



PARACOCCIDIOIDOMICOSIS



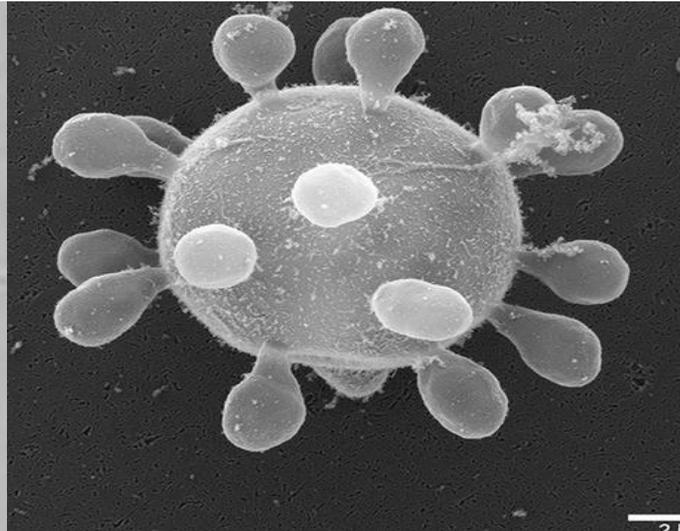
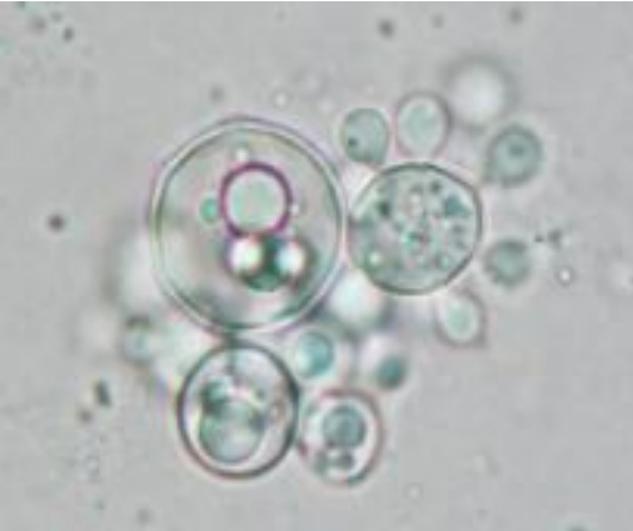
Mg. Christian Alvarez

E-mail: bqcochal@gmail.com

Celular: 381-5027722

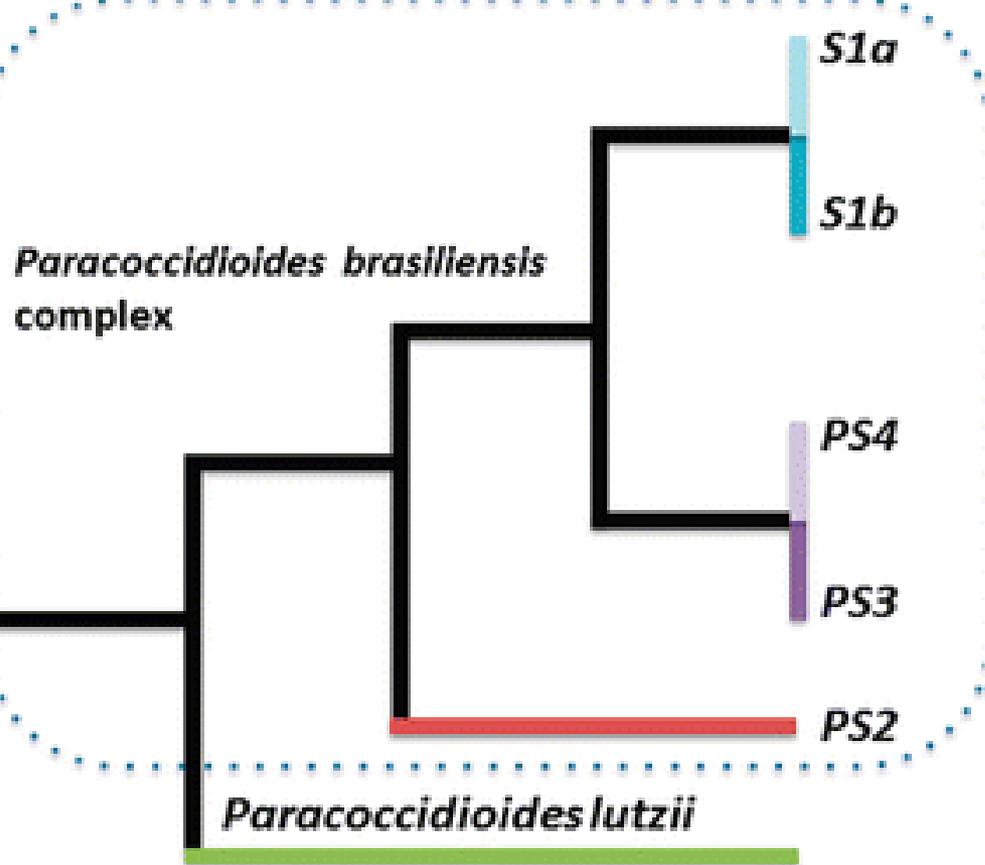
PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Micosis sistémica, endémica de áreas tropicales y subtropicales húmedas de América Latina. Es causada por un complejo de hongos termo-dimorfos denominado *Paracoccidioides brasiliensis*. Afecta principalmente a los seres humanos y a los armadillos nueve cintas.



PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

técnicas de amplificación polimorfa randomizada del ADN (RAPD)



tipos genéticos de cepas de *P. brasiliensis*

- Widely spread in Southeast and Central West of Brazil



- Southeast Brazil and Argentina

- Venezuela

- Colombia



- Southeast Brazil and Venezuela



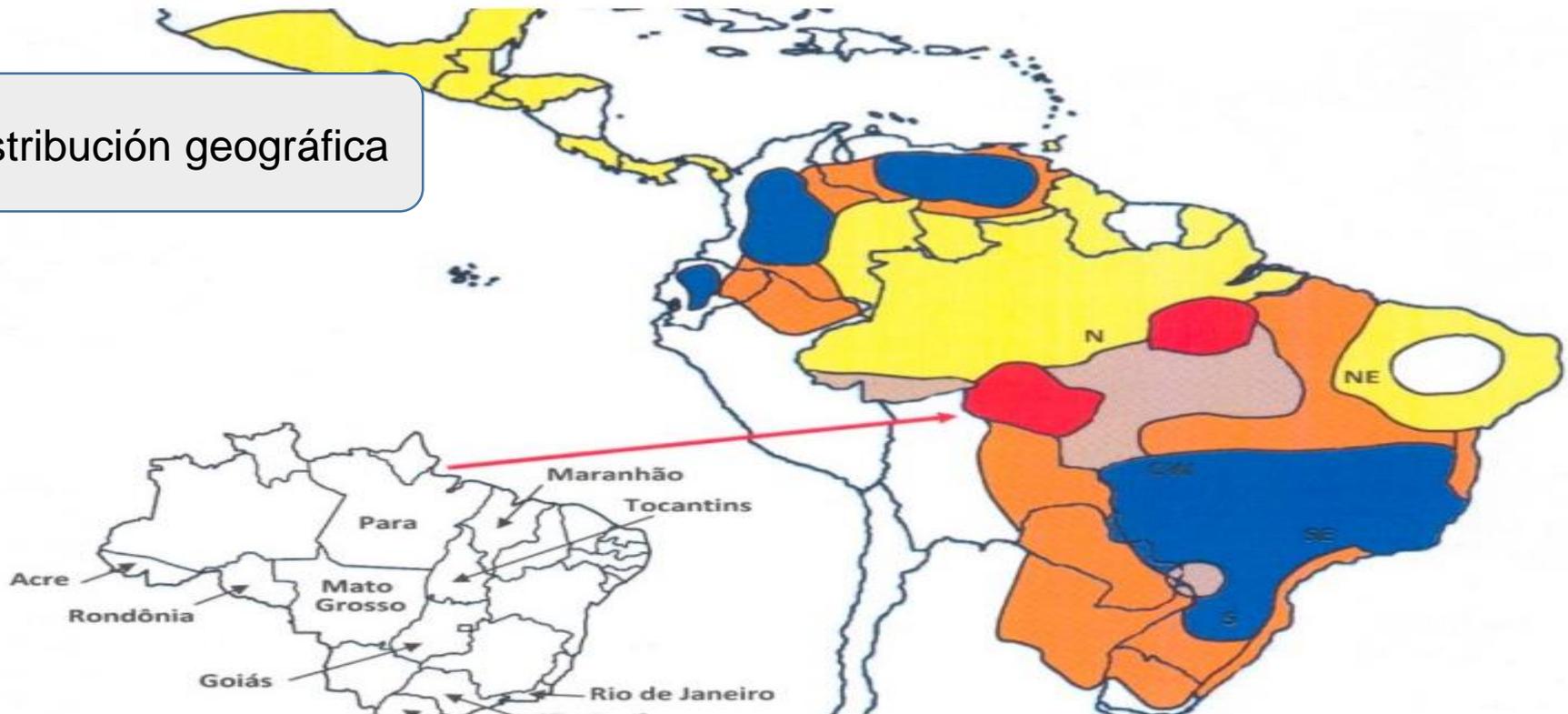
- Central West of Brazil and Ecuador
genéticamente muy diferente de las otras

cierta relación con su distribución geográfica

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

La PCM es EXCLUSIVA DE LATINOAMERICA – AREAS CLIMAS TROPICAL Y SUB-TROPICAL va desde el paralelo 23° latitud sur de México hasta el paralelo 34 de latitud sud en la Argentina y el Uruguay

Distribución geográfica



Geographic areas of paracoccidiodomycosis endemicity in Latin America: (◆) First recognized areas of high endemicity, (◆) high endemicity observed since the last decades of the 20th century, (◆) area with some recent evidence of increasing endemicity, (◆) areas of moderate endemicity, (◆) low endemicity, (◇) no areas or rare cases of paracoccidiodomycosis reported in these countries or regions.

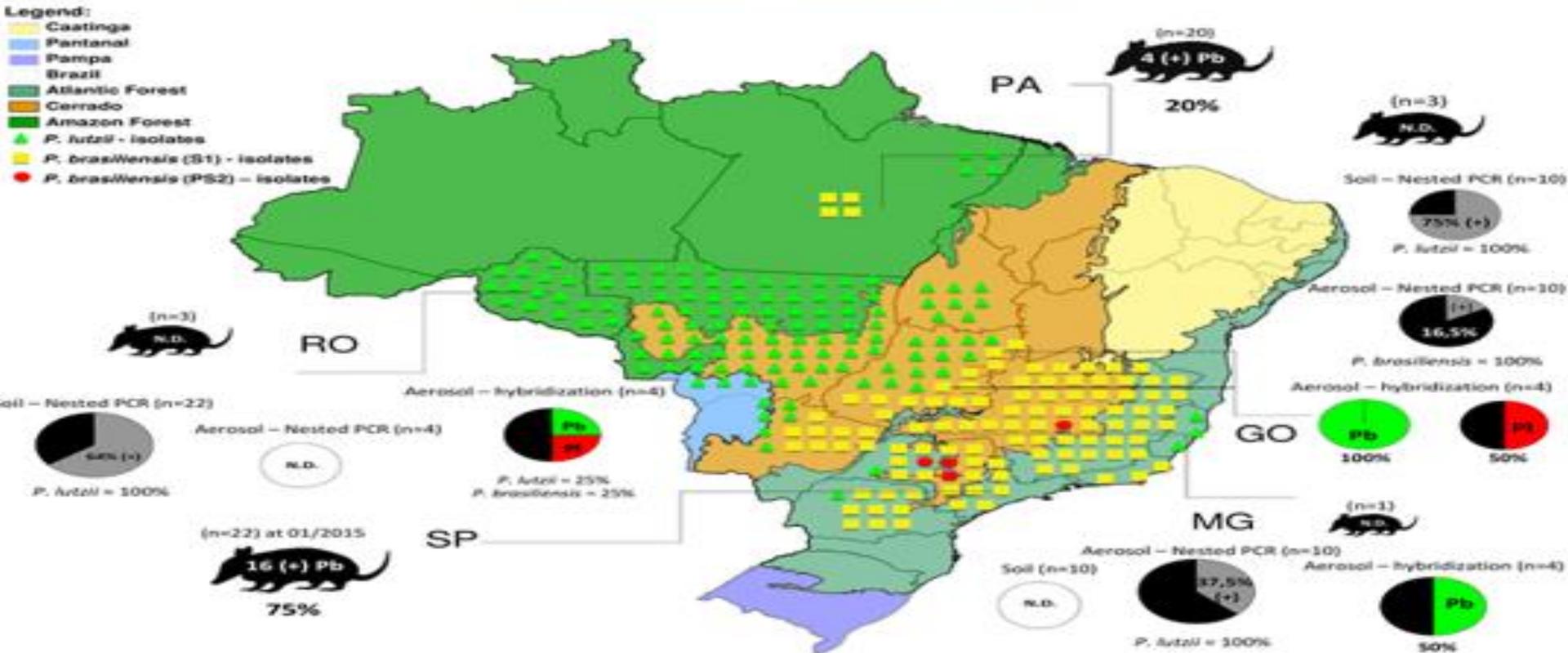


área endémica más extensa se ubica en el noreste (Chaco, Formosa, Corrientes, norte de Entre Ríos y norte de Santa Fe). La región noroeste presenta zonas endémicas en el norte de Salta (Oran, Tartagal), el este de Jujuy (zona selvática conocida como el Ramal) y algunas zonas de Santiago del Estero

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

El 80% de los casos registrados en el mundo son brasileños

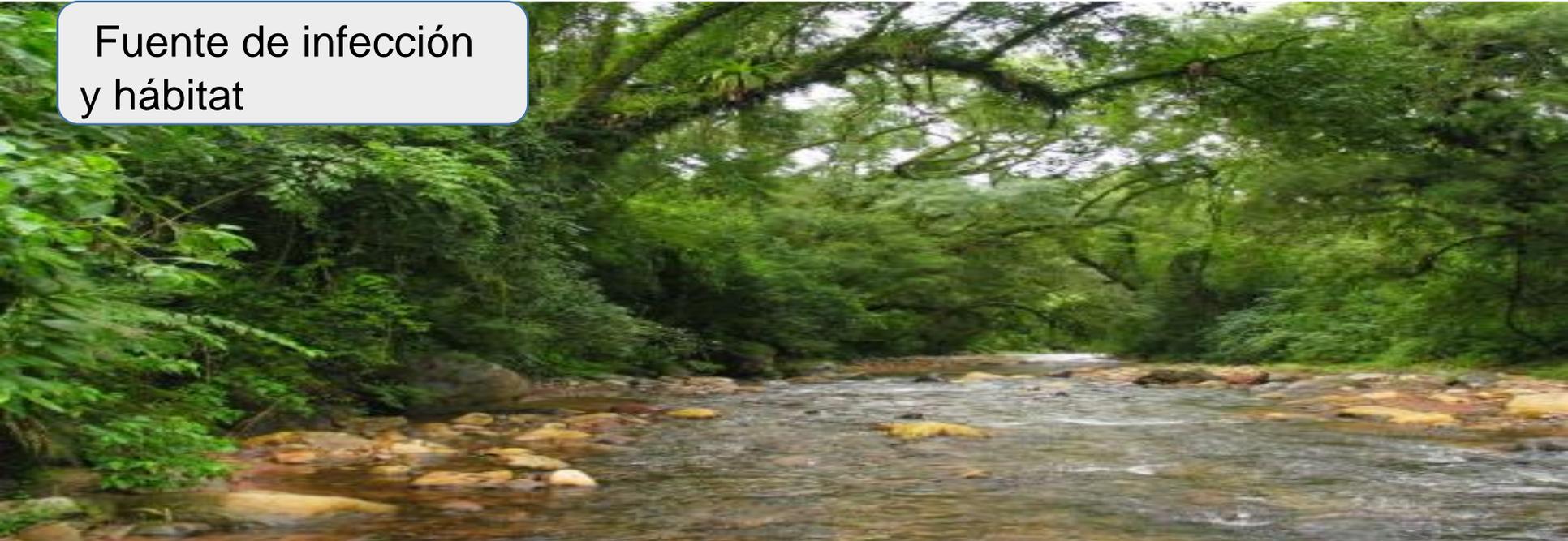
Fig 5. Brazilian sites and biomes where environmental detection (from soil, aerosol and armadillos) of *Paracoccidiales* spp. has been carried out.



Aramis TD, Theodoro RC, Tebetra MdM, Bosco SdMG, Bagagli E [2016] Environmental Mapping of *Paracoccidiales* spp. in Brazil Reveals New Clues Into Genetic Diversity, Biogeography and Wild Host Association. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10(4): e0004606. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004606>
<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004606>

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Fuente de infección
y hábitat



temperatura media anual varía entre 17 °C y 24 °C y los índices pluviométricos oscilan entre los 900 mm y los 2500 mm anuales.

zonas endémicas tienen un clima cálido, con una estación lluviosa, los suelos son de pH ácido, ricos en sustancias orgánicas con numerosos cursos de agua dulce y áreas boscosas. Se supone que vive en la vecindad de ríos o arroyos y cerca de cuevas de armadillos de nueve cintas

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Hospedero natural

**Armadillo *Dasyus novemcinctus*
(armadillo de 9 cintas)**

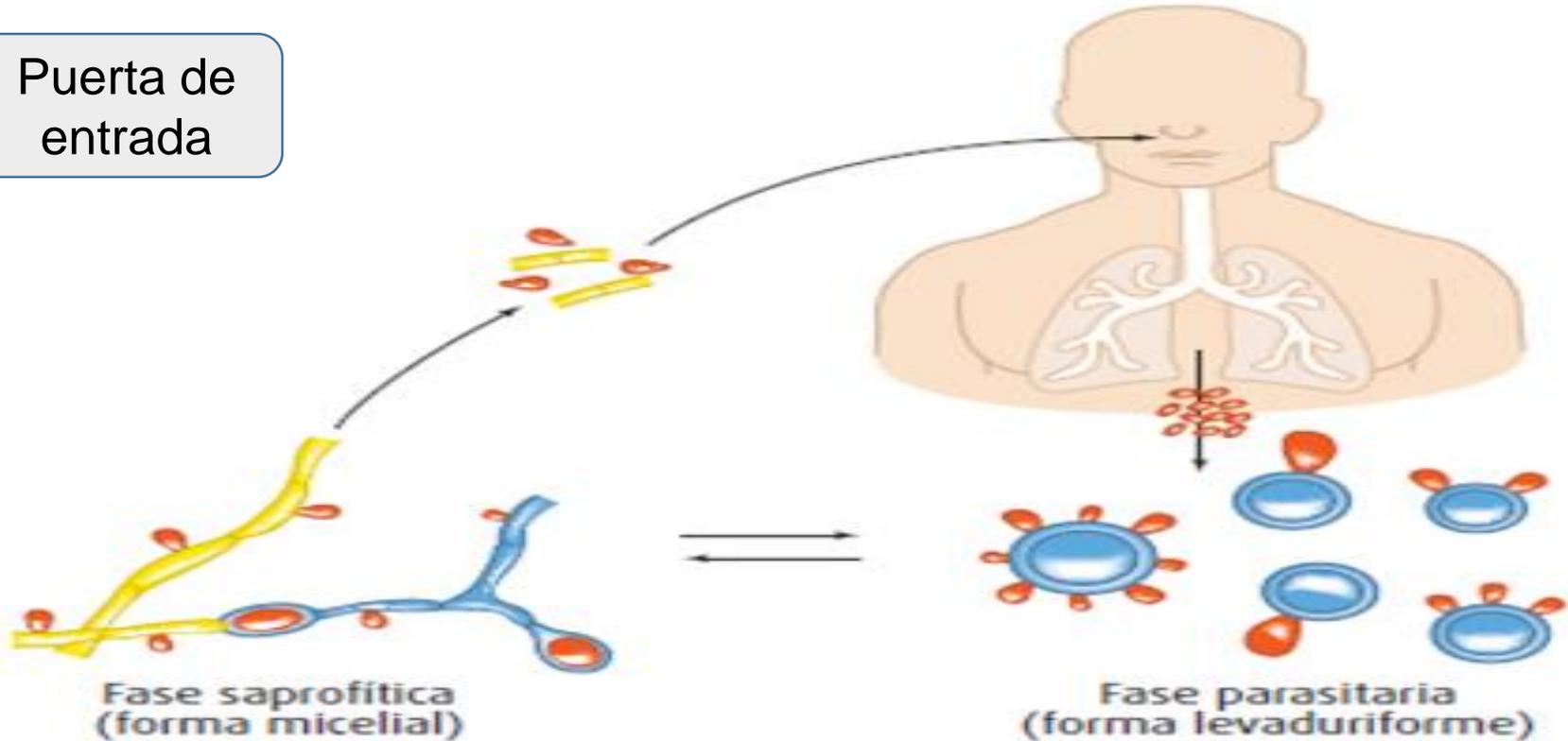
- ✓ Pulmones, bazo, hígado y / o ganglios linfáticos mesentéricos.
- ✓ Bagagli y col. encontraron que más del 60% estaban infectados



- ✓ Muestras de suelo colectadas de madrigueras de armadillo - confirmo por métodos moleculares

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Puerta de entrada



- Pacientes de zonas endémicas- infectan los primeros años de su vida
- Aquellos que contraen la infección puede permanecer silente varios años
- PCM latente en lesiones pulmonares residuales y ganglios linfáticos y producir enfermedad muchos años después de primo infección.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Sexo y edad

- ✓ sexo masculino - 90% - varones adultos, > 35 años.
- ✓ Relación varón/mujer varía 14:1 y 70:1.
Mujeres acción protectora de las hormonas femeninas, que inhibirían la transformación micelio levadura

Factores de Riesgo

principal factor de riesgo para adquirir una infección es una profesión. o actividad relacionada con el manejo de suelos contaminados con el hongo

- Agricultura
- movimiento de tierras
- preparación del suelo, jardinería
- transporte de productos vegetales.



PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

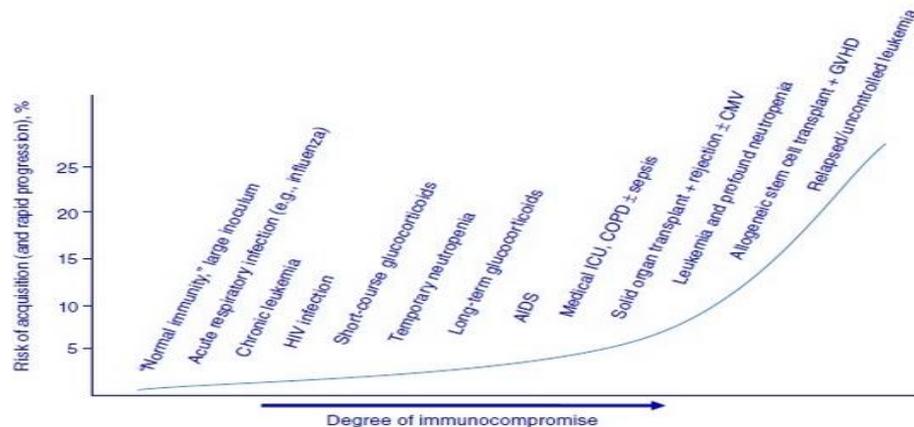
Factores de Riesgo

Inmunocompetente



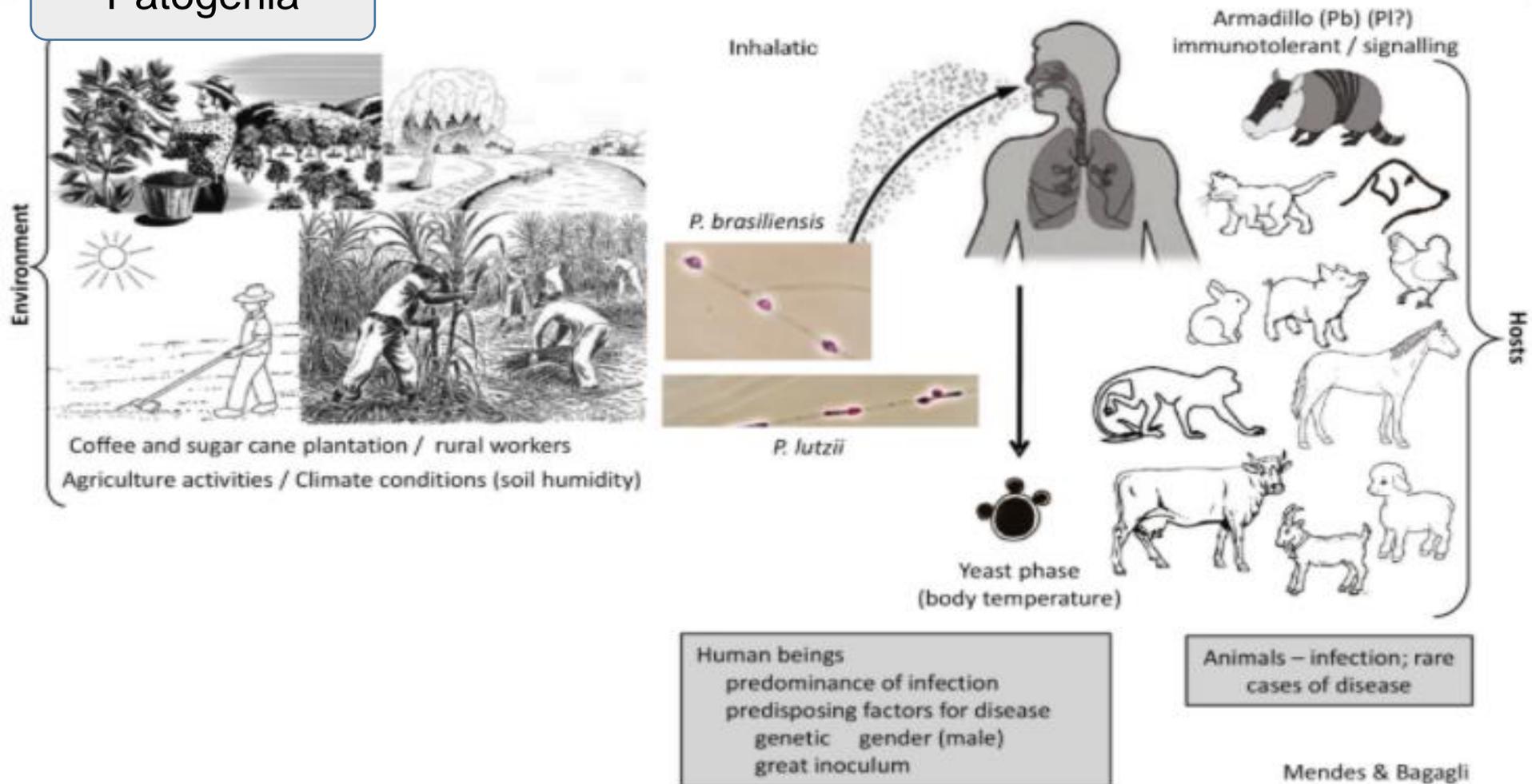
Inmunodeficiencia

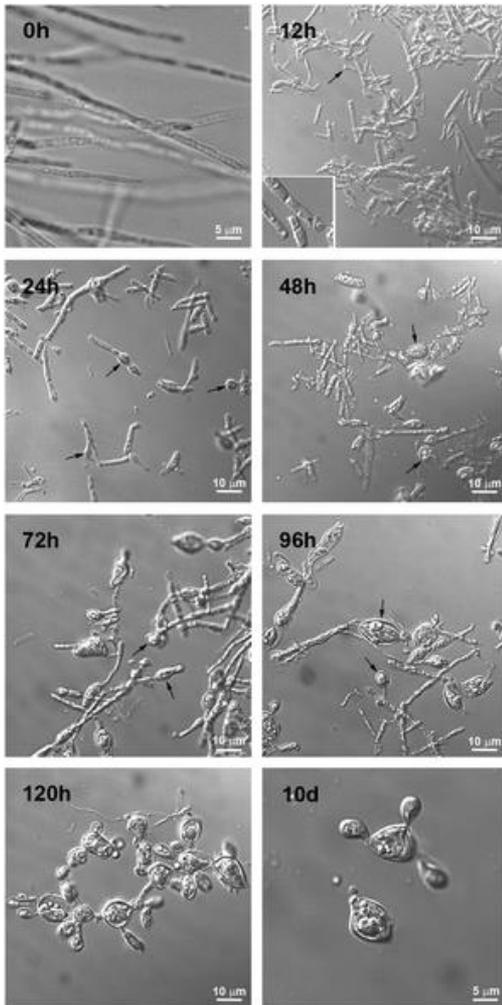
PCM asociado con la infección por VIH, neoplasia y, más raramente, Se han realizado trasplantes de órganos y uso de inmunobiológicos. reportado



PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Patogenia





- +
+
 Los conidios de la forma micelial ingresan hasta el alvéolo pulmonar, son fagocitados por la macrófagos alveolares, allí se transforman en elementos levaduriformes multibrotantes, que se reproducen activamente.
- +
+
 La inmunidad innata es poco eficaz en el control de esta micosis, la infección progresa inicialmente por contigüidad produciendo un foco neumónico
- +
+
 Luego se propaga por vía linfática a los ganglios hiliares e inter-traqueo-brónquicos
- +
+
 Finalmente penetra en el torrente sanguíneo originando una fungemia asintomática y transitoria, que deja focos de infección en todos los órganos, principalmente en las estructuras linfáticas.

Time-lapsed transformation of *P. brasiliensis* hyphae to yeast forms.

Oliveira AF, Fernandes FF, Mariano VS, Almeida F, Ruas LP, et al. (2017) Paracoccin distribution supports its role in *Paracoccidioides brasiliensis* growth and dimorphic transformation. PLOS ONE 12(8): e0184010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184010>
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184010>

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Cuadros clínicos

I. Paracoccidioidomycosis infection

II. Paracoccidioidomycosis (disease)

A. Acute/subacute form (juvenile)

- - Moderate
- - Severe

B. Chronic form (adult)

- - Mild
- - Moderate
- - Severe

III. Residual form or sequelae

Rev Soc Bras Med Trop 50(5):715-740, September-October, 2017

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Cuadros clínicos

Aguda juvenil

- ✓ 3-5% casos
- ✓ niños, adolescentes y jóvenes, de ambos sexos, menores de 30 años
- ✓ cursa en meses, produce un profundo y rápido deterioro del estado general
- ✓ pérdida significativa de peso, palidez de piel y mucosas, astenia, anorexia, diarrea y fiebre
- ✓ hepatosplenomegalia, adenomegalias prominentes

Crónica Adulto

- ✓ 90% casos.
- ✓ La mayoría son varones de > 35 años de edad y trabajadores rurales
- ✓ Curso en años – progresiva hay afección pulmonar
- ✓ unifocal, manifestaciones en la mucosa orofaríngea o laríngea o en los pulmones
- ✓ multifocal con lesiones mucosas, cutáneas, ganglionares, pulmonares y suprarrenales.
- ✓ Estado general se deteriora, sufre astenia, pérdida de peso, anemia y finalmente muere, si no es tratado, después de años de padecimientos.

Residual

- ✓ También denominadas secuelas
- ✓ cambios anatómicos y funcionales observados después del tratamiento con PCM.
- ✓ Se observan secuelas en múltiples órganos.
- ✓ Mayor tasa de incidencia en los pulmones, piel, laringe, tráquea, suprarrenales, mucosa del tracto digestivo superior, sistema nervioso central y sistema linfático, lo que explica la diversidad de presentación clínica

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

enfermo postrado, pálido, con facies tóxica, abdomen globuloso, con hepatosplenomegalia, adenomegalias prominentes en todos los territorios periféricos, con el tiempo las adenopatías supuran y se ulceran hacia la piel

Aguda - juvenil



FIGURE 4 - Acute form of PCM in children. A. Abscesses in frontal and clavicular regions resulting from osteo-articular involvement. B. Female child presenting with abscessed lymphatic involvement. C. Inguinal lymphadenomegaly. D. Lymphatic-abdominal involvement with ascites and hepatosplenomegaly. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomycose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomycose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310³⁹.

El pulmón es el foco primario, pero no tiene manifestaciones clínicas ni radiológicas especiales

curso rápido (de semanas a meses) y por un compromiso marcado del sistema reticuloendotelial (bazo, hígado, nódulos linfáticos y médula ósea)

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Agudo- Inmunodeprimido



FIGURE 5 - Patients with the acute/subacute (juvenile) form of PCM. A. Ganglionic mass in supraclavicular, cervical, and submandibular region. B. Lymphadenomegaly of PCM, which must be differentiated from hematological diseases, such as lymphoma. C. Verrucous ulcerative lesions on the face and pavilion caused by hematogenous dissemination. D. Papulonodular ulcerative lesions caused by hematogenous dissemination. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomycose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomycose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):297-310³⁹.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Crónico - Adulto

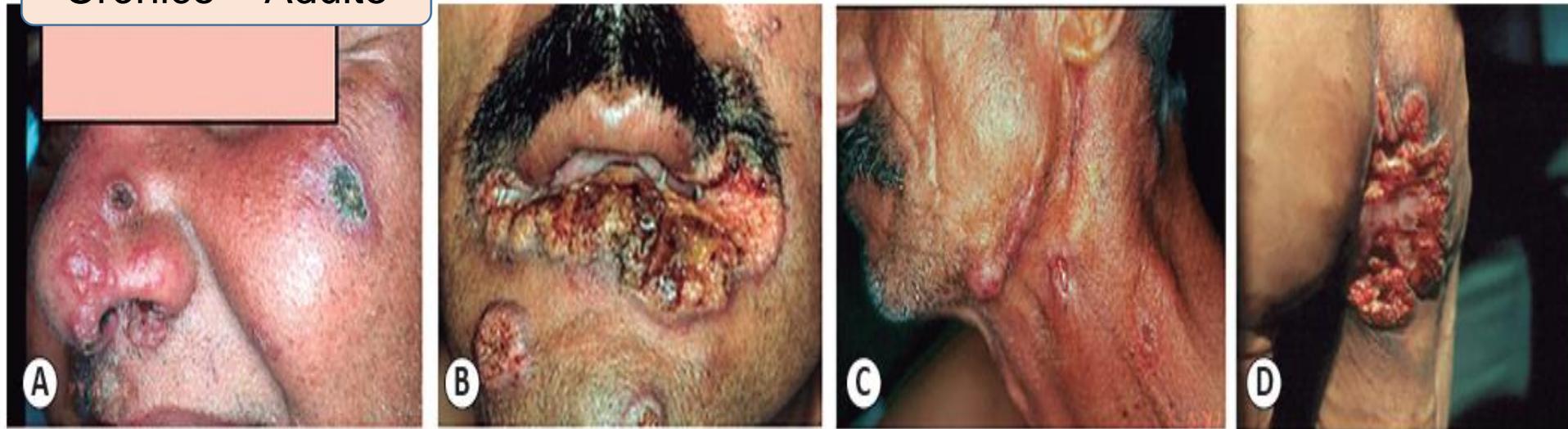
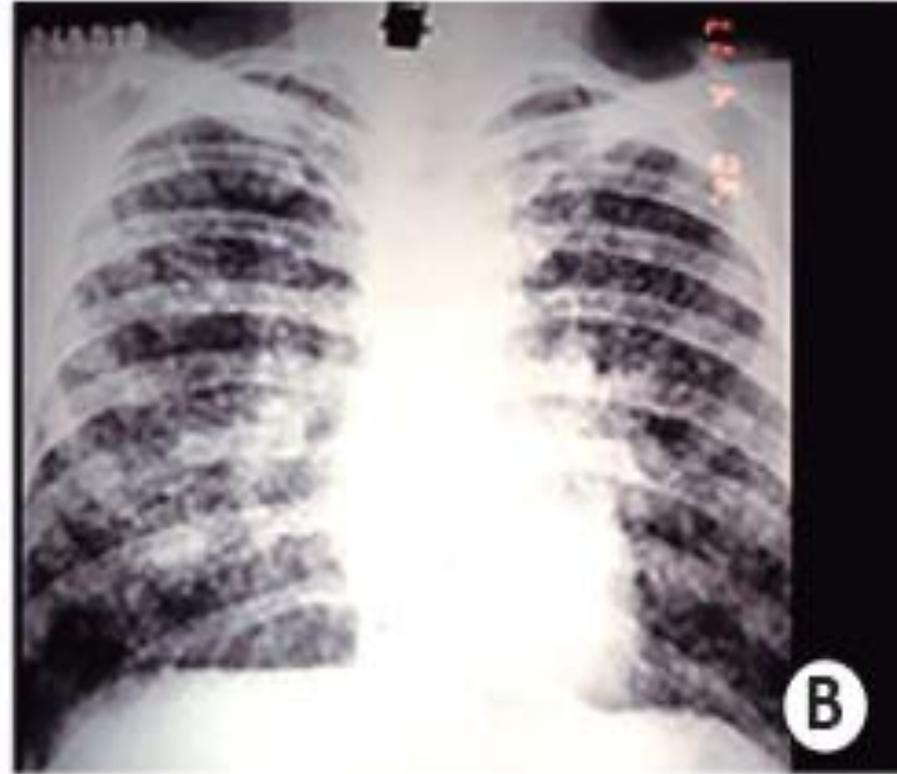
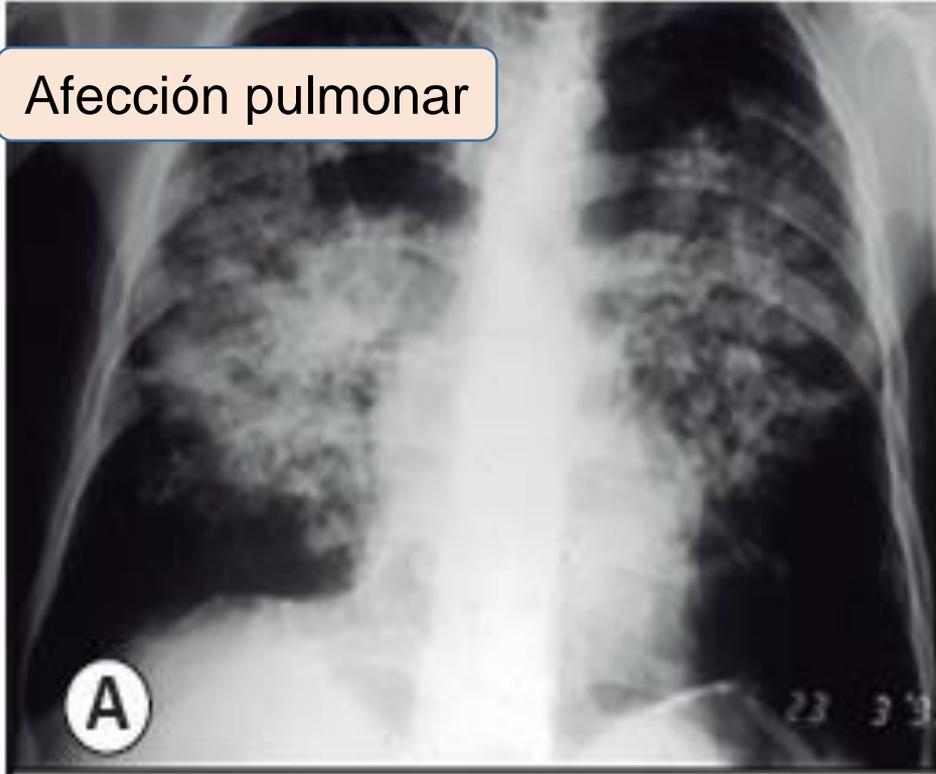


FIGURE 7 - Clinical aspects of chronic PCM. A. Papulonodular ulcerative lesions on the face. B. Perioral and mentonian involvement. C. Fistulated cervical and submandibular lymph nodes. D. Vegetative lesion with irregular borders in the perianal region. Through hematogenous dissemination, especially traumatic fungal implantation, the cutaneous lesions contiguously develop from compromised mucosa, fistulated lymph nodes, or bone involvement⁴⁷. The lesions are characterized by ulcero-crusted polymorphisms, molluscoids, papules, or acneiforms, and are located primarily in the cephalic pole and periorificial regions⁴⁸. Of note, patients with Addison's syndrome typically present with cutaneous and mucosal hyperpigmentation. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomycose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomycose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310³⁹.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Afección pulmonar



Images of PCM. A. Conventional *butterfly wing* radiological image showing bilateral, parahilar, and symmetrical pulmonary involvement with a predominance of alveolar lesions, sparing apices and lower thirds. These manifestations are very suggestive of PCM but occur infrequently. B. Diffuse and symmetric nodular and micronodular opacities.

tos con expectoración mucopurulenta, raras veces hemoptisis, disnea de esfuerzo, febrícula, astenia, dolor torácico y pérdida de peso. Los hilios pulmonares están aumentados de tamaño por la inflamación de los ganglios, ambos pulmones suelen comprometerse en forma simétrica, el patrón más característico es el de una intersticiopatía lineal y micro-nodular que se abren desde los hilios en forma de alas de mariposa

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Lesiones oro-faríngeas

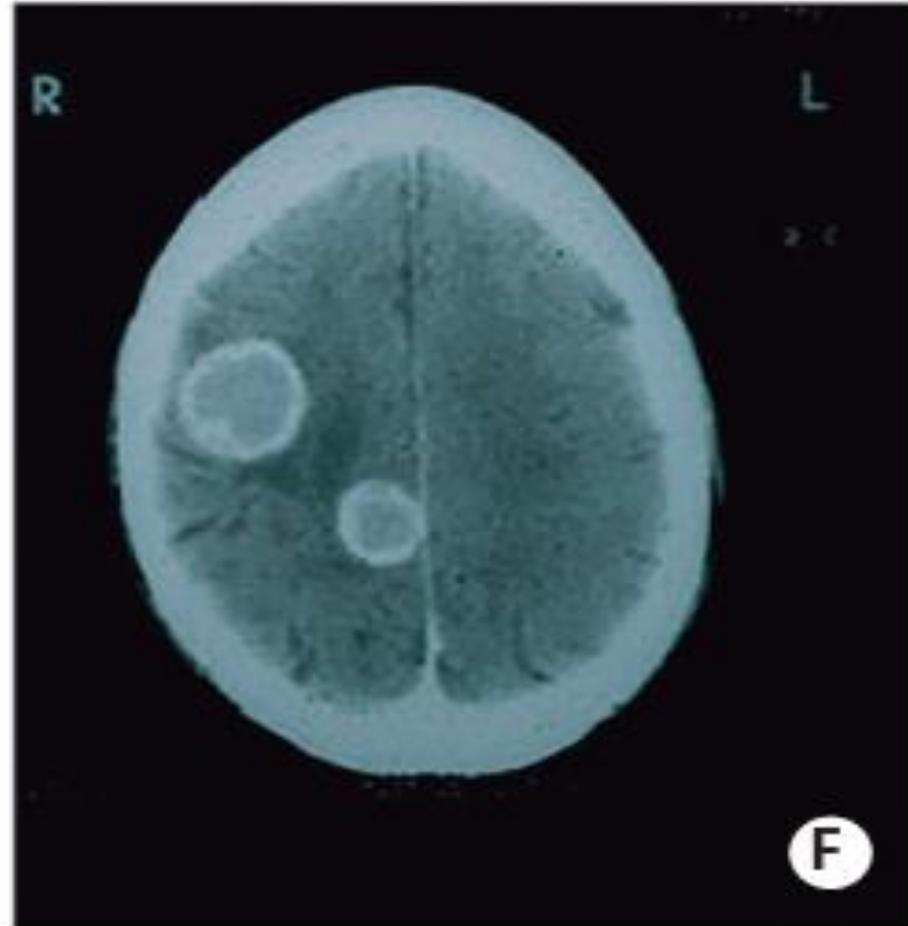
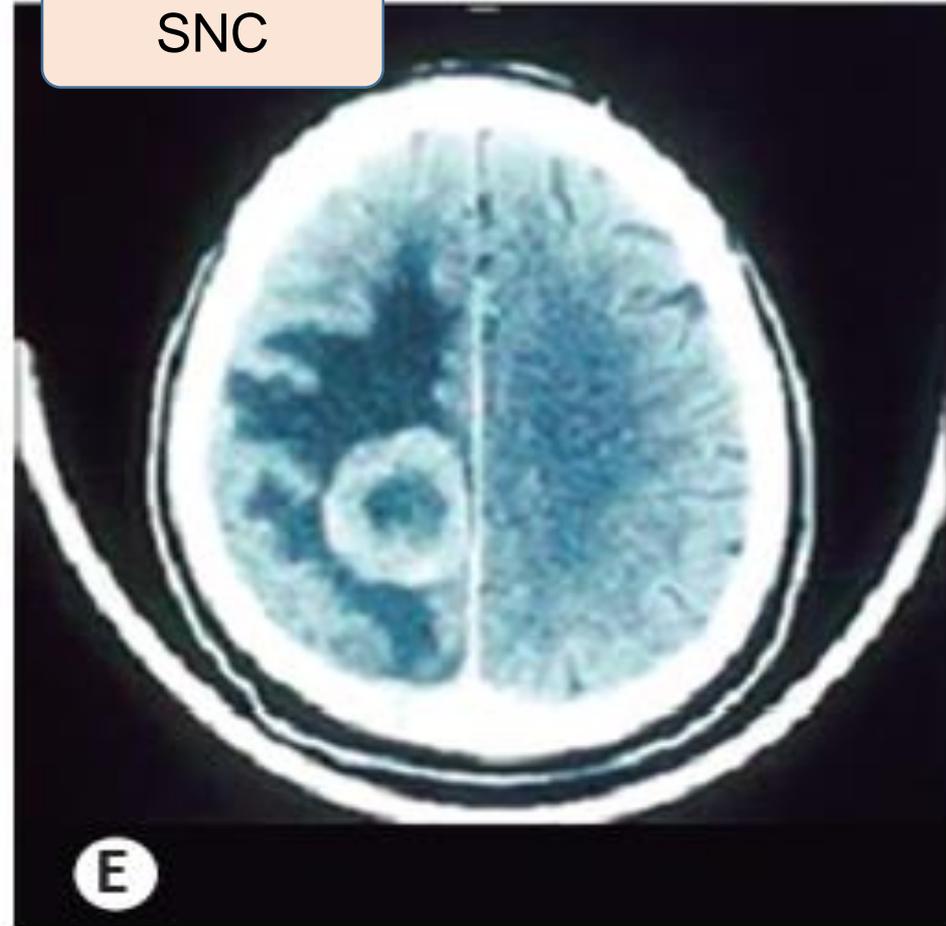


Estas lesiones se ubican en diversas partes de la boca y faringe, incluyendo la lengua, la mucosa gingival, la zona yugal. Es muy común que las lesiones orales produzcan paradentosis y pérdida de piezas dentarias. La laringe es afectada en la mitad de los casos, presenta disfonía, disfagia, odinofagia y, en los casos más avanzados, disnea obstructiva.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

10% de los pacientes con la forma crónica

SNC



E and F. CNS: hypodense and ring-shaped contrast enhancement images with small mass effect. PCM: paracoccidioidomycosis

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

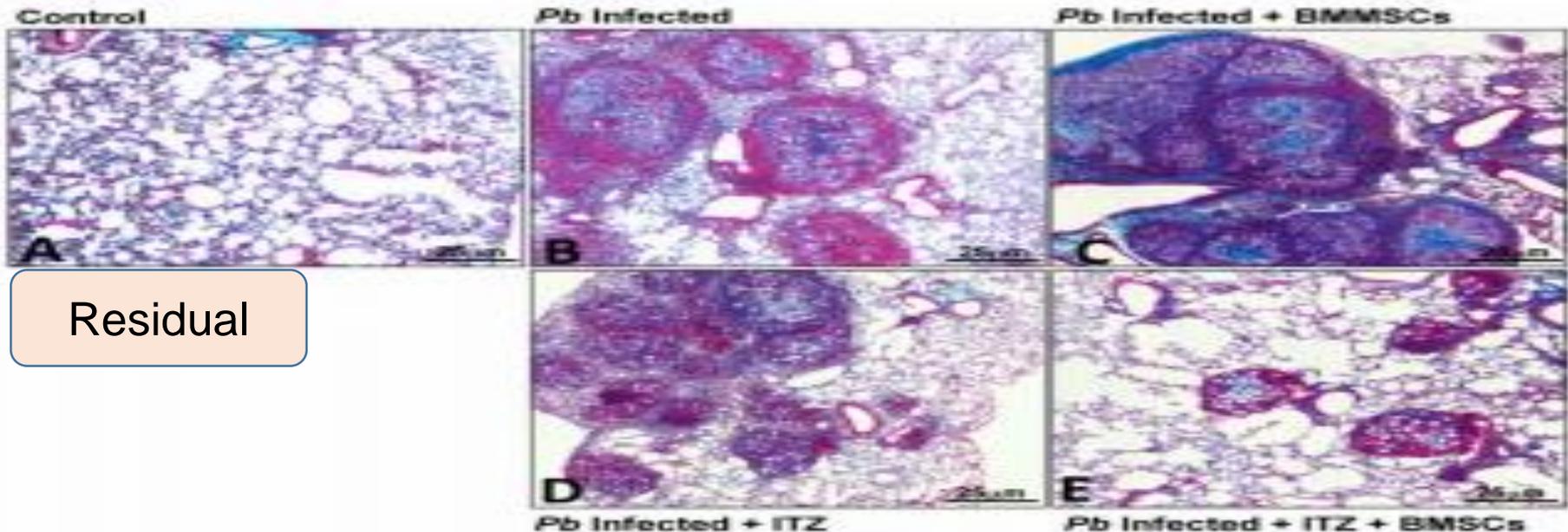


Figure 2. Combined therapy using itraconazole and bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSCs) reduces pulmonary inflammation and fibrosis in the lungs of mice infected with *P. brasiliensis*. Microphotographs represent the lungs from (A) uninfected mice; (B) mice infected with *P. brasiliensis*; (C) infected and BMMSCs-treated animals at week eight post-challenge; (D) infected and Itraconazole (ITZ) treated-mice at week six post-infection, and (E) lungs from infected mice treated with ITZ at 6th-week p.i. and transplanted with BM-MSCs at week eight post-challenge. The lungs were fixed in formalin, embedded in paraffin, cut, and stained with Masson's trichrome stain to determine injured

- ✚ Mayor problema - curación = fibrosis
- ✚ Reemplazo de tejido funcional por cicatrizal, pueden afectar gravemente la función de los órganos involucrados y alterar así permanentemente la calidad de vida del paciente incluso causar la muerte del paciente.



- ✚ La enfermedad debe sospecharse clínicamente cuando el paciente viene de una zona endémica ha vivido previamente-
- ✚ Ingres a la consulta el examen físico y anamnesis juegan rol importante en la determinación de la severidad de la enfermedad.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Diagnóstico

Radiografía o tomografía computada de tórax.
Broncofibroscopía.

Análisis de sangre.

- ✓ Análisis micológico de esputo (seriado) o de lavado broncoalveolar (BAL).
- ✓ Análisis micológico de una muestra o biopsia de masa de tejido (si existe) de una cavidad pulmonar.
- ✓ Detección de anticuerpos suero.
- ✓ Detección de antígenos
- ✓ Biología molecular



Exhaustiva historia clínica, consignando los signos y síntomas

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Diagnóstico

CLÍNICA

✓ Semiología

✓ Imágenes

LABORATORIO

✓ Gold estándar - demostración de levadura en el examen del tejido y el aislamiento del hongo en el cultivo de muestras clínicas.

✓ Histopatología

✓ Detección de Ac

✓ Detección de Ag***

✓ Métodos moleculares

- ✓ Hemograma
- ✓ PCR-VSG
- ✓ Enz. Hepaticas
- ✓ Proteinograma
- ✓ Evaluacion función renal

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

LABORATORIO



FRESCO

GIEMSA

GROCOTT



PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Microscopía

Laboratorio

Micología

Histopatología

Fresco

Fresco o con agregado de KOH levaduras multibrotantes – brotes alrededor levadura (timón) – cadenas- simple – tamaño 10-40 μm

Giemsa

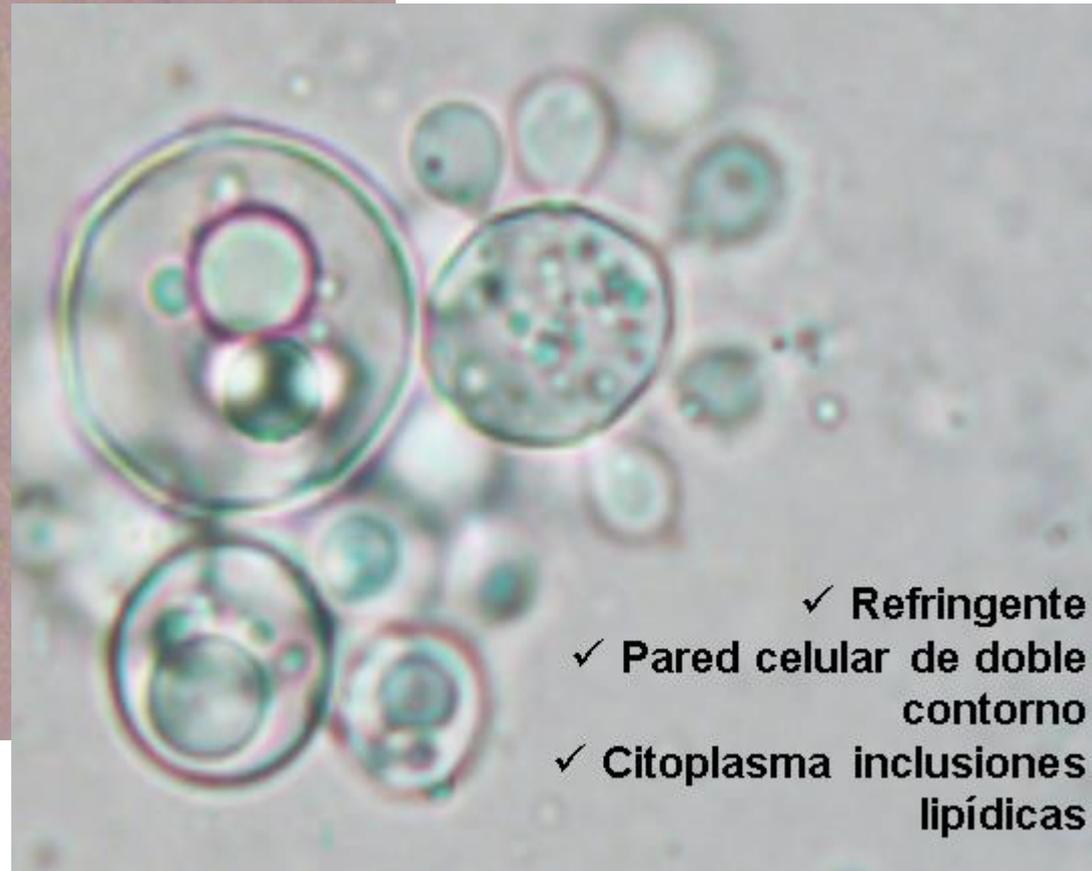
•Fresco o con agregado de KOH tienen buen rendimiento levaduras multibrotantes – brotes alrededor levadura (timón) – cadenas- simple – tamaño 10-40 μm

Grocott

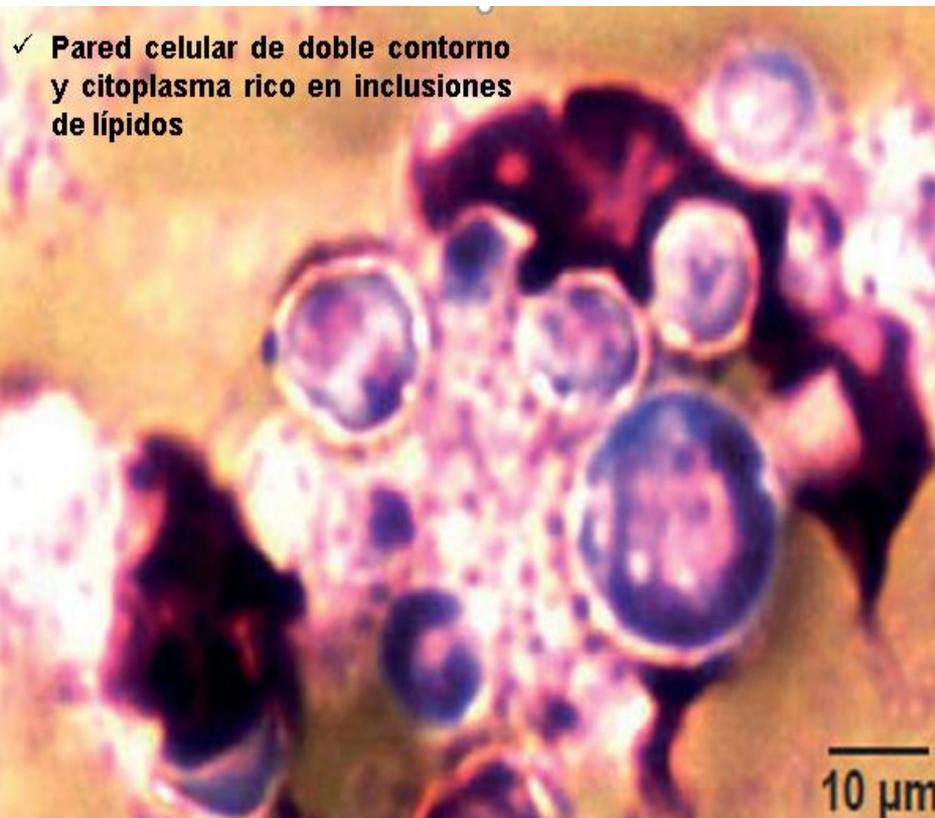
•levaduras multibrotantes colorea color marrón – brotes alrededor levadura (timón) – cadenas- simple – tamaño 10-40 μm

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Microscopía



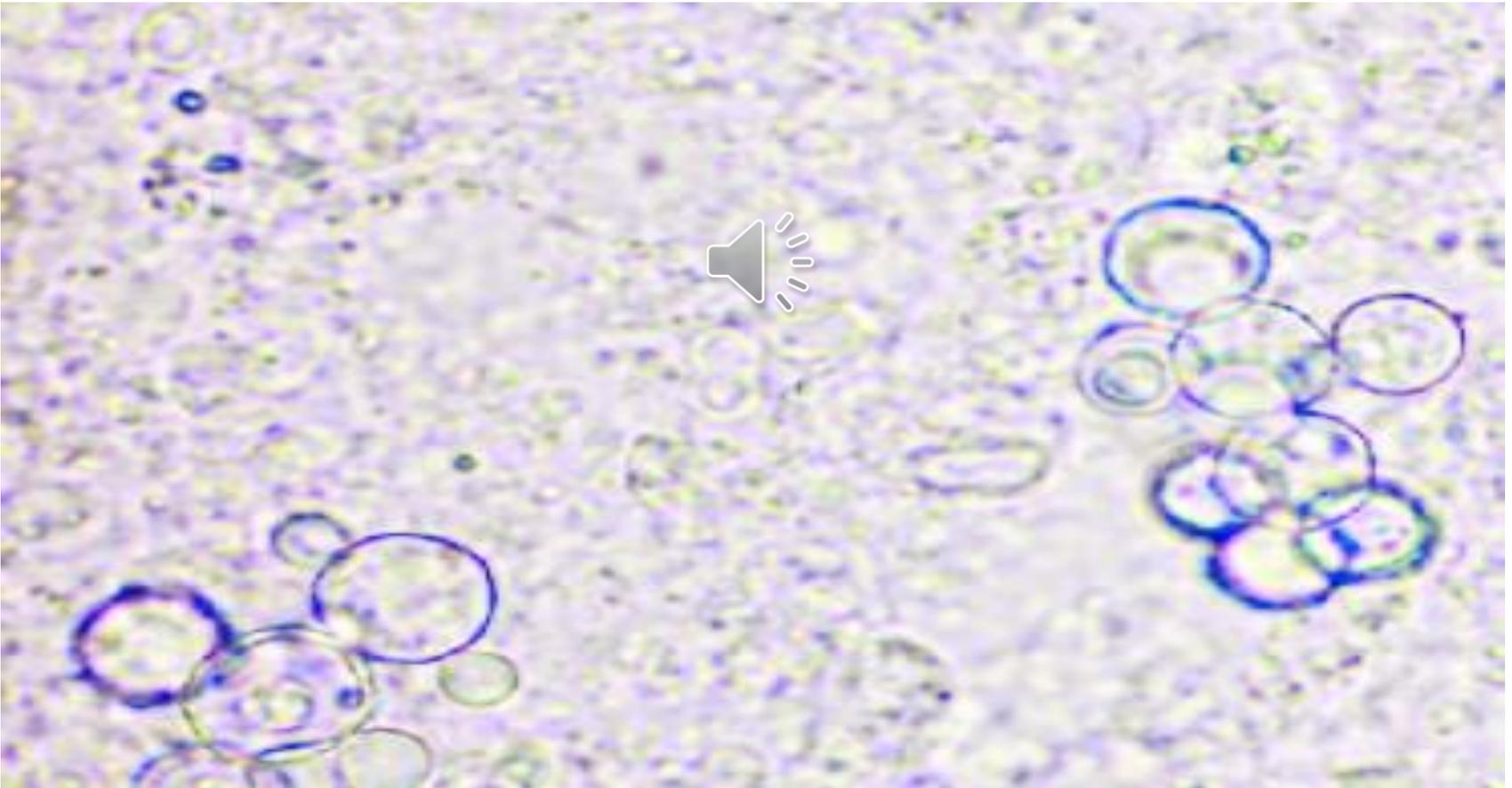
PARACOCCIDIOIDOMICOSIS



PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

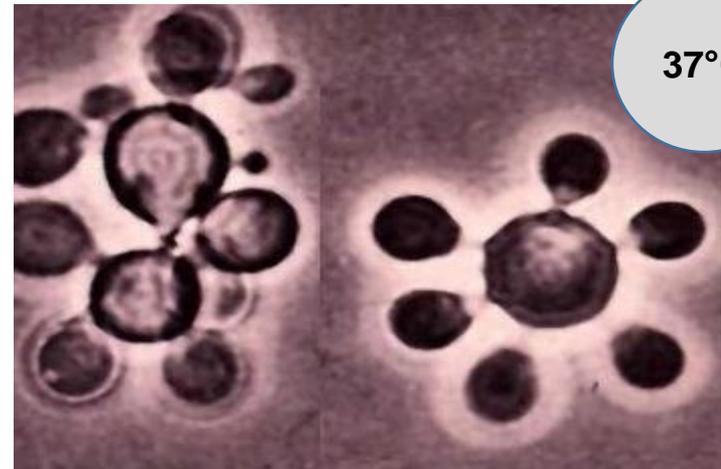
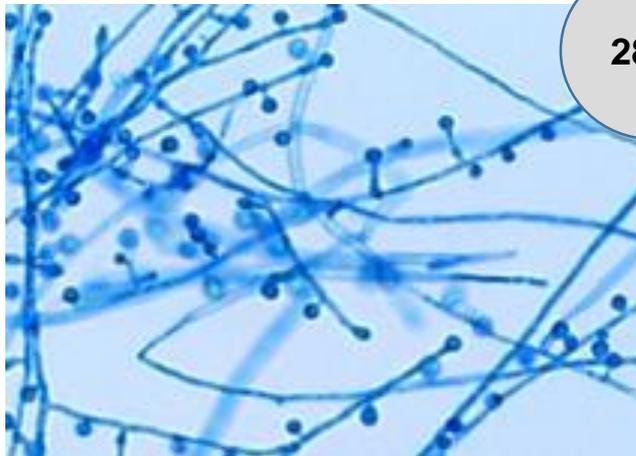
Informe

se observa levaduras multibrotantes compatibles con *Paracoccidioidomycosis*.



PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Dimorfismo



Capacidad de la levadura de invadir y multiplicarse adaptándose a diferentes temperaturas y condiciones hostiles en el macrófago y tejidos del hospedero

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Cultivo

28°C

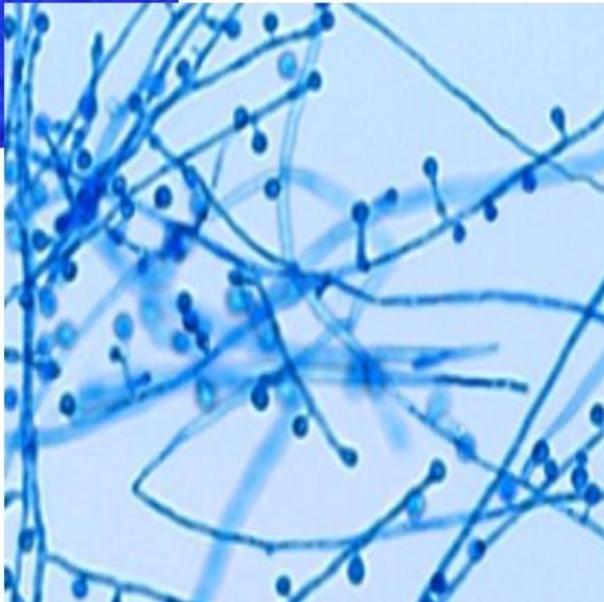
28°C. Crece lentamente, en 3 a 4 semanas aparecen colonias blancas, algodonosas, con algunas zonas lampiñas, plegadas y con surcos profundos.



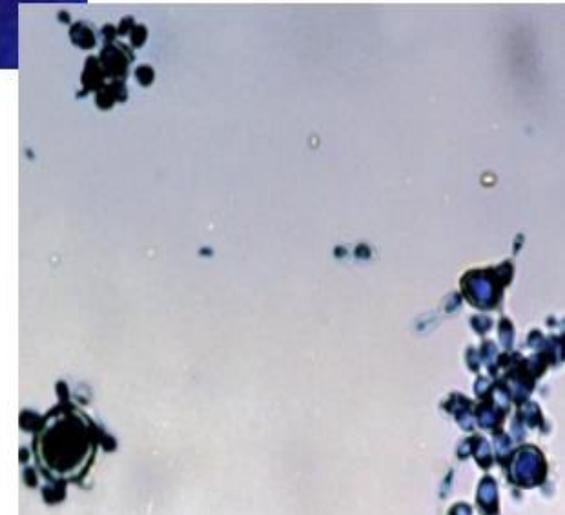
37°C crecen más rápido, se hacen visibles en 6 a 10 días, son plegadas, de aspecto cerebriforme, pastosas y de color amarillo cremoso

37°C

micelio hialino, ramificado, tabicado y fino, con clamidoconidios esféricos, terminales o intercalares

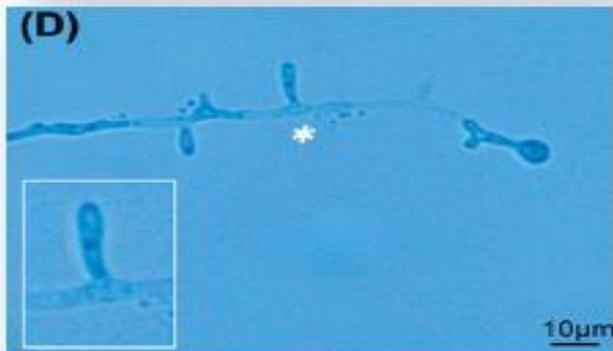


células esféricas, con pared celular de doble contorno y citoplasma rico en inclusiones de lípidos, su diámetro varía de 10 a 40 μm

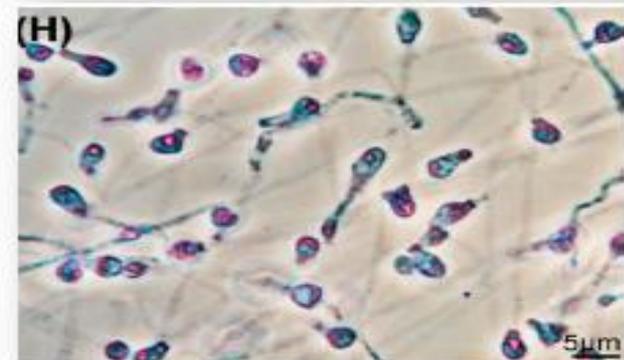
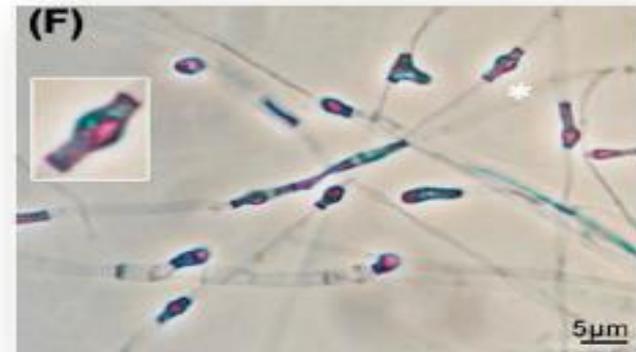


PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

APD a 25°C durante 30-40 días



P. lutzii conidios en forma de barra elongados



P. brasiliensis conidios cortos y redondeados.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS



Cultivos negativos = muestras clínicas proceden de sitios contaminados con bacterias, como úlceras de la boca, esputo, biopsias de piel, etc .

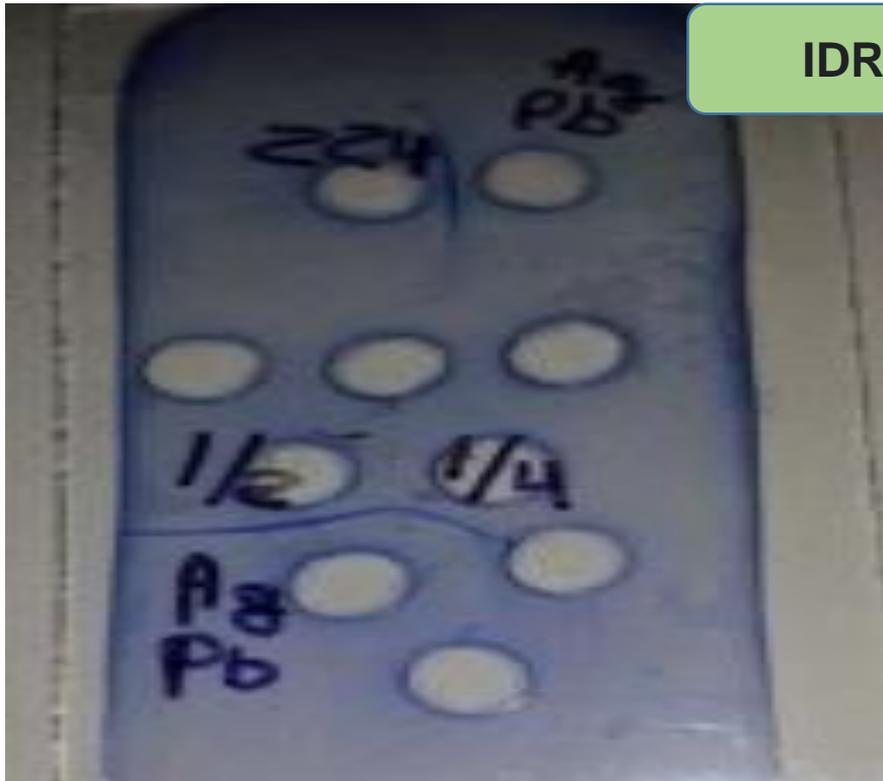
cultivos exitosos se obtienen de punciones de ganglios o biopsias de órganos profundos

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

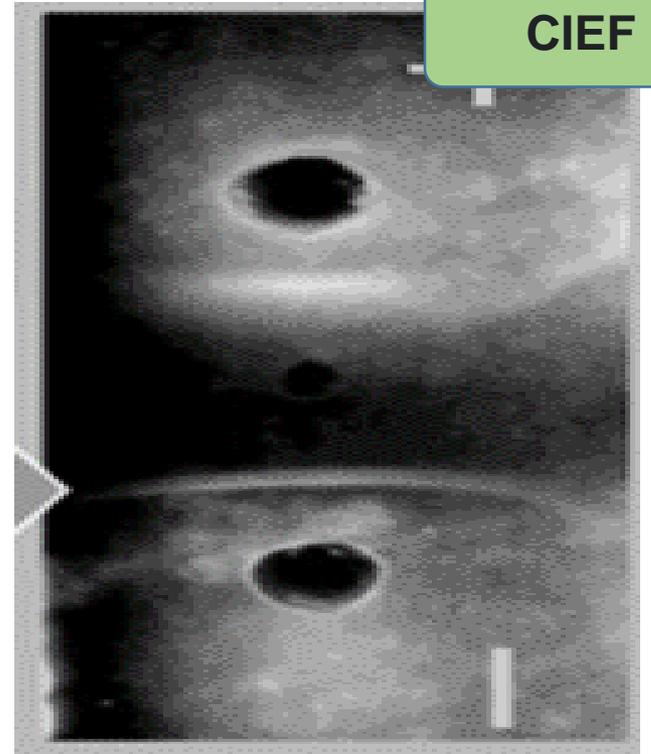
Pruebas complementarias

Todas las técnicas se pueden realizar en suero, LBA y LCR

IDR



CIEF



PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Pruebas complementarias

ELISA de inhibición

- ✓ **Detecta Ag** de gp43 con Ac monoclonales
- ✓ **Detecta Ac** de gp43

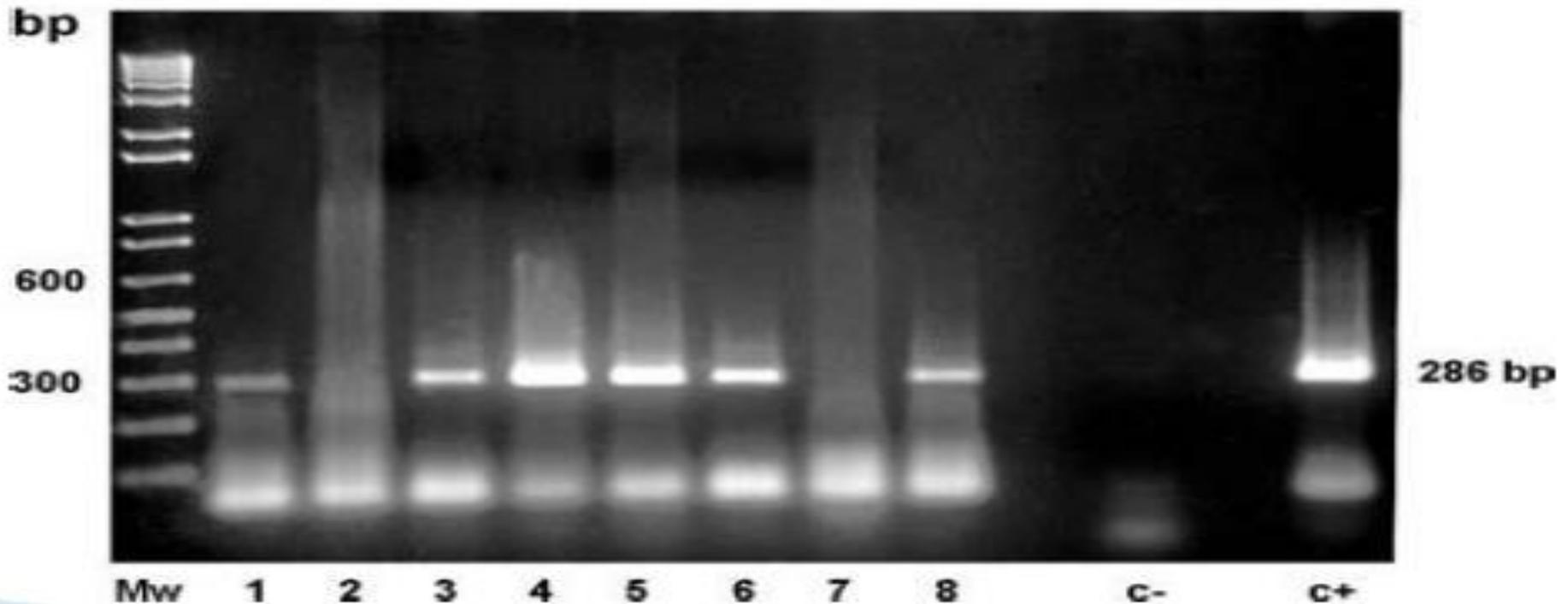
Aglutinación partículas látex

- ✓ **Detecta Ag** de gp43 con partículas sensibilizadas con Ac monoclonales
- ✓ **Detecta Ac** de gp43 con partículas sensibilizadas con Ag de la misma glicoproteína

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Pruebas complementarias

Identificación de DNA *Paracoccidioides* por reamplificación con los cebadores MG2(1)F/MG2(1)R de muestras clínicas



Se han empleado regiones ITS o gp43 para diseñar cebadores específicos para la identificación de *Paracoccidioides* tanto en cultivos como en muestras clínicas