

Paracoccidioidomicosis y artritis reumatoide. Una rara asociación

María Clemencia Cardona Gómez¹, Clara Isabel Martínez López¹,
Juan David Ramírez Barrera²

Resumen: la paracoccidioidomicosis es la micosis profunda más frecuente en América Latina. Afecta principalmente a los adultos y produce lesiones crónicas en la piel, las mucosas y los pulmones. El diagnóstico se basa en la demostración de levaduras con gemación múltiple en las muestras clínicas y mediante cultivo para demostrar su dimorfismo. Los casos reportados se han incrementado en parte por enfermedades como el SIDA y por el advenimiento de nuevas terapias inmunosupresoras. En este artículo reportamos el cuadro clínico de un paciente con artritis reumatoide en un estado avanzado y que sin terapia moduladora para su enfermedad de base presenta paracoccidioidomicosis aguda/subaguda.

Palabras clave: artritis reumatoide, paracoccidioidomicosis, itraconazol.

Cardona-Gómez MC, Martínez-López CI, Ramírez-Barrera JD. Paracoccidioidomicosis y artritis reumatoide. Una rara asociación. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 243-252.

Módulo 21 (Casos clínicos), número 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Recibido el 2 de junio de 2010; aceptado el 10 junio de 2010.

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad crónica, sistémica y progresiva causada por el hongo térmico dimórfico, *Paracoccidioides brasiliensis* [1]. Se considera la micosis más importante en Latinoamérica y puede ser encontrada desde México hasta Argentina, pero son Brasil, Colombia y Venezuela donde se ha reportado el mayor número de casos [2, 3].

La infección inicia con compromiso pulmonar y puede evolucionar con el compromiso de piel, mucosas, ganglios linfáticos, glándula adrenal y sistema nervioso central; es poco frecuente el compromiso osteoarticular y ocular [4]. Realizando una búsqueda de la literatura en las bases de datos de PubMed, Google Scholar y Scielo, no se encontró ningún caso reportado que relacionara la artritis reumatoide y la paracoccidioidomicosis, por lo que se consideró importante realizar la descripción de un caso clínico atendido en la Clínica Universitaria Bolivariana y seguidamente realizar una discusión breve y actualizada del tema.

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 38 años de edad, natural de Titiribí, Antioquia, y residente en Medellín, Antioquia. Tiene como antecedente personal de importancia artritis reumatoide desde el año 2006, en tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos

¹ Estudiante décimo semestre de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

² Médico especialista en Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. E-mail: juandres2@yahoo.com.ar

y antimaláricos, no utilizaba esteroides ni un modulador de la enfermedad debido a ciertos tipos de reacciones adversas que había presentado, específicamente con metrotexate y prednisolona, por lo que su tratamiento actual sólo era con naproxeno. Su condición de base era muy precaria por lo cual tuvo que ser jubilado (operario de fábrica) por las limitaciones funcionales que le produjo la artritis. Consultó en noviembre de 2009 por un cuadro clínico de 4 meses de evolución de tos productiva con esputo mucoide que progresó a purulento; además, fiebre subjetiva de predominio vespertino asociado a escalofrío, odinofagia, disfagia progresiva inicialmente para sólidos y luego para líquidos, y una pérdida objetiva peso de 12 kg aproximadamente. Al examen físico las mucosas se encontraban pálidas, presentaba múltiples adenopatías cervicales y axilares de 1 a 1,5 cm de diámetro móviles no dolorosas. La inspección de la boca no mostró lesiones macroscópicas al igual que las fosas nasales. En tórax presentaba deformidad cifótica y expansión alterada. La auscultación se caracterizaba por presentar disminución del murmullo vesicular y crépitos en hemitórax derecho. El abdomen se caracterizó por presentar circulación colateral en flancos, alteración de matidez esplácnica y hepatomegalia. En manos lo llamativo fue la deformidad en cuello de cisne, subluxación del pulgar y desviación cubital. Es evaluado por Medicina Interna con resultados de laboratorio (ver **tabla 1 y 2**) y exámenes de radiología simple y tomografía del tórax (ver **figura 1 y 2**). Ante la sospecha clínica de tuberculosis diseminada *versus* enfermedad linfoproliferativa, se decidió realizar biopsia de ganglio cervical y complementar estudios para la disfagia que refería el paciente (ver **tabla 3**). Se solicitó estudio de esputo seriado con coloración de Ziehl-Neelsen, que fueron negativos, y se realizó endoscopia digestiva superior que reportó una lesión faríngea inespecífica con moniliasis esofágica asociada a esofagitis, esbozo de hernia hiatal y pangastritis moderada activa. Se realizó además fibrobroncoscopia que reportó estenosis mayor del 50% de la luz traqueal por lesión infiltrante inespecífica. El resto de procedimientos se relacionan en la **tabla 3**.

Tabla 1. Resultados de las pruebas de laboratorio

Fecha	07/10/09	18/11/09	26/11/09	27/11/09
Leucocitos	9.34	6.2	7.00	
Neutrófilos	7.20	4.7	6.00	
Linfocitos	1.15	0.8	0.6	
Monocitos	0.61	0.4	0.3	
Eosinófilos	0.16	0.1	0	
Glóbulos rojos	4.36	3.6	3.6	
Hb	12	9.6	9.4	
HTO	37.4	28.6	29	
VCM	85.8	79	80.1	
Plaquetas	505	422	457	
Eritrosedimentación	78			
TP/INR		18.9	17.7	
TPT		26.5	43.4	
Dímero d		34.9		
Creatinina		1.16		
Sodio		133	133	137
Potasio		3.42	3.42	3.5
Cloro		102	100	102
Magnesio		1.7	1.7	2.2
Calcio		9.4		
Bilirrubina total		1.5		
Bilirrubina directa		0.3		
Fosfatasa alcalina		112		
AST		20		
ALT		20		
DHL		449		
Ferritina		4.27		
Ácido úrico		5		

Tabla 2. Resultados de los anticuerpos

Fecha	VDRL	VIH	Toxoplasma IgG	Toxoplasma IgM
30/10/09	No reactivo	Negativo	Negativo	Negativo
30/11/09		Negativo		

En el ganglio cervical se realizaron estudios microbiológicos iniciales de Gram, KOH y Ziehl-Neelsen, los cuales fueron negativos. El estudio histopatológico evidenció infección granulomatosa crónica, que con la tinción de plata metenamina demostró “esporas compatibles con paracoccidioidomicosis” (ver **figura 3**).

Por el tiempo de evolución y los síntomas presentados se le realizó el diagnóstico de paracoccidioidomicosis aguda/subaguda, que aunque es poco frecuente en pacientes mayores de 30 años, es posible su presentación. Se le inició tratamiento con itraconazol en suspensión oral 200 mg cada 12 horas. Seis meses después, el paciente presenta marcada mejoría de los síntomas respiratorios, gastrointestinales y evolución radiológica adecuada.

Revisión de la literatura

Las enfermedades micóticas son un problema en aumento que predomina en pacientes expuestos a antibacterianos por periodos largos o al uso de inmunosupresores o a enfermedades que alteran la funcionalidad del sistema inmune. Como ocurrió en este caso, la paracoccidioidomicosis se caracteriza por ser una infección crónica, sistémica y progresiva que suele afectar los agricultores. Aunque el sitio de infección primaria es el pulmón, es usual que en la búsqueda de atención médica predominen los síntomas por compromiso de la piel, de las mucosas y del sistema reticuloendotelial [1].

Paracoccidioides brasiliensis es un hongo dimorfo térmico, carente de fase sexual, que se encuentra como un micelio a temperaturas entre 22°C y 26°C, y como levadura a 37°C. En su forma micelial aparece como hifas septadas delgadas con ocasionales clamidiosporas, y en su forma de levadura se caracteriza porque se rodea de imágenes ovales de diferente tamaño (4 a 40 micras), dándole una apariencia típica que es la de una célula madre rodeada de múltiples células hijas en brotes (blastoconidias), a menudo llamada “en timón de barco” (ver **figura 4**); pero cuando la célula madre tiene sólo dos células hijas, suele llamarse “en cabeza de ratón Mickey” [1, 5].



Figura 1. Rayos X que muestra ensanchamiento mediastinal, infiltrados parahiliares con lesiones nodulares no calcificadas.

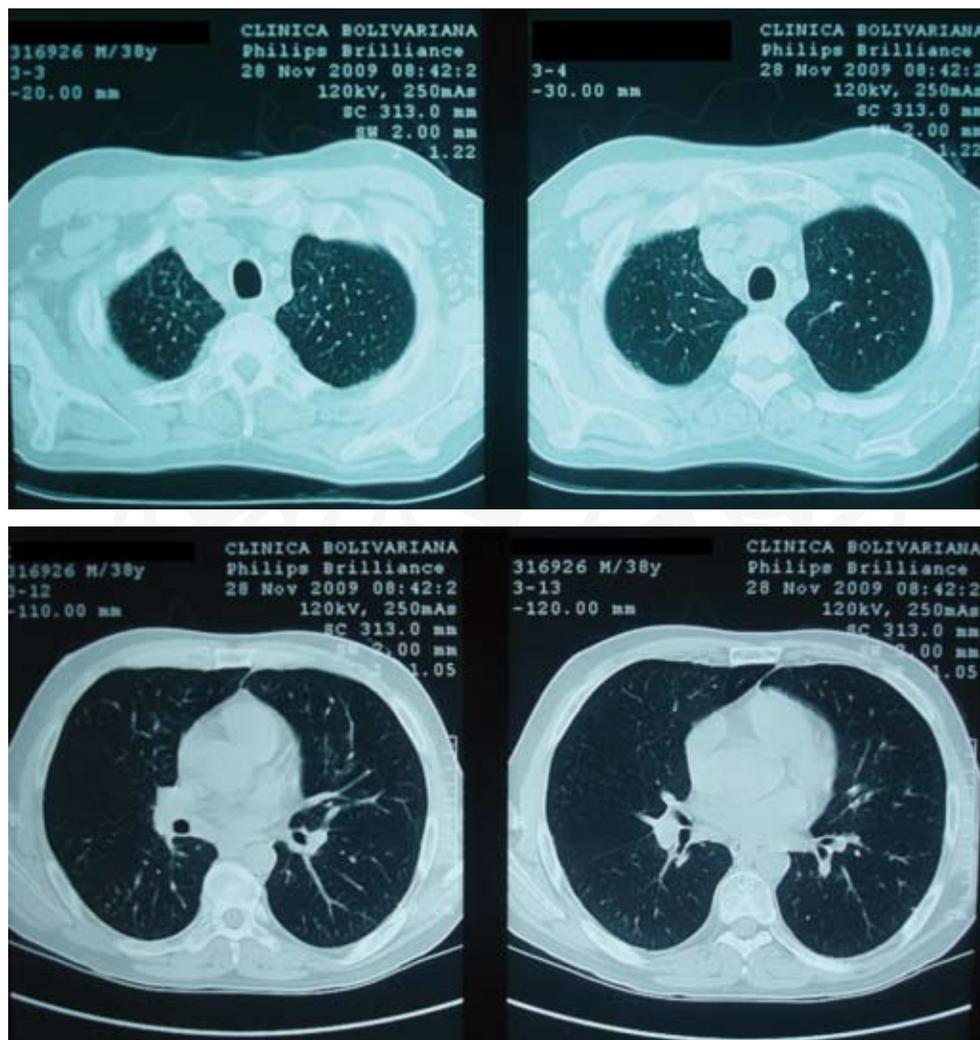


Figura 2. Aumento de ganglios mediastinales, algunas zonas de engrosamiento pleural, sin cavitaciones, sin bulas y sin derrame pleural.

Tabla 3. Imagenología y procedimientos

Fecha	Tipo	Hallazgos
02/09/09	Endoscopia digestiva superior	Lesión faringo-laríngea, moniliasis esofágica, gastritis antral. Esofagitis péptica con esbozo de hernia hiatal y pangastritis moderada inflamatoria crónica activa
06/10/09	Rayos X de tórax	Ensanchamiento mediastinal, adenomegalias derechas
26/10/09	TAC de tórax	Adenomegalias mediastinales, paratraqueales y subcarinales con engrosamiento pleural
12/11/09	Fibrobroncoscopia	Lesiones irregulares en la mucosa laríngea. Estenosis mayor del 50% de la luz traqueal. Endobronquitis leve

Su principal característica ecológica es la restricción geográfica que presenta, pues el 80% de los casos se dan en Brasil, Colombia y Venezuela [6]. Estos sitios endémicos presentan unas características particulares como son los bosques tropicales y subtropicales, donde las temperaturas son suaves con humedad alta y constante durante todo el año [7]. La tasa de incidencia anual en Brasil varía de 10 a 30 por millón y la tasa de mortalidad media es 1,4 por millón

[8]; en Colombia, la incidencia es menor y fluctúa entre 0,5 y 2,2 por millón [9]. Existen datos imprecisos acerca del hábitat real de *Paracoccidioides brasiliensis*; mediante estudios de sensibilidad (pruebas en piel con paracoccidioidina) se ha identificado que las áreas endémicas predominan en las regiones con abundantes cultivos de tabaco y café, por lo que se considera es un saprofito del suelo. Esta falta de información también ha dificultado la determinación de la ruta de la infección; sin embargo, las observaciones fisiopatológicas y los estudios experimentales en animales han descartado la implantación traumática y apuntan a la inhalación como la ruta infecciosa [10]. No se ha determinado el contagio persona-persona; los casos en su mayoría son mayores de 30 años y es rara la afectación en niños. La relación hombre:mujer es variable según las áreas evaluadas, pero en general se conoce de relaciones de hasta 15:1. La forma crónica de la enfermedad es lo más frecuente y se conocen de periodos de latencia de hasta 30 años [11].

Luego de la inhalación, la paracoccidioidomosis causa una infección asintomática, detectable por pruebas de sensibilidad dérmica o títulos de anticuerpos. Si la infección no es contenida por la inmunidad del hospedero, ésta se difundirá por todo el cuerpo por vía hematogena o linfática y se presentará según dos patrones clínicos conocidos. En niños y jóvenes por lo general menores de 30 años, el trastorno se caracteriza por tener una evolución de agudo/subagudo y presentar un curso más grave, por lo general de mal pronóstico. Compromete por igual a niños y a niñas y es llamativo que luego de la inhalación se presente afectación marcada del sistema retículo-endotelial con hipertrofia de varias cadenas de ganglios linfáticos, el hígado y el bazo; los problemas respiratorios son mínimos.

En el adulto el curso es crónico, pero con tratamiento específico la recuperación generalmente es posible; sin embargo, ocurren secuelas fibróticas que están presentes en más de la mitad de los pacientes después del tratamiento, obsta-

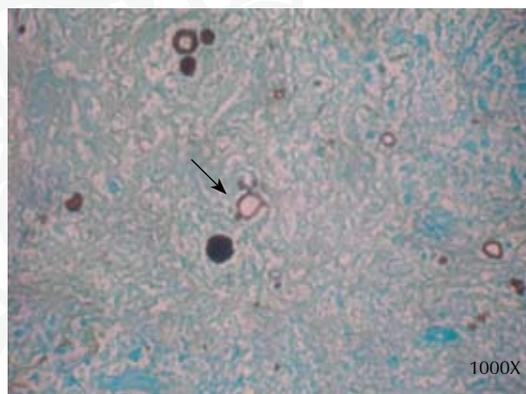
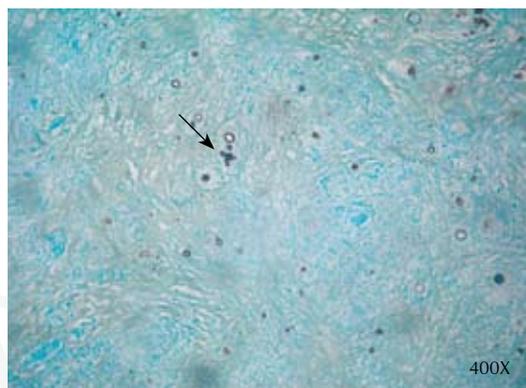


Figura 3. Ganglio reemplazado por necrosis caseosa, con reacción inflamatoria linfohistiocitaria y células gigantes multinucleadas. La tinción de plata metenamina muestra grandes esporas con gemación múltiple morfológicamente con *Paracoccidioides brasiliensis*.

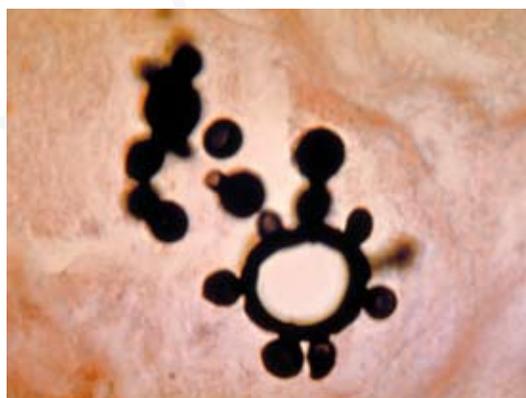


Figura 4. *Paracoccidioides brasiliensis* con coloración de plata metenamina. Fotografía por cortesía de la Dra. Lucille K. Georg. CDC, Atlanta.

culizando la restauración completa del estado de salud del paciente [1, 12]. La forma crónica puede presentarse meses o años tras la infección primaria. Los signos y los síntomas progresan lentamente y los pacientes no suelen buscar atención médica hasta varios meses después del inicio de éstos. Los síntomas pueden estar relacionados con un solo órgano (focal) o con varios órganos (diseminada). La enfermedad focal ocurre en sólo el 25% de los casos.

En ambas formas clínicas, la micosis también se manifiesta por síntomas constitucionales tales como debilidad, fiebre, malestar general y pérdida de peso [1]. El compromiso más importante es el pulmonar y las lesiones en la mucosa respiratoria superior; hasta el 90% de los pacientes presentan lesiones pulmonares pero pueden cursar con síntomas escasos o inespecíficos como tos, expectoración muco-purulenta y fiebre moderada [13].

Luego de esta primoinfección puede diseminarse a otros órganos, especialmente a mucosas bucal, lingual y paladar, observándose erosiones de bordes irregulares, consistencia dura, indolora, con una superficie cubierta de puntos hemorrágicos o purpúricos de aspecto "moriforme" (estomatitis ulceromoriforme), con compromiso de las comisuras labiales, mucosa labial, paladar blando, pilares amigdalinos y lengua. En las encías puede destruir los procesos alveolares, provocando la caída dental. Cuando está comprometida la laringe se presenta disfonía y eventualmente afonía, como lo presentó nuestro paciente [14]. La presentación cutánea pura es rara y cuando ocurre son lesiones papulosas, úlcero-costrosas, nodulares o verrucosas. En ganglios pueden ser lesiones primarias o aparentemente primarias, y secundarias a infección tegumentaria o visceral; ganglios con secreción purulenta que fistulizan [1].

Los otros sitios comprometidos que han sido identificados son el hígado, el bazo, el intestino; puede haber compromiso suprarrenal con el cual se ha descrito síndrome de Addison [15]. Sitios menos frecuentes descritos incluyen el sistema esquelético, el sistema nervioso central y el sistema genitourinario [16, 17].

Los hallazgos radiológicos se caracterizan por infiltrados alveolares parahiliares bilaterales con afectación predominantemente del campo pulmonar inferior. Un hallazgo frecuente son múltiples lesiones cavitarias. La afectación pulmonar de larga data puede llevar a secuelas graves como la fibrosis, las bulas y el enfisema [18]. Los hallazgos radiológicos del sistema nervioso central suelen incluir un anillo intensificando las lesiones localizadas en el cerebro, el tálamo, el cerebelo, el tallo cerebral y la médula espinal. La afectación articular se caracteriza por derrame periarticular con erosiones óseas y/o el estrechamiento del espacio articular; el hallazgo típico radiográfico es la lisis ósea con o sin un borde de esclerosis [1].

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la paracoccidioidomicosis se basa en la visualización microscópica de los hongos sugestivos de *Paracoccidioides brasiliensis* o mediante el cultivo de éste a partir de muestras clínicas como esputo, pus, aspirados de ganglios linfáticos y raspados de las lesiones cutáneas. Las pruebas serológicas pueden ser útiles tanto para el diagnóstico como para vigilar la respuesta al tratamiento [1].

El método de rutina para la preparación en fresco es el hidróxido de potasio (KOH). Con éste se hace diagnóstico en más del 90% de los casos. Un examen directo positivo en el huésped es muy sugestivo del diagnóstico, incluso si el cultivo es negativo [1, 19]. En biopsias se recomienda la tinción de Gomori-Grocott (plata-metenamina) y las lesiones características son la presencia de granulomas con levaduras en el centro (fagocitadas), también se presentan gran cantidad de neutrófilos, células epiteliales y células gigantes multinucleadas. Para el cultivo se recomienda el agar Sabouraud con agente antibacteriano y ciclohexidima, el tiempo de crecimiento es de 4 a 6 semanas [1].

Mediante pruebas serológicas se realiza la detección de anticuerpos específicos (IgG, IgM e IgE) para la evaluación inicial de los pacientes y para supervisar la respuesta al tratamiento. Varias pruebas serológicas están disponibles, el método más fácil es el de inmunodifusión en gel que demuestra circulación de anticuerpos de manera sensible y específica, su problema radica en que puede ser positivo años después de haberse recibido tratamiento adecuado. Otras pruebas son la fijación del complemento, el ELISA y la conrainmunolectroforesis. La utilidad de algunas pruebas serológicas, como la fijación del complemento y el ELISA están limitadas por la reactividad cruzada antigénica entre *Paracoccidioides brasiliensis* y otros hongos, especialmente *Histoplasma capsulatum* [20]. Otros métodos diagnósticos utilizados pero con poca disponibilidad son la detección de antígenos y métodos de amplificación de ADN por PCR [21, 22].

La enfermedad debe diferenciarse de la tuberculosis con la que puede coexistir en un 15% de los pacientes con paracoccidioidomicosis. También deben considerarse neoplasias (incluyendo linfoma), histoplasmosis, leishmaniasis, lepra y sífilis. Sólo el aislamiento del hongo es capaz de establecer el diagnóstico correcto. Para resaltar, en concordancia con nuestro caso la paracoccidioidomicosis no se comporta como una enfermedad oportunista, aunque ocasionalmente ha sido reportada en pacientes inmunosuprimidos, incluyendo aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) [1].

Paracoccidioides brasiliensis es sensible a la mayoría de los agentes antimicóticos, como la anfotericina B, los azoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), a la terbinafina e incluso a las sulfonamidas. De estos, es el itraconazol es que más estudios presenta y el más utilizado. La anfotericina B se reserva para pacientes con enfermedad severa [12, 23].

Para pacientes con enfermedad leve a moderada se prefiere el itraconazol por encima de los otros azoles, o trimetoprim-sulfametoxazol. La dosis del itraconazol es de 4 a 10 mg/kg/día, máximo 200 mg dos veces por día por vía oral, con un 90% de éxito terapéutico y un 3% de recaídas a 5 años; sin embargo, puede fracasar por déficit de absorción en los casos con compromiso intestinal, o bloqueo de los linfáticos mesentéricos. Para la presentación en tabletas el problema de la absorción es muy importante por lo que se han realizado estudios tratando de mejorar ésta, con bebidas cítricas o con el uso de coca-cola. Para evitar estos inconvenientes, la recomendación actual es darlo en suspensión con el estómago vacío [24, 25].

El ketoconazol (5 a 7 mg/kg/día) es igualmente eficaz, se utiliza también por vía oral acompañado de una bebida ácida. Presenta una tasa de éxito del 84% y una tasa de recaídas del 10% a 5 años. Los fracasos del ketoconazol se deben a los mismos motivos enunciados con el itraconazol. Es ligeramente más tóxico que el itraconazol, pero más económico [26]. No se recomienda el fluconazol, las dosis necesarias son muy altas y las tasas de recaídas son prohibitivas. El voriconazol tiene actividad *in vitro* contra el *Paracoccidioides brasiliensis*, pero sólo ha sido evaluado en un estudio con muestra pequeña para el tratamiento de la enfermedad, aunque resultó tan efectivo como el itraconazol, se requieren más ensayos clínicos [27].

Para los pacientes con enfermedad grave (hipotensión, falla respiratoria, intolerancia vía oral y desnutrición muy avanzada) se recomienda el uso de anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/día). Su principal problema es la toxicidad renal y medular. Una vez conseguida la resolución clínica, que en general toma de 20 a 40 días de terapia intravenosa, se puede realizar el cambio a terapia oral continuando con itraconazol [12].

Otro tratamiento considerado para la paracoccidioidomicosis es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP: 8 a 10 mg/kg dividido en tres dosis por día), el cual ha sido utilizado durante mucho tiempo como la primera opción de tratamiento por su excelente tolerancia, con pocos efectos indeseables y una efectividad del 80%, pero es necesario un tratamiento prolongado de hasta 2 años para evitar recaídas. En los casos graves ha sido utilizado en su presentación

venosa. Además, es de bajo costo, de fácil administración oral y está disponible en la mayoría de los centros de salud [12].

El tratamiento de *Paracoccidioides brasiliensis* es prolongado y su prematura interrupción conlleva a un alto riesgo de recurrencia. De todas formas, no existe consenso en cuanto al tiempo de duración y éste continúa siendo materia de debate. Se tiene como concepto general que el tratamiento con azoles requiere menor tiempo, aproximadamente 6 a 12 meses, comparado con el trimetoprim-sulfametoxazol que requiere un periodo usualmente más largo, de 2 años. Si el paciente tuvo una presentación grave de la enfermedad, compromiso del sistema nervioso central o es inmunocomprometido (VIH, cáncer, trasplante) deberá ser tratado por 2 años aun si es con itraconazol [12, 28].

Para entender la presentación en nuestro caso clínico, es necesario recordar que nuestro sistema inmune por medio de la primera línea de defensa es capaz de establecer un mecanismo de contención (polimorfonucleares, macrófagos alveolares, células NK, complemento, citoquinas, quimioquinas) que logra mantener la infección, pero es incapaz de erradicarla por completo [5, 29-31]. La inmunidad mediada por células es fundamental, siendo la respuesta Th2 (células T ayudadoras) la más importante y la que le da al paciente un patrón de citoquinas característico (bajos niveles de IFN- γ , altos niveles de IL-4, IL-5 e IL-10 y un defecto en la síntesis de IL-2) [32-34]. Lo contrario ocurre en pacientes que viven en áreas endémicas como el nuestro; la exposición crónica al parecer cambia el perfil de citoquinas y de respuesta celular predominando las células Th1 y produciendo cierta resistencia a la manifestación y progresión de la enfermedad [1, 35]. Es bien conocido que en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la respuesta humoral está caracterizada por producción de autoanticuerpos contra antígenos propios, con una producción excesiva de citoquinas Th2 (IL-4, IL-10). En cambio, la artritis reumatoide es una enfermedad con un tipo de respuesta celular y producción de citoquinas Th1 (IL-2, TNF- α , INF- γ) las cuales son las principales encargadas de la destrucción del cartílago y posteriormente del hueso subcondral. Esta desviación de la inmunidad en nuestro paciente pudo haber contribuido a la presentación de la enfermedad puesto que la única inmunosupresión de base estaba asociada a la artritis reumatoide [36, 37].

Agradecimientos

Al Doctor Carlos Agudelo, Médico Internista, Residente de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana, por la lectura crítica del texto.

Abstract: Paracoccidioidomycosis is the most common deep mycosis in Latin America. It mainly affects adults and produces chronic lesions in skin, mucous membranes and lungs. The diagnosis is based on the demonstration of multiple budding yeast in clinical specimens and culture to demonstrate dimorphism. Reported cases have increased in part due to diseases such as AIDS and the advent of new immunosuppressive therapies. We report the clinical manifestations of a patient with rheumatoid arthritis at an advanced stage, who despite the lack of modulating therapy for his underlying disease, presents with acute/subacute paracoccidioidomycosis.

Key words: Rheumatoid arthritis, paracoccidioidomycosis, itraconazole.

Cardona-Gómez MC, Martínez-López CI, Ramírez-Barrera JD. Paracoccidioidomycosis and rheumatoid arthritis. A rare association. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 243-252.

Module 21 (Clinical cases), number 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Received on June 2, 2010; accepted on June 10, 2010.

Bibliografía

1. **Restrepo A, Tobón A.** *Paracoccidioides Brasiliensis*. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2009; 3357-3363.
2. **Londero A, Ramos C.** Paracoccidioidomycosis: estudio clínico-5. micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. *J Pneumol* 1990; 16: 129-132.
3. **Cadavid D, Restrepo A.** Factors associated with *Paracoccidioides brasiliensis* infection among permanent residents of three endemic areas in Colombia. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 121-133.
4. **Tobón AM, Agudelo CA, Restrepo CA, et al.** Adrenal function status in patients with paracoccidioidomycosis after prolonged post-therapy follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 111-114.
5. **Zaputovich F, Cardozo L, Di Martino B.** Paracoccidioidomycosis en paciente HIV. *Rev Esp Patol* 2008; 41: 150-153.
6. **Theodoro RC, Bagagli E, Oliveira C.** Phylogenetic analysis of PRP8 intein in *Paracoccidioides brasiliensis* species complex. *Fungal Genet Biol* 2008; 45: 1284-1291.
7. **Calle D, Rosero DS, Orozco LC, Camargo D, Castaneda E, Restrepo A.** Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 309-315.
8. **Coutinho ZF, Silva D, Lazera M, et al.** Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saude Publica* 2002; 18: 1441-1454.
9. **Restrepo A, McEwen JG, Castaneda E.** The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Mycol* 2001; 39: 233-241.
10. **Benard G, Kavakama J, Mendes-Giannini MJ, Kono A, Duarte AJ, Shikanai-Yasuda MA.** Contribution to the natural history of paracoccidioidomycosis: identification of the primary pulmonary infection in the severe acute form of the disease—a case report. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e1-e4.
11. **Restrepo A.** Morphological aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* in lymph nodes: implications for the prolonged latency of paracoccidioidomycosis? *Med Mycol* 2000; 38: 317-322.
12. **Travassos LR, Taborda CP, Colombo AL.** Treatment options for paracoccidioidomycosis and new strategies investigated. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 251-262.
13. **Pereira RM, Bucarechi F, Barison Ede M, Hessel G, Tresoldi AT.** Paracoccidioidomycosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46: 127-131.
14. **Restrepo A, Benard G, de Castro CC, Agudelo CA, Tobon AM.** Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 182-197.
15. **Colombo AL, Faical S, Kater CE.** Systematic evaluation of the adrenocortical function in patients with paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 1994; 127: 89-93.
16. **Amstalden EM, Xavier R, Kattapuram SV, Bertolo MB, Swartz MN, Rosenberg AE.** Paracoccidioidomycosis of bones and joints. A clinical, radiologic, and pathologic study of 9 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 213-225.
17. **Severo LC, Kauer CL, Oliveira F, Rigatti RA, Hartmann AA, Londero AT.** Paracoccidioidomycosis of the male genital tract. Report of eleven cases and a review of Brazilian literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 38-40.
18. **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.
19. **Brummer E, Castaneda E, Restrepo A.** Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 89-117.
20. **de Camargo ZP.** Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 2008; 165: 289-302.
21. **Marques da Silva SH, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Blotta MH, Lopes JD, Pires De Camargo Z.** Monitoring gp43 antigenemia in Paracoccidioidomycosis patients during therapy. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2419-2424.
22. **Gomes GM, Cisalpino PS, Taborda CP, de Camargo ZP.** PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3478-3480.
23. **Menezes V, Soares B, Fontes C.** Drugs for treating paracoccidioidomycosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD004967.
24. **Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A.** Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 235-237.
25. **Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M.** Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H2 blockers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:535-540.

26. **Chin TW, Loeb M, Fong IW.** Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketocozazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1671-1675.
27. **Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA.** An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioomicosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1462-1469.
28. **Morejon KM, Machado AA, Martinez R.** Paracoccidioomicosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 359-366.
29. **de Camargo ZP, de Franco MF.** Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioomicosis. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 41-48.
30. **Gonzalez A, Sahaza JH, Ortiz BL, Restrepo A, Cano LE.** Production of pro-inflammatory cytokines during the early stages of experimental *Paracoccidiooides brasiliensis* infection. *Med Mycol* 2003; 41: 391-399.
31. **Mamoni RL, Nouer SA, Oliveira SJ, et al.** Enhanced production of specific IgG4, IgE, IgA and TGF-beta in sera from patients with the juvenile form of paracoccidioomicosis. *Med Mycol* 2002; 40: 153-159.
32. **Aguado MT, Lambris JD, Tsokos GC, et al.** Monoclonal antibodies against complement 3 neoantigens for detection of immune complexes and complement activation. Relationship between immune complex levels, state of C3, and numbers of receptors for C3b. *J Clin Invest* 1985; 76: 1418-1426.
33. **Karhawi AS, Colombo AL, Salomao R.** Production of IFN-gamma is impaired in patients with paracoccidioomicosis during active disease and is restored after clinical remission. *Med Mycol* 2000; 38: 225-229.
34. **Sugar AM, Restrepo A, Stevens DA.** Paracoccidioomicosis in the immunosuppressed host: report of a case and review of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 340-342.
35. **Kashino SS, Fazioli RA, Cafalli-Favati C, et al.** Resistance to *Paracoccidiooides 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.
36. **Smeenk R, Brinkman K, van den Brink H, et al.** Antibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus. Their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 100-110.
37. **Lee DM, Weinblatt ME.** Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911.



Cisnes negros, La Ceja, Antioquia
Germán Campuzano Maya