

Las micosis orales en la era del sida

Wilson Delgado¹ y José Manuel Aguirre²

¹ Facultad de Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú y

² Departamento de Estomatología, Universidad del País Vasco (UPV-EHU), Leioa, Vizcaya.

Resumen

Diferentes factores asociados al desarrollo y al progreso, así como la aparición de nuevas enfermedades facilitadoras y la administración de fármacos inmunosupresores, han condicionado un aumento importante de las micosis orales y su universalización. Junto a la candidosis otras micosis orales como la histoplasmosis y la paracoccidioidomicosis presentan en la actualidad un especial interés. En este trabajo revisamos los principales aspectos de estos procesos orales haciendo un especial hincapie en los datos clinicopatológicos y terapéuticos.

Palabras clave

Oral, Candidosis, Histoplasmosis, Paracoccidioidomicosis

Oral mycoses in the AIDS era

Summary

The present advancement and generalitation of oral mycosis is probably due to different factors associated to the progress and development of the countries and the presence of medically compromised patients and immunosuppressor therapies. From all these mycoses, oral candidosis is the commonest, but histoplasmosis and paracoccidioidomycosis are also important. The main clinicopathologic and therapeutic features of those oral diseases are reviewed in this paper.

Key words

Oral, Candidosis, Histoplasmosis, Paracoccidioidomycosis

Las facilidades existentes en la actualidad en los sistemas de comunicación y de transporte permiten a las personas visitar diferentes zonas geográficas. De este modo algunas infecciones, entre ellas las micóticas, que antes estaban restringidas a determinadas regiones del mundo, hoy pueden ser adquiridas por viajeros que han estado sólo temporalmente en dichas regiones consideradas endémicas para algunas de estas enfermedades. Por otro lado, la pandemia más importante que desde hace quince años afecta a la humanidad, la infección por el VIH productor del sida, ha permitido el resurgimiento de una amplia variedad de infecciones oportunistas, entre las que destacan las infecciones micóticas que comprometen diferentes sistemas y órganos, como la cavidad oral, y son una parte fundamental del síndrome. A los dos datos anteriores debemos añadir el hecho de que en la actualidad se ha generalizado el uso de numerosos medicamentos inmunosupresores para el tratamiento y control de una amplia variedad de enfermedades crónicas, neoplásicas, inmunológicas, etc., lo que favorece el establecimiento y desarrollo de las infecciones por hongos. Por consiguiente, los conceptos tradicionales de infección micótica endémica, que ocurre en individuos normales que viven en determinadas regiones y el de infección micótica oportunista, que se presenta sólo en personas con alteraciones sistémicas, particularmente inmunodeficientes, deben ser cuestionados cuando se plantea un problema de diagnóstico relacionado con una probable micosis.

La cavidad oral es una de las localizaciones más frecuentes de las infecciones por hongos en el ser huma-

no. La aparición de infecciones micóticas en la mucosa oral puede ser el resultado de: a) una proliferación desequilibrada de microorganismos comensales de la boca, como es el caso de la candidosis, b) una inoculación directa de agentes patógenos, como ocurre en la esporotricosis, c) una diseminación hemática de hongos que entraron en el organismo por inhalación y que luego de infectar los pulmones, alcanzan a través de la sangre la cavidad oral, dando lugar a diferentes alteraciones que se manifiestan en la mucosa oral y en los huesos maxilares, como ocurre en la paracoccidioidomicosis. El desarrollo en la cavidad oral de una infección por hongos que originalmente penetró e infectó a órganos distantes, probablemente esté relacionada con las condiciones de temperatura, humedad, pH, microtraumatismo y otras características inherentes a esta zona anatómica.

En las micosis orales debemos tener en cuenta que:

- 1.- en la mayor parte de los casos se van a precisar uno o varios factores facilitadores para producirse la enfermedad;
- 2.- el diagnóstico de certeza de la infección debe ser clínico, microbiológico y, si es posible, histopatológico; y
- 3.- la terapéutica debe ir encaminada a controlar o eliminar los factores facilitadores, eliminar físicamente si es posible el foco infeccioso y administrar el antifúngico más adecuado.

Por estos motivos hemos considerado que puede resultar interesante y de actualidad hacer una revisión clinicopatológica de las infecciones micóticas más importantes de la cavidad oral.

CANDIDOSIS ORAL

Es una micosis superficial, producida por levaduras del género *Candida*. *Candida albicans* es la especie que más comunmente se aísla, apareciendo en más del 70% de los aislamientos [1]. También se han reconocido en la cavidad oral otras especies como *Candida tropicalis*,

Candida glabrata, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, etc.

Candida forma parte de la microbiota oral del ser humano sano y en condiciones normales está presente hasta en el 71% de los sujetos sanos, por lo general en uno de cada tres [2,3]. La colonización oral está influenciada por la edad y es mayor entre los niños y ancianos [3]. En España, los recién nacidos presentan una colonización oral por levaduras del 30%, siendo *C. parapsilosis* y *C. albicans* las especies más frecuentes [4,5]. Por otro lado, cerca del 90% de los mayores de 60 años hospitalizados presentan *Candida* en la boca [6].

El número de unidades formadoras de colonias en la cavidad oral varía entre 300 y 500 por ml de saliva en condiciones no patológicas y presenta una variación diaria con máximos al amanecer y al anochecer [7,8]. Las levaduras colonizan más frecuentemente la mucosa de la lengua, paladar y zona yugal. Las prótesis removibles y las superficies mucosas recubiertas por las bases protéticas son un reservorio especial para las levaduras orales. No obstante, otros elementos también pueden actuar como vehículos para las levaduras ya que incluso han sido aisladas de los cepillos dentales [9].

Se han investigado diferentes rutas de infección para *C. albicans* en el ser humano. Lo más común es que las candidosis orales sean de carácter endógeno siendo más infrecuentes las exógenas. No obstante, está bien documentada la contaminación del recién nacido a partir de candidosis vaginal materna [10] o del personal sanitario en unidades neonatales [11].

La candidosis oral constituye en la actualidad un proceso muy frecuente, especialmente en los pacientes portadores de prótesis removibles o con inmunodeficiencias. *Candida* como agente oportunista que coloniza la mucosa oral, necesita que aparezcan una serie de factores facilitadores para transformarse en patógeno y producir enfermedad.

Los factores facilitadores que permiten que *Candida* pase de comensal a patógeno pueden ser microbiológicos, ambientales o propios del huésped [2,12]. En muchos casos van a coexistir varios factores en un mismo paciente, como ocurre en ancianos portadores de prótesis removibles y con algún proceso sistémico o sometidos a medicación.

La adherencia a la superficie oral es un prerrequisito importante para la colonización y/o infección por el hongo, y va a depender de la especie, de la concentración, del medio, etc. Asimismo, va a estar relacionada con factores del hospedador como la cantidad de saliva, la dieta, el pH, la temperatura, la presencia de otros agentes microbianos, el tipo de superficie, etc. [12]. De este modo, el material acrílico de las prótesis removibles es un producto fácilmente colonizable y va a ser fundamental en procesos como la estomatitis protética [12,13].

En la infección por VIH, las candidosis orales representan una de las lesiones más comunes tanto en los estadios precoces como en el sida. En algunos estudios [14] se señala que más del 75% de los pacientes infectados presentan candidosis durante el curso de la enfermedad. Además, tanto la candidosis eritematosa como la pseudomembranosa van a tener valor pronóstico de cara al desarrollo del sida en estos pacientes [15].

La sequedad (xerostomía) afecta de un modo fundamental a la colonización oral por *Candida*, tanto al disminuir la acción limpiadora mecánica, como al disminuir el pH y los productos antifúngicos, como la lisozima [12]. En la actualidad la xerostomía es especialmente frecuente entre las personas ancianas, muchas de las cuales están siendo tratadas con antidepresivos, diuréticos o antihiper-

tensivos, o que presentan un síndrome de Sjögren, o xerostomía secundaria a radioterapia, etc.

El déficit de hierro facilita la aparición de candidosis orales ya que provoca alteraciones epiteliales en la mucosa oral, disminuye la inmunidad celular y altera la respuesta humoral y fagocitaria [12]. Se ha propuesto a la anemia ferropénica como un importante factor etiológico en las candidosis mucocutáneas crónicas [2]. De un modo similar actuarían también ciertas hipovitaminosis y la malnutrición en general.

La administración de antibióticos sistémicos provoca una modificación del medio oral reduciendo antagonistas microbianos y facilitando la proliferación fúngica. Son frecuentes las candidosis tras el tratamiento tóxico de las aftas herpetiformes con tetraciclinas [16]. Se ha señalado que los antibióticos también pueden producir una reducción en la actividad anti-*Candida* de los neutrófilos [12].

Los corticoides facilitan las candidosis a través de un mecanismo de reducción de la resistencia del hospedador y de estimulación de la proliferación de *Candida* [2]. En un estudio reciente hemos observado candidosis oral en el 25% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica sometidos a una terapia prolongada con corticoides y antibióticos [17].

La administración de inmunosupresores posibilita una modificación de la respuesta defensiva facilitando también las infecciones por hongos [2]. En los pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica se produce una atrofia epitelial y una neutropenia que promueven la aparición de mucositis y ulceraciones orales, facilitando la candidosis [12].

Clásicamente se ha señalado que en los pacientes diabéticos descontrolados existe una mayor predisposición a las candidosis orales. No obstante, a pesar de que se ha comprobado un aumento de la colonización oral por *Candida*, no se han podido demostrar diferencias con los grupos de control cuando se estudiaba la existencia de candidosis orales sintomáticas o asintomáticas [12]. De este modo, la cantidad de unidades formadoras de colonias de *Candida* fue significativamente mayor en los portadores de prótesis removibles que en los pacientes dentados con diabetes [18].

Se ha reconocido que las dietas ricas en hidratos de carbono predisponen a las candidosis orales y que la capacidad de adhesión a las células epiteliales aumenta con una dieta hiperhidrocarbonatada [19].

El tabaco es un facilitador importante de la colonización oral por levaduras [20], ya que crearía un terreno abonado en la cavidad oral, con o sin leucoplasia, para la colonización del epitelio por *Candida* [18]. Esta relación es tan importante que algunos autores [21] consiguen resolver las lesiones de candidosis oral crónica sólo con el cese del consumo de tabaco, sin utilizar ningún tratamiento antifúngico.

Formas clínicas

Siguiendo a los principales autores [2,12,22] podemos clasificar a las candidosis orales en: pseudomembranosa (aguda o crónica), eritematosa (aguda o crónica), hiperplásica, lesiones orales asociadas (queilitis angular, glositis rómbica y estomatitis protética) y candidosis mucocutáneas.

La candidosis pseudomembranosa (CPs) es la forma clínica oral más clásica pero no la más común en la actualidad. La CPs es frecuente en los pacientes infectados por el VIH, ya que puede suponer hasta el 50% de las candidosis y es significativamente más frecuente entre los

pacientes con menos de 200 linfocitos CD4/ml [23].

Clínicamente se caracteriza por la presencia de grumos o placas blancas o blanco-amarillentas de consistencia blanda o gelatinosa que crecen de manera centrífuga y que se pueden eliminar por raspado dejando una zona eritematosa, erosionada o ulcerada, en ocasiones dolorosa (Figura 1). Estas placas cremosas se pueden localizar en cualquier lugar de la cavidad oral aunque predominan en la mucosa yugal, paladar, orofaringe y márgenes laterales de la lengua. En la mayoría de los casos, la sintomatología es mínima, pero en los casos masivos, los pacientes pueden quejarse de dolor, ardor o disfagia [24]. En los pacientes VIH (+) se observan formas crónicas difíciles de erradicar y en zonas posteriores, como el paladar blando, pilares amigdalinos, zonas retromolares, etc., o infrecuentes como la encía (Figura 1).

En los adultos favorece su aparición la utilización de antibióticos de amplio espectro, la xerostomía, la utilización de corticoides inhalados, el tabaquismo, los tratamientos con inmunosupresores y quimioterapia, la presencia de un proceso leucémico y la infección por VIH. En los niños está facilitado por la existencia de un sistema inmunológico inmaduro, antibióticos de amplio espectro, alteraciones congénitas y la posible contaminación materna o en la guardería [12].

El diagnóstico diferencial de la CPs incluye al resto de las lesiones blancas orales como la leucoplasia, la



Figura 1. Candidosis pseudomembranosa en el paladar.

leucoplasia vellosa, la candidosis hiperplásica, el liquen oral, la mucosa mordisqueada, el nevo blanco esponjoso, etc. Histológicamente la pseudomembrana está constituida por material necrótico, restos de alimentos, leucocitos y bacterias junto a células epiteliales con levaduras e hifas de *C. albicans*. Los hongos se sitúan invadiendo el epitelio superficial paraqueratósico y, por lo general, no penetran más allá del estrato corneo. Es un dato muy característico la presencia de edema y microabscesos de polimorfonucleares en el epitelio. El tejido conectivo subepitelial presenta un infiltrado inflamatorio mixto con leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos [18].

La candidosis eritematosa (CE), también llamada "atrófica", es muy común y se presenta clínicamente como un área rojiza en la mucosa oral sin la presencia de grumos o placas eliminables (Figura 2). Las localizaciones más comunes suelen ser el dorso de la lengua, en su

zona central y el paladar duro, dando una imagen clásica en espejo. Esta forma es común en los pacientes infectados por VIH y en los que utilizan inhalaciones de corticoides o antibióticos de amplio espectro [25]. En los pacientes VIH (+) la CE es el tipo más frecuente y es más común en los estadios iniciales (más de 200 CD4/ml) [23].

La histopatología en la CE es similar a la observada en la CPs pero se reconoce un menor número de levaduras en el epitelio superficial y un infiltrado



Figura 2. Candidosis eritematosa en el dorso lingual.

polimorfonuclear menos prominente [18]. El diagnóstico diferencial de la CE debe realizarse con las lesiones eritematosas orales como la eritroplasia, liquen erosivo, glositis rómbica, enfermedades vesículoampollosas, lesiones traumáticas, procesos deficitarios, etc.

La candidosis hiperplásica (CH), o "leucoplasia candidósica" o "candidosis nodular", es una forma poco frecuente y controvertida. Se define como una lesión oral en placas o pequeños nódulos blancos, adheridos firmemente a un área eritematosa sin que puedan ser eliminados por el raspado y que no pueden ser atribuidos a ninguna otra lesión diagnosticable. Se puede localizar en cualquier lugar de la cavidad oral pero es más frecuente en la mucosa yugal cerca de las áreas retrocomisurales y en la lengua (Figura 3). La CH está estrechamente relacionada con las leucoplasias no homogéneas, frecuentemente colonizadas por *Candida*, y con la "leucoplasia vellosa" presente en pacientes inmunodeprimidos en los bordes linguales.

La relación entre la leucoplasia y *Candida* se basa en la existencia de factores facilitadores comunes como el tabaco y la queratosis oral. El tabaco favorece la infección candidósica y condiciona hiperqueratosis que va a ser colonizada por los hongos. Existe una relación entre el tipo no homogéneo de leucoplasia, el grado de displasia y la presencia de *Candida*, sobre todo en las zonas yugales retrocomisurales [26]. Recientemente se ha comprobado que cerca del 50% de los pacientes con leucoplasia y liquen oral presentan colonización oral por levaduras del género *Candida* [27]. En la CH es imprescindible la realización de una biopsia para determinar el diagnóstico y el grado de displasia epitelial [18].

La queilitis angular es una alteración labial que se



Figura 3. Candidosis hiperplásica retrocomisural.

caracteriza por un enrojecimiento de las comisuras labiales, con aparición de grietas o fisuras y formación de costras. Suele aparecer de forma bilateral y es muy frecuente en pacientes ancianos desdentados. En muchas ocasiones se trata de una infección mixta por cocos Gram positivos y *Candida*, sobre todo en pacientes jóvenes. Existen diferentes factores facilitadores asociados al envejecimiento, a la disminución de la dimensión vertical, a defectos protésicos, xerostomía, déficits vitamínicos y de hierro, diabetes o inmunodeficiencias, etc. [18]. En los pacientes VIH (+) suele ser bilateral, crónica y recidivante. Una queilitis angular repetida rebelde debe hacernos sospechar una inmunodeficiencia cuando se presenta en pacientes jóvenes no portadores de prótesis removibles. En España representa la tercera forma más común de candidosis oral tras la CE y la CPs en los pacientes VIH (+) [23].

La glositis rómbica es una lesión no dolorosa que aparece como una depapilación o una hiperplasia en la porción media y central del dorso lingual, y que es más común entre los varones adultos, fumadores y diabéticos. De la idea general de que este proceso procedía de un remanente del tubérculo impar ha pasado a considerarse como una candidosis crónica del dorso lingual favorecida por una vascularización menor de esta zona central lingual [26]. Es una lesión que en algunas series aparece hasta en el 18% de los pacientes VIH (+) [29].

La estomatitis protética es un proceso inflamatorio que se caracteriza por un enrojecimiento persistente del área que sirve de soporte a una prótesis removable, preferentemente palatina. Esta enfermedad puede afectar a más del 70% de los portadores de prótesis removibles. Puede presentar un aspecto eritematoso liso (atrófico) o eritematoso papilar (hiperplásico) y creemos que es inadecuado denominarla "candidosis crónica atrófica" ya que en muchos casos no se descubre la presencia de *Candida* [30]. La etiopatogenia es multifactorial con factores protésicos, higiénicos, microbiológicos, de utilización de las prótesis, dietéticos, sistémicos y desconocidos. En estos pacientes se desarrollarían fenómenos inmunológicos e inflamatorios en los que estaría involucrada *C. albicans* [13,31]. De ese modo *C. albicans* constituye un factor etiopatogénico de primer orden, pero no el único, en el desarrollo y mantenimiento de la estomatitis protética [30].

Diagnóstico

El diagnóstico fundamental en las candidosis orales es clínico. La demostración citológica o microbiológica de levaduras no es un dato significativo en ausencia de

clínica sugestiva de candidosis.

El diagnóstico de laboratorio de la candidosis se basa en la demostración del hongo en las muestras clínicas, el cultivo y posterior identificación del microorganismo y en el diagnóstico serológico [32].

La realización de un frotis y la observación del microorganismo es un método fácil de realizar pero en ocasiones poco sensible ya que precisa la existencia de un número significativo de levaduras para ser reconocido y poder ser valorado como positivo. La presencia de pseudohifas o hifas más que de blastosporas se ha asociado con la existencia de infección por *Candida*, junto a la presencia de acúmulos de células inflamatorias en los frotis citológicos [33,34] (Figura 4).

El cultivo de la muestra clínica es un método diagnóstico muy sensible pero menos específico, ya que como *Candida* puede colonizar la cavidad oral, es positivo en portadores asintomáticos. El análisis cuantitativo del número de unidades formadoras de colonias a partir de la saliva nos puede permitir diferenciar los portadores de los infectados. De este modo los sujetos con menos de 400 unidades serían portadores y los que presentarían más de 400 estarían infectados [8].

Debido a que las levaduras forman parte de la microbiota oral normal y pueden proliferar rápidamente in vitro, los especímenes histológicos deben ser procesados rápidamente una vez son recogidos. El análisis microscópico de los hongos en las secciones histológicas constituye el elemento más importante en el diagnóstico. En la mayor parte de las candidosis orales no está indicado realizar biopsias diagnósticas y solo se debe realizar cuando existe un diagnóstico diferencial difícil, en los casos de CH y cuando el proceso no responde al tratamiento.

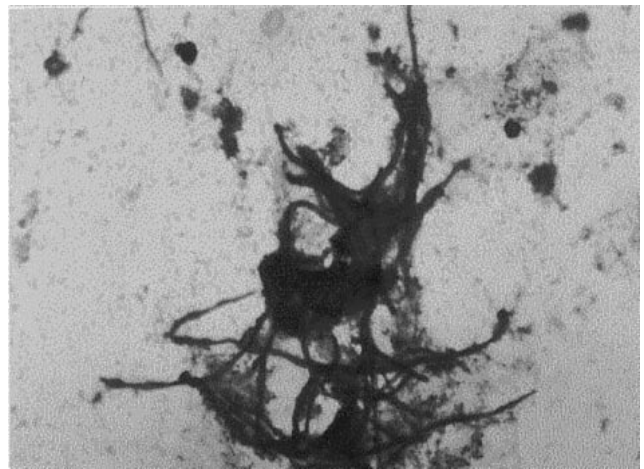


Figura 4. Frotis oral mostrando *Candida* (PAS).

Tratamiento

El tratamiento de las candidosis se basa en 4 pilares básicos [35]: 1.- Realización de un diagnóstico precoz y certero de la infección; 2.- Corrección de los factores facilitadores o enfermedades subyacentes; 3.- Tipo de infección candidósica; 4.- Empleo de los antifúngicos adecuados valorando el cociente eficacia/toxicidad en cada caso.

La corrección de los factores sistémicos como el control de la diabetes, de la neutropenia o de la ferropenia, y de los factores locales como la colocación de una prótesis correcta o la disminución de la xerostomía, van a resultar fundamentales para solucionar la candidosis oral. Es

importante retirar las prótesis removibles por la noche y desinfectarlas correctamente ya que son el principal reservorio del hongo. La candidosis eritematosa asociada a antibióticos de amplio espectro, suele ceder en general al interrumpir el tratamiento, administrar un antifúngico tópico suave, una dieta blanda y unas medidas higiénicas correctas.

La nistatina es el antifúngico más útil en el tratamiento inicial de las candidosis orales habituales. Se puede utilizar en forma de solución (100.000 UI/3-4 veces al día), como pomada, como grageas orales o tabletas vaginales para disolver. Como señala Bagán [36], por motivos obvios, el paciente es reacio a utilizar las tabletas vaginales pero se han demostrado mejores resultados con esta presentación. También pueden ser útiles los comprimidos o caramelos de anfotericina B para disolver en la boca.

Los antifúngicos azólicos también pueden ser utilizados tópicamente como el miconazol en forma de gel (100 mg/4 veces al día), o el clotrimazol, econazol, tiocanazol, etc., o el ketoconazol en forma de crema al 2% (1-2 veces al día), que se tratará de reservar para aquellos casos donde fracasen los anteriores.

El tratamiento sistémico con antifúngicos en las candidosis orales se realizará cuando no consigamos controlar las lesiones con los tópicos, en las candidosis mucocutáneas, en pacientes inmunodeprimidos, como los VIH (+), en asociación con terapias locales y como profilaxis en pacientes con inmunodeficiencias graves. Es muy útil combinar los tratamientos sistémicos con los locales ya que nos permitirá reducir las dosis o administrarlo durante periodos más cortos.

El ketoconazol es un fármaco útil a dosis habitual de 200 mg (1-2 veces al día) que se mantiene hasta una semana tras la resolución de las lesiones. Este fármaco debe ser utilizado con precaución por sus efectos secundarios, principalmente hepáticos y teratogénicos. El fluconazol es el fármaco sistémico más utilizado actualmente para el tratamiento de las candidosis orales persistentes. Se puede administrar a dosis de 50-400 mg diarios por vía oral o parenteral, durante dos semanas o incluso más tiempo. El itraconazol puede ser útil en determinados tipos de candidosis invasivas así como en candidosis orales rebeldes a otros antifúngicos.

En los últimos años se han publicado numerosos casos de candidosis resistentes a los antifúngicos incluido el fluconazol, preferentemente en pacientes VIH (+). No obstante, el fracaso terapéutico se suele deber, junto al desarrollo de verdaderas resistencias al antifúngico, a otros factores como el estado clínico del paciente, o que el paciente sea infectado por un nuevo aislamiento, o que no cumpla con el tratamiento indicado o que el antifúngico no alcance concentraciones adecuadas por interacción con otros fármacos o por malabsorción [37].

HISTOPLASMOSIS ORAL

La histoplasmosis es una enfermedad micótica granulomatosa, distribuida en todo el mundo, causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. Fue descrita por primera vez por Samuel Darling en material de autopsia proveniente de tres obreros que trabajaban en la construcción del canal de Panamá en 1905 [38]. Él denominó al hongo *H. capsulatum*, debido a que semejava un plasmodium encapsulado dentro de histiocitos. En 1940, Emmons aisló el microorganismo del suelo y en 1954, Furcolow lo detectó en muestras de aire [38]. En 1951, Ajello y Zeidberg reconocieron la asociación del hongo con los suelos contaminados con excrementos de aves

[39].

Aunque se considera una enfermedad endémica de ciertas áreas de Norte y Latinoamérica, su distribución es más amplia. Se han descrito casos en Europa [40-42], Asia [43] y África [44]. En los Estados Unidos, la mayoría de casos han ocurrido en Ohio y en los valles del río Mississippi [39,45,46]. Se ha demostrado que el hábitat natural del hongo es el suelo húmedo con excrementos de aves y de murciélagos [47]. Las personas que viven en estas áreas presentan una reacción positiva a las pruebas con histoplasmina, lo que indica que han tenido contacto previo con el hongo [48].

En Latinoamérica los países con alta prevalencia son México, Panamá, Honduras, Guatemala, Nicaragua, Venezuela, Guayana Francesa, Colombia, Perú, Brasil y Argentina. También se han descrito casos en las islas del Caribe: Jamaica, Puerto Rico, Cuba y Martinica [48].

La entrada del hongo al cuerpo humano se produce por inhalación de conidias hacia los pulmones. La mayoría de los casos permanecen asintomáticos y se diagnostican sólo por hallazgos radiográficos y pruebas cutáneas positivas a histoplasmina. La diseminación no es frecuente, pero cuando ocurre muchos órganos pueden ser afectados. Las formas severas diseminadas han sido descritas en niños y en pacientes inmunosuprimidos, que reciben corticoesteroides, han sido sometidos a trasplante de órganos o que están infectados por el VIH [49-51]. En este último tipo de pacientes se produce una forma diseminada cutánea severa [52]. En Venezuela se ha reportado que en 66 autopsias de pacientes muertos por sida, el 44% tenían infección por *H. capsulatum* [53].

Formas clínicas orales

En la mucosa oral la histoplasmosis se manifiesta como lesiones ulceromicrogranulomatosas persistentes, moderadamente dolorosas, que pueden presentarse en forma aislada o comprometer varias zonas de la cavidad oral [54-58]. Cuando involucra las encías semejan estrechamente a la paracoccidiodomycosis. También puede manifestarse como úlceras aisladas dolorosas, de bordes redondeados, ubicadas en el paladar o en las encías [59,60] (Figuras 5 y 6). Algunos pacientes pueden padecer simultáneamente tuberculosis e histoplasmosis, y en estos casos, las úlceras orales son sumamente dolorosas y van acompañadas de una marcada sialorrea con las consiguientes dificultades para la alimentación [61].

Debido a que la histoplasmosis es una micosis sistémica, el diagnóstico de las lesiones de la mucosa oral debe conducir a establecer el compromiso pulmonar y el de otros órganos, a fin de determinar la extensión de la infección antes de la administración de los agentes terapéuticos.

La curación de las úlceras de la boca va acompañada de extensa fibrosis y dependiendo de la severidad y extensión del compromiso de los tejidos, se presentará dificultad para alimentarse y realizar los movimientos funcionales propios de la cavidad oral.

Diagnóstico

Existen diferentes métodos de diagnóstico para esta infección, tales como pruebas serológicas para detectar antígenos y anticuerpos, pruebas cutáneas de hipersensibilidad a histoplasmina, cultivos, inoculación en animales y demostración del hongo en los tejidos [62]. El método de elección es la demostración del *H. capsulatum* en muestras de biopsias utilizando coloraciones especiales.

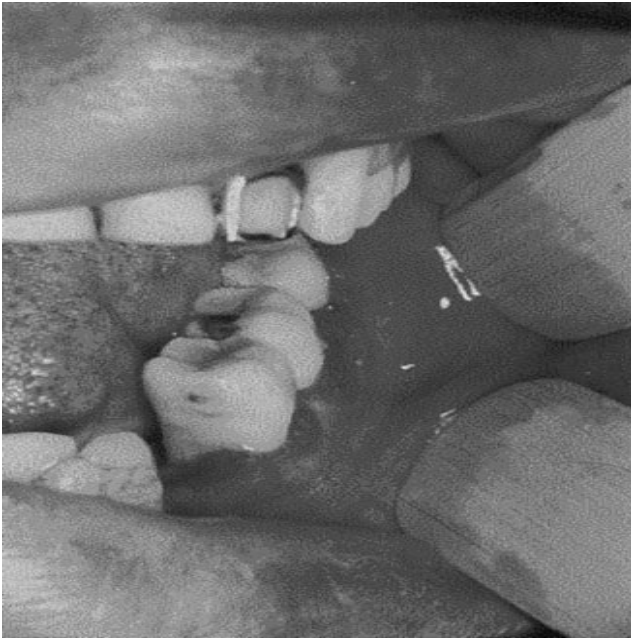


Figura 5. Histoplasmosis gingival.

Histopatológicamente las lesiones de la mucosa oral se caracterizan por la presencia de granulomas bien definidos constituidos por células epiteloides y células gigantes tipo Langhans. Utilizando las coloraciones de PAS, Grocott o Giemsa, es posible identificar al histoplasma dentro de las células epiteloides, en los macrófagos o

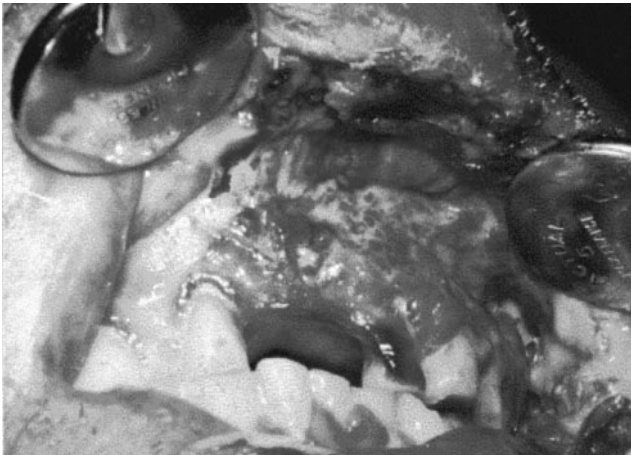


Figura 6. Histoplasmosis maxilar.

en el intersticio. El tamaño del hongo es de 2 a 4 μm y se observa como una estructura redonda circunscrita por un halo claro [54,57,58] (Figura 7). Debido a que el histoplasma y el bacilo tuberculoso pueden estar simultáneamente presentes en úlceras orales, es indispensable que los cortes histológicos que muestren el cuadro descrito, deban ser coloreados también para identificar *Mycobacterium tuberculosis*.

Tratamiento

La enfermedad puede ser bien controlada con anfotericina B o ketoconazol. Recientemente se ha reportado excelentes resultados con itraconazol [63,64].

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS ORAL

La paracoccidiodomicosis es la micosis sistémica más frecuente de Latinoamérica y está causada por el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* [65]. Los pulmones son la localización de la infección primaria pero, aunque no está probado, es posible que la infección se inicie en las mucosas, especialmente en la mucosa oral a través de la inoculación directa del hongo en los tejidos. Las lesiones secundarias aparecen en las mucosas, en los ganglios linfáticos, en la piel y en las glándulas suprarrenales [66]. Muchos pacientes son diagnosticados por las lesiones orales, de allí su importancia en la patología de cabeza y cuello.

Esta entidad también recibe el nombre de enfermedad de Lutz-Spledore-Almeida en honor a la contribución que en diferentes épocas hicieron estos investigadores brasileños [67]. El término blastomicosis sudamericana, utilizado hasta 1971, se considera actualmente incorrecto [68].

Una de las características más llamativas de la paracoccidiodomicosis es su distribución geográfica. Restringida a Latinoamérica, se le encuentra desde México (23° N) hasta Argentina (34° S) aunque existen algunas áreas donde la micosis no ha sido reportada, tales como las islas del Caribe, las Guayanas, Surinam, Chile, Belize y Nicaragua. Los países que registran el mayor número de casos son Brasil, Colombia y Venezuela [65,66]. Los casos de paracoccidiodomicosis reportados

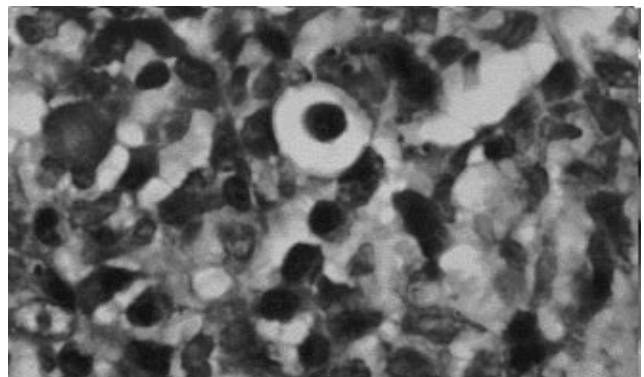


Figura 7. *Histoplasma capsulatum* (tinción de PAS).

en Europa, Asia y África se consideran no autóctonos y todos han aparecido en pacientes que previamente habían vivido en zonas endémicas de Sudamérica [69,70].

Es importante señalar que el tiempo transcurrido desde que el individuo estuvo en una región endémica y la aparición de las lesiones es muy prolongado habiéndose estimado una duración media de 15,3 años, lo que indica que el *P. brasiliensis* permanece latente por períodos muy largos [71].

En los países donde la enfermedad es endémica los pacientes provienen de áreas consideradas tropicales y subtropicales. Las condiciones ambientales predominantes son: una temperatura de 17 a 24°C, lluvias frecuentes (900 a 1810 mm/año), abundante vegetación, muchos arroyos con plantas silvestres, inviernos cortos y veranos lluviosos [71].

Los estudios con paracoccidiodina realizados en la piel permiten sostener que la infección se adquiere a una edad temprana con un pico de incidencia en la segunda década de la vida y sin diferencia de sexo; sin embargo, la forma progresiva es más prevalente en hombres con una relación de 45:1 en Colombia y 81:1 en Brasil.

La infección activa es rara en los niños y adultos jóvenes, diagnosticándose con mayor frecuencia en los hombres entre 30-60 años. El paciente típico corresponde a un varón adulto desnutrido, agricultor de ocupación, que vive en estrecho contacto con el suelo y vegetales [65,66,71]. En los últimos años se han publicado varios casos en pacientes infectados por VIH, todos pertenecientes a Brasil [66,72,73].

La patogénesis de la paracoccidioidomycosis no está bien definida, sin embargo, sobre la base de experimentación en animales y los datos clínicos, se acepta que la lesión primaria se adquiere por la inhalación de conidias presentes en el aire causando el complejo pulmonar primario. Las conidias inhaladas rápidamente se transforman en levaduras que crecen en el parénquima pulmonar, produciendo una enfermedad progresiva que se disemina a órganos extrapulmonares. La diseminación hematogena a otros órganos puede coincidir con el compromiso ganglionar primario [65,66,71].

Formas clínicas

Hay evidencia de que la paracoccidioidomycosis existe como infección subclínica, habiéndose encontrado el hongo en individuos que estaban siendo evaluados por otras enfermedades [74]. Desde el punto de vista de la enfermedad clínica se distinguen dos formas: la forma juvenil aguda o subaguda y la forma crónica del adulto. La primera es severa y de curso rápido en comparación con la forma crónica; sin embargo, en ambos casos, la función del sistema inmunológico, dependiente de los linfocitos T, es anormal y en ausencia de una terapia adecuada, la mortalidad es alta [66]. En las dos formas se pueden presentar lesiones en la cavidad oral, manifestándose con más frecuencia en la forma crónica del adulto.

La mucosa oral es el sitio más frecuente de localización de las lesiones extrapulmonares de la paracoccidioidomycosis, encontrándose del 51,5% [75] al 79,2% de lesiones [76]. Por otro lado, las lesiones de la mucosa oral pueden ser la primera manifestación clínica de la enfermedad [77-81]. Se caracterizan por presentarse como úlceras superficiales eritematosas, microgranulomatosas, que sangran con facilidad y que presentan un exudado blanco amarillento. Comprometen usualmente las encías y cuando son pequeñas no producen sintomatología; sin embargo, si el compromiso es extenso puede haber dolor y sangrado (Figuras 8 y 9).

Dependiendo de la extensión y duración de las lesiones gingivales se puede producir destrucción del



Figura 8. Paracoccidioidomycosis palatina.

hueso alveolar, lo que conduce a una severa movilidad de los dientes, dando cuadros que pueden ser confundidos con enfermedad periodontal avanzada. Si bien las encías son los sitios más comprometidos, también es posible encontrar compromiso generalizado de toda la mucosa oral incluyendo los rebordes alveolares edéntulos, la lengua, piso de boca, paladar blando y duro. Debido a que las lesiones son raras en la parte media del paladar y muy frecuentes en las encías, se ha hipotetizado que las lesiones gingivales pueden ser el resultado de la inoculación directa del hongo por el uso de palitos infectados utilizados como mondadientes y que a partir de las lesiones gingivales se compromete el resto de la mucosa oral. Esta hipótesis es contradictoria con los resultados de los estudios en animales de experimentación que han demostrado que el microorganismo entra en el organismo por inhalación.



Figura 9. Paracoccidioidomycosis gingival.

El hecho de que el compromiso oral sea un hallazgo frecuente en los casos de paracoccidioidomycosis hace suponer que son las condiciones de humedad y temperatura de la boca las que permiten que el hongo se localice y prolifere en esta zona anatómica a partir de la diseminación hematogena proveniente de los pulmones.

Es interesante señalar que también se ha identificado *Paracoccidioides* en lesiones periapicales, lo que se puede interpretar como una infección sobreañadida que ha llegado por vía hematogena o más probablemente por invasión de una caries, que previamente ha producido necrosis pulpar.

Diagnóstico

El hongo puede ser identificado mediante examen directo. En algunos casos el cultivo y la inoculación en animales es útil, así como la serología para evaluar la respuesta al tratamiento.

No obstante el diagnóstico correcto de las lesiones orales se realiza con el estudio histopatológico. Las lesiones orales de la paracoccidioidomycosis se caracterizan por presentar a nivel de la lámina propia una reacción inflamatoria crónica granulomatosa, con células epitelioides y numerosas células gigantes tipo Langhans y a cuerpo extraño. También se observa un infiltrado de polimorfonucleares y algunos eosinófilos entremezclados con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Dentro del citoplasma de las células gigantes, en el intersticio y en áreas de acúmulos de polimorfonucleares, se encuentra el hongo, el cual aparece como una estructura de 10 a 40

µm de tamaño, de forma redonda u ovalada con doble membrana y con gemación periférica que le da la apariencia de una "rueda de timón de barco". Esta morfología puede ser fácilmente destacada empleando tinciones de Grocott, Gomori y PAS (Figura 10). El epitelio puede presentar ulceración además de zonas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, edema intercelular (espongiosis), microabscesos y células acantolíticas. A nivel del epitelio el *Paracoccidioides* puede encontrarse en las áreas espongióticas y en los microabscesos [82,83].

Tratamiento

El tratamiento de la paracoccidioidomycosis se hace empleando sulfonamidas, anfotericina B, ketoconazol y más recientemente itraconazol.

Las secuelas a nivel de la boca se tratan mediante procedimientos quirúrgicos que incluyen eliminación de las bridas cicatriciales y la colocación de injertos cutáneos para permitir la apertura normal de la boca.

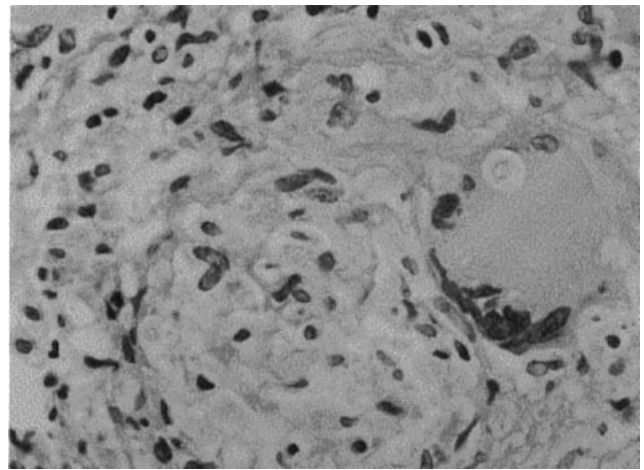


Figura 10. Formación de *Paracoccidioides* "en rueda de timón" en el interior de una célula gigante (H&E).

Nuestro agradecimiento a la Sta. Cristina Uranga por su colaboración en la elaboración del manuscrito. Al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social por su ayuda FIS-90317. Al Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco por su ayuda en el Proyecto 1/93.

Bibliografía

- Lewis MAO, Samaranayake LP, Lamey PJ. Diagnosis and treatment of oral candidosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 996-1002.
- Odds FC. *Candida* and candidosis. London, Bailliere-Tindall, 1988.
- Lynch DP. Oral candidiasis: History, classification, and clinical presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 189-193.
- Rodado P. Cronología de la colonización oral micótica en una población de lactantes. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco (E.H.U.), Bilbao, 1994.
- Contreras I, Pontón J, Quindós G. Prevalence of *Candida parapsilosis* in the oral cavities of infants in Spain. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 480-481.
- Wilkinson C, Samaranayake LP, MacFarlane TW, Lamey PJ, MacKenzie D. Oral candidosis in the elderly in long term hospital care. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 13-16.
- Williamson JJ. A study of extent of variation in daily counts of *Candida albicans* in saliva. *Aust Dent J* 1972; 17: 106-109.
- Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Quantitative relationships between *Candida albicans* in saliva and the clinical status of human subjects. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 475-476.
- Feo M. Supervivencia y desinfección de *Candida albicans* en el cepillo de dientes. *Mycopathologia* 1981; 74: 129-134.
- Alteras I, Arylei J. The incidence of *Candida albicans* in the last day of pregnancy and the first day of the newborn. *Mycopathologia* 1980; 72: 85-87.
- Bétrémieux P, Chevrier S, Quindós G, Sullivan DJ, Polonelli L, Guiguen C. Use of DNA fingerprinting and biotyping methods to study a *Candida albicans* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 899-905.
- Samaranayake LP, MacFarlane TW. Oral candidosis. Bristol, Wright, 1990.
- Iacopino AM, Wathen WF. Oral candidal infection and denture stomatitis: a comprehensive review. *JADA*; 1992;123:46-51.
- Farman J, Travitt A, Rosenthal LE, Schwartz GE, Raugman JP. Focal esophageal candidiasis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Gastrointest Radiol* 1986; 11: 213-217.
- Dodd CL, Greenspan D, Katz MH, Westenhouse JL, Feigal DW, Greenspan JS. Oral candidiasis in HIV infection: pseudo-membranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. *AIDS* 1991; 5: 1339-1343.
- Lehner T, Ward RG. Iatrogenic oral candidiasis. *Br J Dermatol* 1970; 83: 161-166.
- Monasterio FJ. Alteraciones orales y presencia de levaduras en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco (E.H.U.), Bilbao, 1994.
- Budtz-Jørgensen E. Histopathology, immunology, and serology of oral yeast infections. *Diagnosis of oral candidosis. Acta Odontol Scand* 1990; 48: 37-43.
- Centeno A, Davis CP, Cohen MS, Warren MM. Modulation of *Candida albicans* attachment to human epithelial cells by bacteria and carbohydrates. *Infect Immun* 1983; 39: 1354-1360.
- Oliver DE, Shillitoe EJ. Effects of smoking on the prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans*. *J Oral Pathol* 1984; 13: 265-270.
- Holmstrup P, Bassermann M. Clinical, therapeutic and pathogenic of chronic oral multifocal candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 56: 388-395.
- Holmstrup P, Axell T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 57-59.
- Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med* 1996; 25:523-526.
- Regezi JA, Sciubba J. *Patología Bucal*. México, Interamericana, 1995.
- Allen CM. Diagnosing and managing oral candidiasis. *JADA* 1992; 123: 77-82.
- Walker DM, Arendorf TM. Candidal leukoplakia, chronic multifocal candidosis and median rhomboid glossitis. En: Samaranayake LP, MacFarlane TW, eds. *Oral Candidosis*. London, Wright, 1990: 184-199.
- Lipperheide V. Prevalencia y características de *Candida albicans* en la leucoplasia oral y el liquen plano. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco E.H.U. Facultad de Medicina y Odontología, Bilbao, 1995.
- Aguirre JM, Ribacoba L, Quindós G. *Quelitis angular*. Granada, II Congreso Europeo de Medicina Oral, 1994.
- Kolokotronis A, Kioses V, Antoniadis D, Mandraveli K, Doutsos I, Papanayotou P. Median rhomboid glossitis. An oral manifestation in patients infected with HIV. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 36-40.
- Balerdi I, Zamacona JM, Aguirre JM, Ajuria B, Quindós G, Pontón J. Analyse clinique et microbiologique de la stomatite prothétique. *Actual Odonto-Stomatol* 1994; 186: 173-183.
- Rodríguez Archilla A. Condicionantes patogénicos, clínicos e inmunológicos de la estomatitis por prótesis. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, Facultad de Odontología, Granada, 1994.
- Pontón J, Quindós G. Las micosis en la década de 1990. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1992; 10: 385-387.
- Buttz Jørgensen E. Diagnostik og behandling af orale kandidoser. En: Krasse B, Kristoffersen T, Lindgren K, Philipson HP, (eds.) *Odontologi* 76. Copenhagen, Munksgaard, 1976.
- Verdugo F. Estudio citológico de la estomatitis protética. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco (E.H.U.), Bilbao, 1993.
- Quindós G. *Terapéutica anticandidiásica*. *Gac Med Bilbao* 1992; 89: 186-188.
- Bagán JV. *Terapéutica farmacológica en odontoestomatología*. Esplugues J, Morcillo EJ, de Andrés-Trelles F (Eds). *Farmacología en Clínica Dental*. Barcelona, Prodisa S.A., 1993; 451-486.
- Quindós G. Resistencia a los antifúngicos en personas infectadas por el VIH. III Congreso Nacional sobre el SIDA, SEISIDA, La Coruña, 1995.
- Furcolow ML. Environmental aspect of histoplasmosis. *Arch Environ Health* 1965; 10:4.
- Wheat LJ. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 841-859.
- Alados JC, Miranda C, Cano R. Disseminated histoplasmosis in an AIDS patient in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 793-794.
- Pila Pelaez R, Pila Pelaez M, Varona Ayala E, León JF. Histoplasmosis of the oral cavity. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1991; 42: 481-484.
- Harten P, Euler HH, Wolf E, et al. Disseminated histoplasmosis in a non immunocompromised host. *Clin Invest* 1994; 72: 878-882.
- Suzaki A, Kimura M, Kimura S, et al. An

- outbreak of acute pulmonary histoplasmosis among travelers to a bat inhabited cave in Brazil. *Kansenshogaku-Zasshi* 1995; 699: 444-449.
44. Colebunders R, van den Abbeele K, Hanben E *et al.* *Histoplasma capsulatum* infection in three AIDS patient living in Africa. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 89-91.
 45. Wheat LJ. Histoplasmosis and coccidioidomycosis in individuals with AIDS. *A Clinical Review. Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 467-482.
 46. Wheat LJ. Endemic mycosis in AIDS: A clinical review. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 146-159.
 47. Aguilar BS, Gonzales MA, González RB, *et al.* Isolation of *Histoplasma capsulatum* in soils of the vicinity of Ciudad Guzman, Jalisco, México. *Rev Mex Micol* 1986; 2: 19-23.
 48. Rios-Fabra A, Restrepo AM, Istúriz R. Fungal infection in Latin American Countries. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 129-154.
 49. Wheat LJ, Slama TG, Norton JA, *et al.* Risk factor for disseminated or fatal histoplasmosis: analysis of a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982; 96: 1259-1263.
 50. Center for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition of acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36 (Suppl): 3-16.
 51. Johnson PC, Khardon N, Najjar AF, *et al.* Progressive disseminated histoplasmosis in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 152-158.
 52. Rigueira M, Alborno MB, Gonzales MI. Manifestaciones cutáneas de histoplasmosis diseminada en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La micosis en Venezuela. *Boletín Informativo* 1992; 8: 22-29.
 53. Merherb GJ, García Tamayo J. Infección en pacientes inmunosuprimidos. Estudio anatómopatológico de 404 necropsias. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 1991; 10: 37-45.
 54. Oda D, McDougal L, Fritsche T, Worthington P. Oral histoplasmosis as a presenting disease in acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 631-636.
 55. Cobb CM, Shultz RE, Brewer JH, Dunlap CL. Chronic pulmonary histoplasmosis with an oral lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 67: 73-76.
 56. Werber JL. Histoplasmosis of the head and neck. *Ear Nose Throat J* 1988; 67: 841-845.
 57. Heinic GS, Greenspan D, Mac Phail LA, *et al.* Oral *Histoplasma capsulatum* infection in association with HIV infection: a case report. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 85-89.
 58. Swindells S, Durham T, Johansson SL, Kaufman L. Oral histoplasmosis in a patient infected with HIV. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 126-130.
 59. Samaranyake LP. Oral mycosis in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 171-180.
 60. Fowler CB, Nelson JF, Henley DW, *et al.* Acquired immunodeficiency syndrome presenting as a palatal perforation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 313-318.
 61. Delgado W. Manifestaciones orales de la infección por VIH/SIDA. En: Sánchez J, *et al.* (Eds.). *SIDA Epidemiología, diagnóstico, tratamiento y control de la infección VIH/SIDA*. Lima, Propaceb, 1994: 161-162.
 62. Torres-Rodriguez JM. Micosis sistémicas. Monografías clínicas en enfermedades infecciosas. Barcelona, Ediciones Doyma, 1991.
 63. Wheat LJ, Hafner R, Wulfsohn M, *et al.* Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. *Ann Int Med* 1993; 118: 610-616.
 64. Negroni R, Taborda A, Robies AM, Archevala A. Itraconazole in the treatment of histoplasmosis associated with AIDS. *Mycoses* 1992; 35: 281-287.
 65. Bethlem NM, Lemle A, Bethlem E, Wanke B. Paracoccidioidomycosis. *Sem Resp Med* 1991; 12: 81-97.
 66. Brummer E, Castañeda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 89-117.
 67. Ajello L. Paracoccidioidomycosis: A historical review. En: Paracoccidioido-mycosis. Washington DC, Pan American Health Organization Sci Publication N° 254, 1972: 3-10.
 68. Pan American Health Organization: Paracoccidioidomycosis. Proceedings of the First Pan American Symposium 1971, Medellín, Colombia. Washington DC, WHO Publication N° 254, 1972.
 69. Ajello L, Polonelli L. Imported paracoccidioidomycosis: A public health problem in non-endemic areas. *Eur J Epidermiol* 1985; 1: 160-165.
 70. Sugar AM. Paracoccidioidomycosis. *Invest Dis Clin North Am* 1988; 2: 913-924.
 71. Restrepo A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*; a puzzle still unsolved. *J Med Vet Mycol* 1985; 23: 232-234.
 72. Bakos L, Kronfeld M, Hampe S, *et al.* Disseminated paracoccidioidomycosis with skin lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 854-855.
 73. Bernard G, Bueno JP, Yamashiro-Kanashiro EH, *et al.* Paracoccidioidomycosis in a patient with HIV infection: immunological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 151-152.
 74. Angulo-Ortega A. Calcification in paracoccidioidomycosis: are they the morphological manifestation of subclinical infections?. En: Paracoccidioidomycosis. Proc. First Pan Am Symp. Medellín, Colombia. Pan American Health Organization, Washington DC, WHO Sci Publ 254, 1972: 129-133.
 75. Restrepo A, Robledo M, Gutierrez F, *et al.* Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): a study of 39 cases observed in Medellín, Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 19: 68-76.
 76. Machado J, Miranda JL. Considerações relativas a blastomicose sul-americana. Localizações, sintomas iniciais, vias de penetração e disseminação em 313 casos consecutivos. *O Hospital (Rio)* 1960; 58: 99-137.
 77. Salman L, Sheppard SM. South American Blastomycosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1962; 15: 671-676.
 78. Limongelli WA, Rothstein SS, Smith LG, Clark MS. Disseminated South American blastomycosis (paracoccidioidomycosis): report of case. *J Oral Surg* 1978; 36: 625-630.
 79. Lazow SK, Seldin RD, Salomon MP. South American blastomycosis of the maxilla: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 68-71.
 80. Almeida OP, Scully C, Bozzo L. Oral manifestations of paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 430-435.
 81. Spoto MR, Scully C, Almeida OP, *et al.* Oral paracoccidioidomycosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 461-465.
 82. Lever F, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. Philadelphia. Lippincott. 1983: 346-347.
 83. Uribe F, Zuloaga AI, León W, Restrepo A. Histopathology of cutaneous and mucosal lesions in human paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1987; 29: 90-96.