras Dermatol* 1997; 72(4):343-347.
 157. Dunstan RW, Langham RF, Reimann KA, et al. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:37-45.
 158. Carvalho J, Caldwell JB, Radford BL, Feldman AR. Feline transmitted sporotrichosis in the southwestern United States. *West J Med* 1991; 154(5):462-5.
 159. Reed KD, Moore FM, Geiger GE, Stemper ME. Zoonotic transmission of sporotrichosis. case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16(3):384-7.
 160. Rodriguez Barreras ME et al. Histoplasmosis cutánea diseminada como forma de presentación de SIDA. *Actas Dermo-Sif* 1992; 83(6):332-4.
 161. Negroni R y col. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la histoplasmosis en pacientes con SIDA. *Rev Argent Dermatol* 1990; 71:71-78.