

BLASTOMICOSIS SUDAMERICANA

Estudio Clínico y Terapéutico de 15 nuevos casos*

OSCAR ROMERO RIVAS

BREVE RESEÑA HISTORICA

El conocimiento de la Blastomicosis Sudamericana o Enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, se inicia con los primeros estudios realizados por Lutz en 1905, publicados en el "Brasil Médico" en 1908, describe los aspectos clínicos de la enfermedad y la morfología del agente causal colocándolo en el género *Zymonema*. Es a partir de ese trabajo que se suceden una serie de otros, pero se llega a dudar del agente etiológico, divagándose en su posición sistemática; S. Campos y F. Almeida (19), (4), nos informan que Haberfeld en 1919 denomina al hongo como *Zymonema histoporocellularis*, y por otra parte Fonseca y Area Leao (42), consideran al parásito dentro del género *Coccidioides*.

En 1929 F. Almeida (1), establece ampliamente las diferencias micológicas de los agentes etiológicos de la Blastomicosis Sudamericana y de la *Coccidioidomicosis*, hace estudios minuciosos comparativos con cepas de *Coccidioides immitis* así como de preparados histológicos traídos de los EE. UU. En el referido trabajo el autor propone la denominación para el agente etiológico de la Blastomicosis Sudamericana de: *Paracoccidioides brasiliensis* (2).

En 1939 Fonseca (42), crea el género *Lutziomyces* para la especie *histoporocellularis* creada por Haberfeld en 1919 (19).

Posteriormente en 1942 Connant y Howell Jr. (24), proponen la denominación genérica de *Blastomyces*.

* Este trabajo es una versión abreviada de la tesis que el autor presentó para optar el título de Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, 1961.

Es a partir de 1930, con el conocimiento exacto del agente etiológico que el aporte científico es incrementado por la Escuela Brasileira abarcando los aspectos clínico, micológico y anatomopatológico (92), (93), (94), (4), (5), (13), (15), (37), (38), (49).

El estudio de la Blastomycosis Sudamericana es de suma preocupación por parte de los investigadores brasileiros, dada su alta incidencia en ese país, habiendo sido declarada por Fialho (37), como un problema de Salud Pública.

Oliveira Ribeiro en 1940 (115), empleó por primera vez los sulfamidados para el tratamiento de esta micosis, lo que hizo cambiar el pronóstico, dejando de ser una enfermedad fatal.

Actualmente, los estudios realizados por Lacaz (74) están dirigidos a la realización de encuestas epidemiológicas en personas supuestas sanas de las áreas endémicas, mediante la Paracoccidioidina y estudios clínico-radiológico de los reactores positivos.

A la Blastomycosis Sudamericana no sólo se le encuentra distribuída en el Brasil, sino que ha traspuesto sus fronteras y se la describe en la Argentina (101), (91), (87), (11); Uruguay (80); Ecuador (117), (118); Colombia (77); Paraguay (52), Guayana Francesa, descrita por primera vez por Floch (41), y en Venezuela (112).

Actualmente no sólo se le encuentra distribuída en la América del Sur, sino que se le señala en la América Central, en Costa Rica (136), Méjico (53) y Panamá (56).

En la Literatura Nacional encontramos que Weiss la señala por primera vez en 1937 (140) y posteriormente en 1948 (141), reporta tres nuevos casos.

Morales y Col. en 1955 (142), describen otros casos. Por este mismo año se presentan las Tesis de Paccini (143) y Casavilca (144); este último presenta 5 casos personales y hace una revisión completa de los casos conocidos hasta esa fecha.

En ese año en el Hospital Militar de San Bartolomé se presentó en el Conservatorio Clínico un caso de Blastomycosis Sudamericana, referida por Paccini en su Tesis, cuya discusión anatomopatológica estuvo a cargo del Dr. Eguren (145).

En 1956, se presentó en el Hospital Dos de Mayo un caso fatal de Blastomycosis Sudamericana que determinó caseosis bilateral de la suprarrenal (146).

Sotelo, en los años de 1959 y 1960 (150), (153), presenta dos nuevos casos.

Arellano y Col. en 1960 (149), publican otros dos casos no registrados.

En Julio de 1959, tuvimos la oportunidad se nos dispensara observar un nuevo caso en el Hospital Militar, en el Servicio de Broncopulmonares a cargo del Dr. Escomel de La Piedra, caso aún no publicado, procedente de Pucallpa.

Weiss usa por primera vez en nuestro medio los sulfamidados (141), Morales emplea el Sulfisoxazol (142), lo mismo hacen Paccini y Casavilca. Nosotros hemos continuado con el uso del Sulfisoxazol (Gantrisin), y posteriormente en 1958 iniciamos la terapia con la Sulfametoxipiridazina, y en 1959 usamos el Anfotericina B (Fungizone).

En el presente trabajo aportamos 15 nuevos casos diagnosticados entre los años de 1956 a 1960. Con éstos la casuística llega a un total de 40 casos autóctonos. Conviene observar que más del 50% han sido diagnosticados en el lapso de 4 años.

Desde que se conoció la enfermedad se han ensayado una serie de preparados, tal era la preocupación de los investigadores, que cuantas drogas salían éstas eran ensayadas, pues hacían todo por conseguir una terapia eficaz debido a que la evolución siempre era fatal.

Se han usado los yoduros de gran valor terapéutico para otras micosis, resultando ineficaces para la Blastomycosis Sudamericana. Después se usaron las sales de oro, cobre, cromo, mercurio, los arsenicales, el azul de metileno, salicilato de sodio a grandes dosis, todos estos tratamientos solían estar asociados a la vacunación específica, preconizada por Almeida (2). También se usó la cauterización de las lesiones, hasta entonces los pacientes sucumbían irremediablemente (19).

Oliveira Ribeiro en 1940 (115), emplea por primera vez los sulfamidados, usa con mayor frecuencia la sulfadiazina, que tiene una acción fungistática sobre el *Paracoccidioides brasiliensis*, es a partir de esta época que el pronóstico deja de ser de evolución fatal. Posteriormente diferentes investigadores han usado una serie de preparados sulfamídicos (103), (48), (66), (71), (108), (142).

Con la aparición de los antibióticos, Penicilina y Estreptomycin, se hizo un intento en el tratamiento de esta micosis, pero los resultados fueron nulos (61), (97).

Posteriormente Lacaz en 1958 (68), usa la Estilbamidina y la Hidroxistilbamidina, también con resultados nulos.

Con la introducción de los nuevos sulfamidados de eliminación retardada tal como la Sulfametoxipiridazina (Lederkyn), ha sido empleada en el Brasil con buenos resultados como lo hacen ver González (50), Fichlo, M. J., (39), y en el Ecuador, Rizo y Arzube (117).

Machado, F. J., (84), asocia a la terapia sulfamidada, cortisona a la dosis inicial de 300 mgrs., posteriormente disminuye la dosis a 100 mg. Este tratamiento lo hace con el fin de impedir la cicatrización fibrosa de las mucosas orales y del parénquima pulmonar, para evitar de esta manera la insuficiencia cardio-respiratoria ya revisada por Mac Clure (83).

En 1956 aparece una nueva droga, el Amfotericina B (Fungizone), usada para el tratamiento de diversas micosis sistémicas (28), (32), (36), (55), (100), (127), (137), entre ellas en la Blástomycosis Norteamericana (31), y en la Blástomycosis Sudamericana (46), (53), (88), (110 α), (124), (137 α), (151).

MATERIAL Y METODOS

Material Clínico.— El material clínico presentado corresponde a una casuística de 15 casos estudiados entre los años de 1956-1960, en los diferentes servicios del Hospital Dos de Mayo.

Presentaremos los datos clínicos en forma resumida. La recidiva la evidenciábamos por la clínica y hallazgo del hongo.

Realizado el diagnóstico clínico y etiológico y los exámenes auxiliares procedíamos al tratamiento. En 8 pacientes se administró Gantrisin de los cuales 5 tuvieron recaída de la enfermedad ingresando al hospital en varias oportunidades, siendo tratados en esta ocasión con Lederkyn.

A 5 pacientes vírgenes de tratamiento se les administró Lederkyn.

Diagnóstico Etiológico.— Se ha realizado por:

1.—Exámenes directos.— Preparaciones en fresco entre lámina y laminilla con KOH al 20 % y frotis, coloreados por el método de Leishman.

2.—Cultivos.— En medio de Agar-Sabouraud incubados a temperatura ambiente y 37°.

3.—Examen Histológico.— Empleando técnicas de coloración de hematoxilina eosina, ácido periódico de Schiff (PAS) y tricrómica de Pollack.

4.—Inoculación intratesticular al cobayo.— De muestras obtenidas por biopsia previo machacado en solución fisiológica de 1 a 1.5 cc. de esta suspensión.

5.—Muestras examinadas:

a) Muestras obtenidas por raspado de las lesiones granulomatosas de labios, paladar, mucosa geniana, fragmento de tejido periaical dentario, gingiva y pus ganglionar.

b) Espudo, obtenido por espectoración o bronco-aspirado.

c) Estudio histológico de piel y mucosas granulomatosas. Ganglio. Lengua. Amígdala. Conjuntiva palpebral. Granuloma apical dentario. Intestino, testículo y tejido fibroso cicatricial obtenido en el acto quirúrgico.

Exámenes Auxiliares de Laboratorio: 1) Investigación de bacilo de Koch en espuo; 2) Numeración globular y fórmula hemática; 3) Dosaje de hemoglobina; 4) Examen completo de orina; 5) Pruebas de Función Hepática; 6) Investigación de parásitos en heces; 7) Dosaje de sulfá en sangre.

Los exámenes hematológicos y de orina se practicaban seriadamente durante el tratamiento con fines de control.

Exámenes Radiográficos: 1) Campos pulmonares en forma seriada, antes, durante y después del tratamiento; 2) Maxilares; 3) Periapicales de piezas dentarias; 4) Oclusales; 5) Colon con enema opaco (1 caso).

Tratamiento.— A continuación nos vamos a referir a los medicamentos usados en nuestros enfermos; para lo cual efectuamos primero su descripción, y luego exponemos la técnica empleada para su aplicación.

1.—Sulfisoxazol.— Es la 3-4 dimetil 5 sulfamilamido isoxazol (Gantrisin). Es un sulfamidado de amplio poder antibacteriano, bien tolerado, con una solubilidad que impide la precipitación y los depósitos de cristales a nivel renal, aun en los medios ligeramente alcalinos, evitando de esta manera la cristaluria, hematuria y bloqueo renal.

Este sulfamidado lo hemos empleado tanto por vía parenteral como oral. Cada comprimido es de 0.5 grs. La dosis recomendada es de 4 a 12 comprimidos al día. Con la administración de 2 grs. se obtienen niveles sanguíneos de 9 a 16 mgrs. %, a las dos horas de administrado; y con 6 dosis de 1 gr. administrado en 1 día se mantienen niveles de 6 a 10 mgrs. %.

La dosis diaria empleada por nosotros ha sido de 8 grs. repartidos en 2 grs. c/4 horas; también hemos empleado la vía parenteral, 1 amp. de 2 grs. c/6 hrs.

2.—Sulfametoxipiridazina (Lederkyn).— Este sulfamidado pertenece a los de acción retardada, por tener la propiedad de absorberse con facilidad por el tracto digestivo y excretarse con lentitud; administrado en pequeñas dosis se obtienen niveles sanguíneos altos.

La dosis recomendada es de 1 gr. el primer día seguido posteriormente de 0.5 grs. diario, por un tiempo de 6 a 12 días. Las concentraciones sanguíneas observadas con estas dosis son de 8, 10 y 12 mgrs. % a las 6 y 10 horas de ingerida la droga, permaneciendo hasta 8 días en el organismo; su difusión alcanza hasta el líquido céfalorraquídeo. En esta forma, la administración de una dosis baja asegura una importante actividad terapéutica.

Los signos de intolerancia que pueden presentarse durante su administración son los conocidos en la terapéutica sulfamidada, está indicado practicar exámenes seriados hematológicos y de orina cuando la terapia es prolongada.

La dosis que hemos administrado ha sido diferente para cada caso:

- a) 3 grs. diarios repartidos en 1 gr. c/8 hrs.
- b) 2 grs. diarios repartidos en 1 gr. c/12 hrs.
- c) 1 gr. c/24 hrs.
- d) 0.5 grs. c/24 hrs. (dosis de mantenimiento) .

En una oportunidad hemos usado la dosis inicial de 1 gr. el 1er. día para luego continuar con 0.5 grs. c/24 hrs.

3.—Amfotericina B (Fungizone).— Es un antibiótico aislado del *Streptomyces* sp. de las tierras del río Orinoco. Es empleado en forma selectiva para el tratamiento de las micosis sistémicas.

Se presenta en forma de sal soluble de color amarillo oro en frascos de 50 mgrs., requiere ser mantenido en refrigeración para su uso.

La dosis inicial empleada es de mgrs. 0.25 por Kgrs. de peso, la que se incrementará gradualmente de acuerdo a la tolerancia; ésta no debe exceder de mgrs. 1.5 por Kgrs. de peso por dosis. Como dosis total de serie se puede llegar a 1.5 grs.

La vía de administración es intravenosa diluida en 500 cc. de dextrosa al 5 %; la solución madre se hace disolviendo los 50 mgrs. del frasco original con 10 cc. de dextrosa al 5%, por lo que 1 cc. contiene 5 mgrs. de la droga. La venoclisis se hará en forma lenta, 20 a 25 gotas por minuto en un lapso de 6 a 8 horas.

Los efectos de intolerancia inmediata están dados por hipertermia, escalofríos, náuseas, vómitos, epigastalgias, cefalea, manifestaciones que son controlables con los antihistamínicos, antipiréticos y corticoterapia, si los efectos son graves se suspende la medicación.

Se pondrá especial cuidado que la cifra de úrea en sangre no exceda de los 40 mgrs. %, si ésto sucediera se suspende el tratamiento. Se harán exámenes de control hematológico, de orina y pruebas de función hepática.

La administración de este fármaco sólo se podrá hacer en un ambiente hospitalario.

CASUISTICA

A continuación presentamos los resúmenes de nuestras observaciones clínicas, radiológicas, micósicas y terapéuticas.

Caso Nº 1 Paciente de 42 años de edad, procedente de La Merced, con cuatro años de enfermedad, que presenta lesiones úlcero-granulomatosas y papilomatosas en la región labial y mentoniana, adenopatía cervical a contenido purulento. Lesiones orofaríngeas, gingivitis purulenta y movilización de piezas dentarias.



FIGURA 1.— Lesiones úlcero-granulomatosas hemorrágicas, en la zona mucocutánea del labio inferior, comisura labial derecha.



FIGURA 2.— Hipertrofia ganglionar a contenido purulento. Piel de coloración eritrocianótica. Lesión ulcerosa de bordes microgranulomatosos, cuyo centro es deprimido en la región cervical izquierda.

Además presentó un cuadro respiratorio de condensación pulmonar e infiltración micronodular.

Realizados los exámenes de laboratorio a partir de muestras de las lesiones mencionadas se encontró el *Paracoccidioides brasiliensis*. También se realizaron exámenes seriados de esputo en los que no se halló el hongo, pero sí se logró pesquisar el bacilo de Koch.

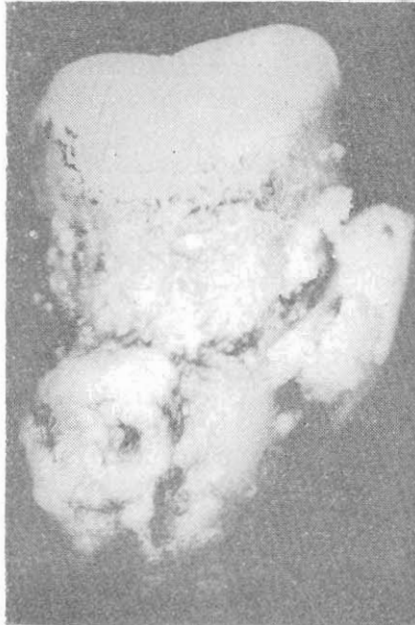


FIGURA 3 — Molar que muestra desde su ápice hasta el cuello una formación granulomatosa. Granuloma Apical Dentario.

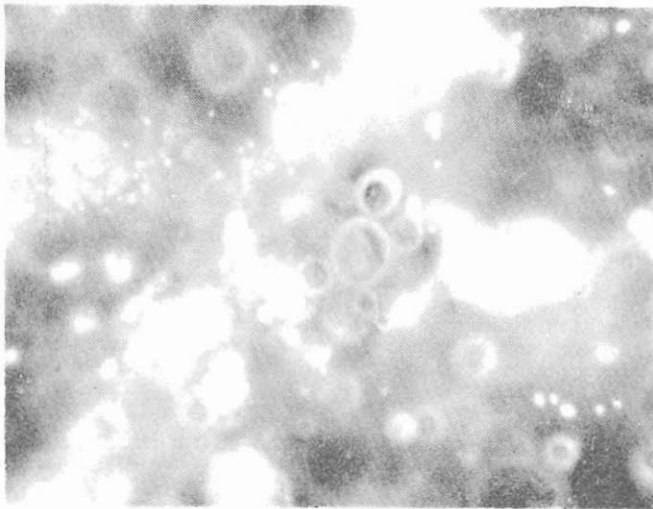


FIGURA 4.— Examen en fresco a campo oscuro del tejido granulomatoso periapical. Se observa con gran nitidez lo múltiple gemación y el doble contorno del Paracoccidioides bras.
A 38 x 40 x 10.

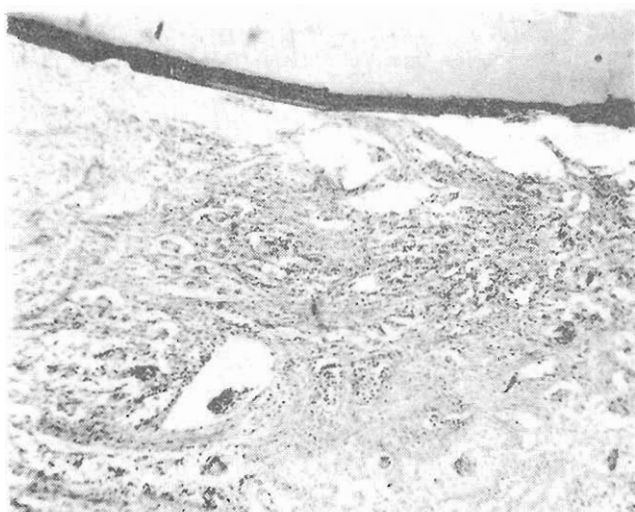


FIGURA 5.— Corte histopatológico de la pieza dental, incluyendo el granuloma: infiltración leucocitaria y formación de microabscesos.

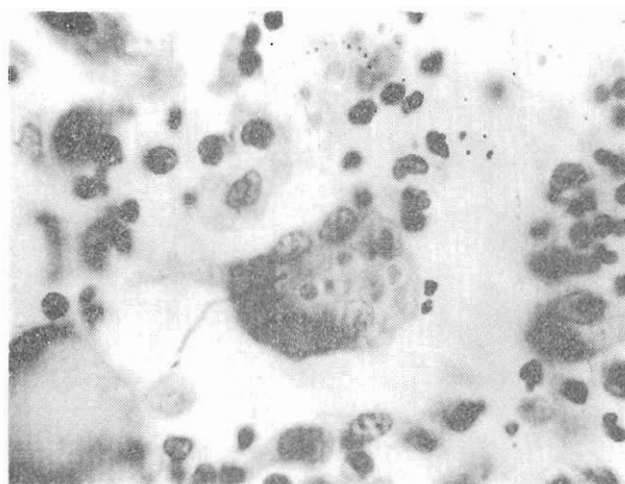


FIGURA 6.— Microfotografía anterior a mayor aumento presencia del *Paracoccidioides brasiliensis* y leucocitos.



En las extracciones dentarias se encontró el granuloma apical dentario y presencia del *Paracoccidioides brasiliensis* cuando ya las lesiones muco-cutáneas habían cicatrizado después del tratamiento.

El tratamiento fue hecho con Gantrisin a la dosis diaria de 8 grs. totalizando en el lapso de 8 meses 2,117 grs. Durante el tratamiento se presentaron dolores ósteo-articulares, cefalea e hipoacusia; en el hemograma se evidenció aumento de la cifra de los eosinófilos. También se le sometió a tratamiento con tuberculostáticos.

La evolución clínica de su infección micótica fue halagadora, se consiguió la curación clínica con cicatrización fibrosa de las lesiones labiales que impedían una buena apertura bucal. Después de 6 meses de suspendido el tratamiento no se observaron signos de recidiva.

Catalogamos el presente caso dentro de la forma clínica Linfático-Tegumentario, asociado con tuberculosis pulmonar.

Caso Nº 2. Paciente de 49 años de edad procedente de Chanchamayo, de ocupación agricultor quien inicia su enfermedad en 1956, siendo controlado hasta 1960. En su primer ingreso presentó lesiones granulomatosas en la oro-faringe y exulceraciones labiales, y adenopatía cervical no fluctuante. En esta ocasión no presentó signos clínicos ni radiológicos pulmonares, en los maxilares se halló abscesos peri-apicales. Durante su permanencia hospitalaria de 60 días fue tratado con Gantrisin habiendo totalizado 432 grs. de Gantrisin, no se presentaron signos de intolerancia, con esta terapia se obtuvo la curación clínica.



FIGURA 7.— 3er. Ingreso, 1959. Desdentado, gran reabsorción gingival. Ulceración de la comisura labial derecha. Granulomatosis nasal.

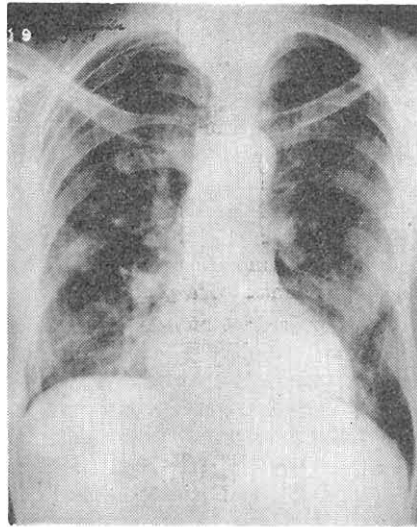


FIGURA 8.— Imágenes micronodulares de 2 mm. de diámetro diseminados uniformemente que semeja una granuloma tuberculosa. 11-7-59.

En 1958 después de dos años hace un 2do. ingreso por presentar lesiones micro-granulomatosas en la lengua, labios y granulomatosis del vestíbulo nasal, además arco-epididimitis izquierda. El examen clínico y radiológico de pulmones fue negativo. En esta oportunidad se administró 108 grs. de Gan-trisin y 50 grs. de Lederkyn consiguiéndose la curación clínica con cicatrización de todas las lesiones.



FIGURA 9.— Infiltración edematosa y ulceración de las comisuras labiales.

En 1959 hace un 3er. ingreso, esta vez las lesiones se habían extendido a la lengua y comisuras labiales las que se encuentran ulceradas. En esta oportunidad el paciente tuvo compromiso pulmonar evidenciado por examen clínico y radiológico con hallazgo del hongo en el esputo. La orco-epididimitis izquierda persistía. El tratamiento fue hecho con Lederkyn hasta completar la dosis de 58.5 grs. con el que se consiguió la cicatrización de las lesiones y la limpieza radiológica. En esta oportunidad a los 15 días de iniciado el tratamiento se presentó un cuadro de hipertermia.

Después de 1 año de su 3ra. alta ingresa por 4ta. vez con lesiones ulceradas en los labios y reaparición de los signos clínicos y radiológicos pulmonares, hidrocele con orco-epididimitis izquierda con hallazgo del hongo.

El presente caso pertenece a la Forma Clínica Evolutiva Linfático-Te-gumentario-Visceral recidivante.

Caso Nº 3. Paciente natural del Japón de 66 años de edad, con 22 años de residencia en La Merced, procedente de Lima, dedicado a la avicultura.

Estando en Lima inicia su enfermedad hace 1 año con infiltración edematosa de los labios y ulceración de las comisuras y mucosa de los carrillos, presenta pérdida total de las piezas dentarias.

Al examen clínico radiológico de pulmones no se encontró esta localización. El diagnóstico etiológico fue hecho por hallazgo del hongo.

Durante su permanencia de 3 meses y 15 días fue tratado con Gantrisin habiendo totalizado 760 grs. sin que se presentaran signos de intolerancia, la evolución final fue de curación clínica, después de 4 años de su alta no se ha evidenciado la recidiva. El presente caso pertenece a la forma clínica Tegumentario-Mucoso.

CUADRO N° 1.— Distribución Geográfica

Departamento	Lugar de Contagio	N° de Casos	Total
Junín	La Merced	6	6
Huánuco	Tingo María	2	2
Pasco	Oxapampa	1	1
Cuzco	Marcapata	2	3
	Quillabamba	1	
Loreto	Pucallpa	1	1
Ayacucho	Huanta	1	1
Madre de Dios	Puerto Maldonado	1	1
TOTAL			15

Caso N° 4. Paciente de 57 años, de nacionalidad rusa, con 30 años de residencia en el Perú, procedente de Marcapata donde trabaja en la agricultura y en los lavaderos de oro.

Inicia su enfermedad en 1956 con signos de resfriado común y ardor de garganta con tos y expectoración mucosa, posteriormente presenta lesiones granulomatosas en la lengua.

Anterior a esta sintomatología había padecido de gingivitis con movilidad de las piezas dentarias motivando la extracción de todas ellas.

Ingresa en malas condiciones generales, pesando 48 Kgrs.

El diagnóstico etiológico fue hecho por la biopsia de lengua, ratificado por el hallazgo microscópico del hongo, en los frotis de raspado de las lesiones linguales y cultivos positivos. Se encontró y aisló el Paracoccidioides Brasiliensis en muestras de esputo.

Practicado un examen radiográfico de campos pulmonares se encontró infiltración macronodular y signos de enfisema.

Se inició el tratamiento con Gantrisin a la dosis de 8 grs. cada 24 horas, inicialmente se hizo por vía intravenosa, y posteriormente por vía oral. Después de 2 meses y medio de iniciado este tratamiento, el paciente presentó

CUADRO N° 2.— Datos Clínicos Generales

N° DE CASOS	FECHA	RAZA	SEXO	EDAD	OCUPACION	RESIDENCIA SELVA	INICIO	LOCALIZACION LESIONES	PRESENCIA DEL GRANULOMA APICAL DENTARIO	FORMAS CLINICAS	ENFERMEDADES ASOCIADAS
I MST	6-3-56	M	M	42	Agricultor	La Merced	Oral	Piel Labios Encia Mucosa Geniana Ganglio	Si	Linfático Tegumentario	T B C.
II GMG	13-6-56	M	M	49	Agricultor	La Merced	Intra Oral	Amígdalas-Labio-Lengua Mucosa Geniana-Ganglio Epididimo Pulmones	No	Linfático Tegumentario Visceral	—
III MH.	14-12-56	A	M	54	Agricultor	La Merced	Oral	Labios Mucosa Geniana	Desdentado	Tegumentario Mucoso	—
IV JO	10-4-57	B	M	57	Agricultor	Marcapata	Intra Oral	Lengua-Paladar-Ganglio Intest G Laringe Pulmones	Desdentado	Linfático Tegumentario Visceral	—
V LP	8-11-57	M	M	31	Agricultor	La Merced	Oral	Labios-Mucosa-Carrillos Lengua Laringe-Ganglio Pulmones Testículo	Si	Linfático Tegumentario Visceral	—
VI RR	6-2-58	M	M	31	Chofer	Tingo María	Intra Oral	Amígdala-Lengua-Labios Conjuntiva Palpebral Encia-Mucosa Geniana	—	Tegumentario Mucoso	—
VII EWP	8-2-58	M	M	62	Agricultor	La Merced	Oral	Labio Nariz Mucosa Geniana Encia-Lengua	Si	Tegumentario Mucoso	—
VIII LLS.	13-4-58	M	M	41	Comercante	Marcapata	Intra Oral	Úvula Amígdalas Encias-Labios-Mucosa Geniana-Testículo	Si	Linfático Tegumentario Visceral	—
IX JAP	14-6-59	M	M	37	Agricultor	La Merced	Oral	Labios	—	Tegumentario Mucoso	Histoplasmosis
X EN	22-6-59	M	M	38	Agricultor	Huanta	Oral	Labios-Paladar Nariz	—	Tegumentario Mucoso	Leishmaniasis Tegumentario
XI JMV.	9-10-59	M	M	37	Carpintero	Pto Maldonado	Intra Oral	Encia Piso boca-Labios Laringe Ganglio Pulmones	Si	Linfático Tegumentario Visceral	T B C
XII VV	19-12-59	M	M	34	Agricultor	Tingo María	Oral	Labios Encias Mucosa Geniana	—	Tegumentario Mucoso	—
XIII PLA	24-1-60	M	M	39	Agricultor	Pucallpa	Oral	Labio Lengua Ganglio	Desdentado	Linfático Tegumentario	Histoplasmosis
XIV DUM.	20-5-60	M	M	65	Agricultor	Quilabamba M de Dios	Intra Oral	Lengua	—	Tegumentario Mucoso	T B C
XV MRE.	21-11-60	M	M	40	Chofer	Oxapampa	Intra Oral	Mucosa Geniana Paladar Encia	No	Tegumentario Mucoso	—

un cuadro de semiobstrucción intestinal, el que fue evidenciado por el examen radiográfico con enema opaco, motivando su transferencia a un servicio de cirugía, donde es intervenido practicándose una colostomía ileo-transversa.

Se encontró una tumoración en el ángulo hepático del colon ascendente y transversal, así como adenopatía mesentérica, en el estudio histopatológico no se evidenció el hongo, pero sí presencia de tejido de reacción tuberculóide.

La evolución post-operatoria fue satisfactoria, el tratamiento con Gantrisin a la misma dosis, habiendo totalizado hasta después de operado 640 grs.

Posteriormente presentó un cuadro de neuritis trigeminal, el que fue tratado con vitamina B12.

Después de su alta, cuando se había administrado 872 grs. de Gantrisin el paciente presentó un síndrome alérgico caracterizado por edema de la cara, y miembros inferiores, además rash pápulo-vesicular, fue sometido a tratamiento con desensibilizantes, desapareciendo dichas manifestaciones.

La terapia con Gantrisin a la dosis total de 1,500 grs. fue favorable, se obtuvo la curación clínica de las lesiones linguales y pulmonares.

Después de diez meses de su alta el paciente presentó una lesión ulcerada en la mucosa del paladar duro, de donde se encontró y aisló el *Paracoccidioides brasiliensis*.

Esta vez fue sometido a tratamiento con Lederkyn a diferentes dosis entre 1 gr. y 3 grs. diarios; no se presentaron signos de intolerancia. Se practicaron dosajes de sulfas en sangre encontrándose diferentes niveles sanguíneos entre 14 y 11 mgrs. % ajustados a diferentes dosis; con este tratamiento totalizó 165.5 grs. de Lederkyn con el que se obtuvo la cicatrización de la ulceración.

Después de un año de control no se ha presentado la recidiva. En el presente caso no hemos observado aumento de eosinófilos.

El presente caso es catalogado dentro de la forma clínica Linfático-Tegumentariomentario visceral, con localización lingual, gingival, orofaríngea, ganglionar, pulmonar e intestinal.

Caso Nº 5. Paciente de 36 años, natural de San Luis de Shuaro (La Merced), procedente del mismo lugar, agricultor.

El presente caso ha sido estudiado desde 1957 a 1960 habiendo ingresado al hospital en tres oportunidades por recidiva de su enfermedad.

Inicia su enfermedad en 1956 con aparición de lesiones úlcero-granulomatosas en los labios, sialorrea, movilización de piezas dentarias, granulomatosis de la mucosa geniana posteriormente adenopatía cervical bilateral a contenido purulento. Tos con expectoración muco-purulenta y dolor de garganta.

El diagnóstico clínico fue ratificado por el hallazgo del *Paracoccidioides brasiliensis*.

Durante su primer ingreso en el examen radiográfico de campos pulmonares reveló imágenes infiltrativas y nodulares hilio-basales.

Fue sometido a tratamiento con Lederkyn a la dosis diaria de 8 grs. ha-

CUADRO Nº 3.— Evolución y Tratamiento

Nº DE CASOS	FORMAS CLÍNICAS	TIEMPO ENFERMEDAD	Nº DE INGRESOS	TRATAMIENTO									
				DROGAS	DOSIS		TIEMPO	DOSAJE SULFAS BUERO mgr. %	SIGNOS INTOLERANCIA	EXTRACCIONES DENTARIAS	EVOLUCION CLINICA	APARICION RECIDIVA EN MESES	ULTIMO CONTROL DESPUES DEL TRATAMIENTO
					grs. c/24hs.	grs. TOTAL							
I MST	Linfático Tegumentario	4 a	1	Gontrisin	8	2,117	8 m	7.98	Cefalea - Artralgias - Hipocuesia	Totales	Curación	NO	6 m.
II G.M.G.	Linfat Tegum.	40 d.	1	Gontrisin	8	432	60 d.	NO	Ninguno	Parcial	Curación	2 a.	—
	Linfat Tegum.	2 a	2	Gontrisin	8	108	15 "	NO	"	"	"	1 a.	—
	Linf Teg Visceral	3 a	3	Lederkyn	1	50	50 "	"	"	"	"	1 d.	—
				Lederkyn	2,1,05	58.6	52 "	"	Hipertermia - Cefalea	"	"	1 d.	—
III M.H.	Tegumentario Mucoso	1 a	1	Gontrisin	8	760	3 m. 15 d.	NO	Ninguno	Desdentado	Curación	NO	4 a.
IV J.Q.N.	Linf. Teg. Visc.	1	1	Gontrisin	8	1,500	8 m	NO	Neuritis V ^o par Artralgias	Desdentado	Curación	10 m.	
				Lederkyn	0.5-1-5	165	5 m	14	Ninguno	—	Curación	NO	1 a.
V L.P.	Linf. Teg. Visc.	10.3m	1	Gontrisin	8	464	58 d.	NO	Ninguno	Parciales	Curación	5 m	
				Gontrisin	8	536	89 "	NO	"	"	"	4 "	
				Lederkyn	3-15-1-0.5	388	11 m.	20	"	"	"	NO	4 m.
VI R.R.	Tegum Mucoso	2 a	1	Gontrisin	8	312	39 d.	NO	Ninguno	NO	Curación	4 m	
VII E.W.P.	Tegum Mucoso	10 m.	1	Gontrisin	8	672	84 d.	8	Ninguno	Parciales	Curación	NO	12 m.
VIII L.L.S.	Linf. Tegum. Visc.	1 a	1	Gontrisin	8	600	75 d.	13.5	Ninguno	Parciales	Curación	8 m	—
				Lederkyn	3	78	25 "	NO	Rash Cutáneo Hipertermia	"	"	4 "	—
IX J.A.P.	Tegum Mucoso	1 a.	1	Lederkyn	1-1.5-2	84	75 d.	6-7	Ninguno	NO	Curación	18 m.	
X E.N.M.	Tegum Mucoso	?	1	Lederkyn	1.5	108.5	75 d.	NO	Hipertermia - Rash Hipertermia - Hematuria - Nausea - Vómitos - Micligias	NO	Curación	—	—
				Fungizone	30-40 45-60 mgs.	1,500	23 "	-					
XI J.M.V.	Linf. Tegum. Visc.	10 m.	1	Lederkyn	3-2	97	39 d.	NO	Ninguno	Parcial	Curación	1 m.	—
XII V.V.	Tegum. Mucoso	8 m	1	Lederkyn	2-1.5-0.5	178.5	111 d.	NO	Ninguno	Parcial	Curación	NO	9 m.
XIII P.L.A.	Linf. Tegument.	18 m.	1	Lederkyn	2-1	77	32 d.	NO	Artralgia - Micligias	Desdentado	Curación	NO	1 m.
XIV D.O.M.	Tegum. Mucoso	1 a.	1	Fungizone	25-30 40 mgs.	420	8 d.	—	Hipertermia - Escalofríos - Vómitos	NO	Sin mejoría	—	—
				Sulfadiazina	10	120	12 "	NO	Ninguno	—	Mejoría	—	—
XV M.R.E.	Tegum. Mucoso	1 a.	1	Sulfadiazina	3-6	120	20 d.	NO	Precipitación Sulfas Nivel Renal - Eliminación Cálculo - Hematuria	Parcial	Mejoría	—	—

biendo totalizado 632 grs., se consiguió la cicatrización de las lesiones labiales y las pulmonares mejoraron.

El 2do. ingreso lo hace después de 4 meses de su primera alta, presentó una lesión ulcerada en la punta y borde derecho de la lengua, las imágenes radiológicas pulmonares se reactivaron. Se observó cicatrización fibrosa de las anteriores lesiones.

FORMAS CLINICAS

Grafico N° 1



LOCALIZACIONES

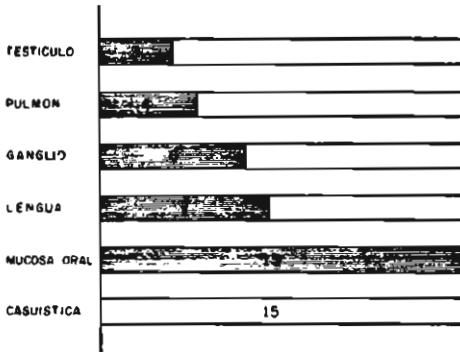


Grafico N° 2

GRANULOMA APICAL DENTARIO Especifico

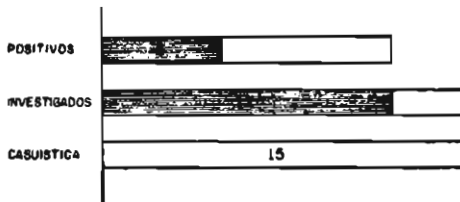


Grafico N° 3

Se practicaron las extracciones dentarias y en el 2do. pre-molar superior izquierdo se encontró el granuloma apical dentario con hallazgo del *Paracoccidioides brasiliensis*.

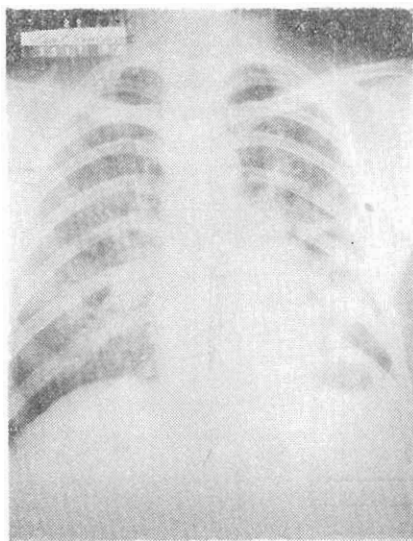


FIGURA 10.— Imágenes nodulares e infiltrativas en ambos campos pulmonares a predominio hilo-basales

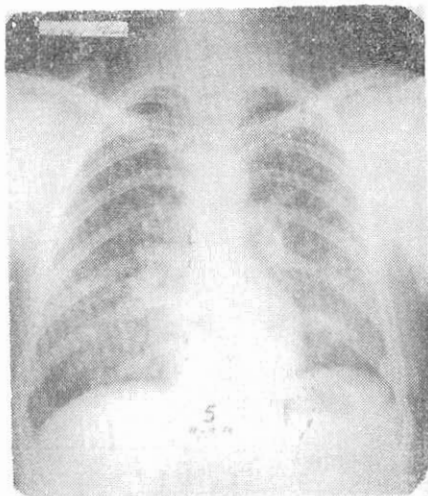


FIGURA 11.— 3er. Ingreso. Reparición de las imágenes nodulares y exudativas.

El tratamiento también se hizo con Gantrisin recibiendo una dosis total de 536 grs., las lesiones cicatrizaron y las imágenes pulmonares se hicieron menos extensas.

El 3er. ingreso lo hace después de 4 meses de su 2da. alta con aparición de nuevas lesiones en el labio inferior y lengua, la sintomatología respiratoria se agrava y el dolor de garganta. La radiografía reveló reaparición de lesiones infiltrativas y nodulares.

En esta ocasión el tratamiento se hizo con Lederkyn a la dosis diaria de 3 grs. por espacio de 27 ds. hasta completar 81 grs. sin que se presentaran signos de intolerancia. La evolución fue satisfactoria, desaparecieron las lesiones granulomatosas y la sintomatología respiratoria también desapareció.

El paciente fue sometido a 6 intervenciones quirúrgicas con el objeto de ampliar la apertura bucal por presencia de tejido de cicatrización fibrosa. El tratamiento con Lederkyn continuó, la dosis diaria varió entre 1.5, y 0.5 grs.; a pesar del trauma quirúrgico no hubo reactivación de la enfermedad. En varias oportunidades se administró Penicilina debido a la infección del injerto.

El paciente totalizó 388 grs. de Lederkyn sin que se presentaran signos de intolerancia, los controles de laboratorio fueron normales.

El último control clínico lo hicimos después de 4 meses, tiempo en que el paciente permaneció sin tratamiento, no se encontraron signos de reactivación labial ni pulmonar.

Trátase de un caso clínico Linfático-Tegumentario-Visceral que ingresa 3 veces por reactivación de su enfermedad, siendo tratado en dos oportunidades con Gantrisin habiendo totalizado 1 Kgr. 168 grs. En su tercer ingreso, es tratado con Lederkyn habiendo recibido un total de 388 grs. La evolución final fue la curación clínica con reparación quirúrgica de la cicatriz fibrosa.

Caso Nº 6. Paciente de 31 años, natural de Lima, procedente de Tingo María con residencia en esta ciudad desde hacen 20 años, de ocupación chofer.

Inicia su enfermedad hace 1 año con síntomas de faringitis, posteriormente presenta lesiones granulomatosas en la lengua y en las conjuntivas palpebrales. Entodas las lesiones se encontró el P. b.

El tratamiento se realizó con Gantrisin a la dosis diaria de 8 grs. con el que obtuvo la mejoría clínica desde los 20 días, siendo dado de alta a los 39 días de tratamiento cuando se totalizó 312 grs. de Gantrisin, llegando las lesiones a su completa cicatrización con formación de tejido fibroso. No se presentaron síntomas de intolerancia.



FIGURA 12.— Granulomatosis de la conjuntiva palpebral, en el ángulo interno del ojo derecho, de aspecto hemorrágico leucoplásico.

Después de esta aparente curación clínica el paciente hizo dos recaídas por no haber continuado con la medicación; la primera después de 4 meses de su alta con aparición de una ulceración en el paladar, y en la 2da. pre-

sentó una ulceración en la gingiva la que se originó después de una extracción dental.



FIGURA 13.— Recidiva 19-7-58. Ulceración del paladar membranoso de bordes sobrelevantados, granulomatoso, superficie micro-granulomatosa hemorrágica.

Este caso lo catalogamos dentro de la forma clínica Tegumentario-Mucosa con localización lingual, oro-faríngea, gingival y conjuntivas palpebrales de evolución recidivante.

Caso Nº 7. Paciente de 62 años. natural de Tarma, procedente de La Merced, agricultor, quien inicia su enfermedad hacen 10 meses con ulceración

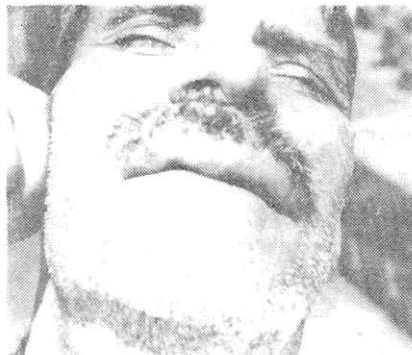


FIGURA 14.— Lesión úlcera-costrosa, de superficie micro-granulomatosa seca. En el borde inferior destaca una zona blanca nacarada de fibrosis.

del labio superior que alterna con zonas de fibrosis, granulomatosis del vestíbulo nasal y mucosa de los carrillos, dolor de garganta y movilización de piezas dentarias, siendo tratado en San Ramón con Fuadina y antibióticos.

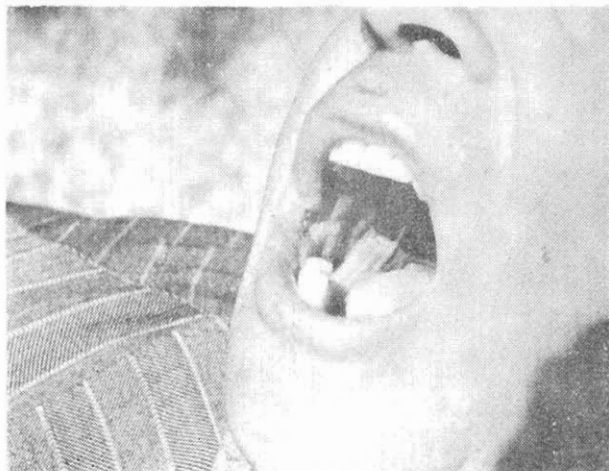


FIGURA 15.— Ulceración de la comisura labial derecha que se extiende a la mucosa geniana. En la zona de los molares inferiores, formación de tejido fibroso.

Hecho el diagnóstico clínico de Blastomicosis Suramericana y ratificado con los hallazgos del hongo, se inicia la terapia con Gantrisin, administrándose una dosis total de 662 grs. con la que se obtiene cicatrización completa de las lesiones. El sulfamidado alcanzó un nivel sanguíneo de 8 mgrs. %.

Se encontró el granuloma apical dentario en dos premolares.

Después de 1 año del alta se constata que no hay signos de reactivación, a pesar de no haber continuado con el tratamiento.

Caso Nº 8. Paciente de 41 años de edad, natural de Arequipa, procedente del mismo lugar con el antecedente de haber estado en la montaña (Marcapata), quien inicia su enfermedad, después de 6 años de haber dejado ese lugar, con aparición de lesiones úlcera-granulomatosas en la gingiva, movilización de piezas dentarias, disfagia y odinofagia.

Es tratado con Gantrisin recibiendo una dosis total de 600 grs. durante 75 días sin que se produzcan signos de intolerancia, la concentración sanguínea del sulfamidado fue de 13.3 mgr. %, con esta dosis se consiguió la curación clínica siendo dado de alta en buenas condiciones.

Durante el tratamiento se hicieron las extracciones dentarias encontrándose en una de las piezas el granuloma apical dentario y el hongo.

Después de 8 meses de su alta reingresa por presentar otras lesiones úlcero-granulomatosas en la mucosa de los carrillos, la recidiva se presentó porque abandonó el tratamiento y se sometió a tres extracciones denta-

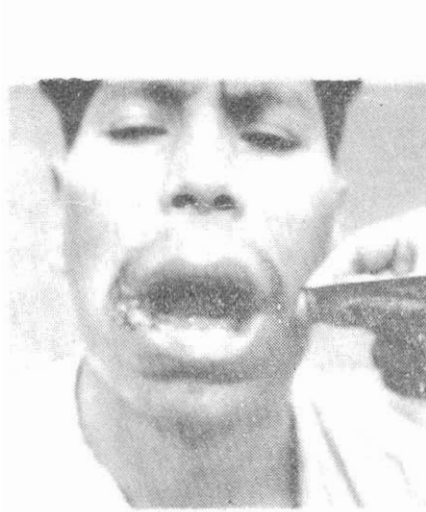


FIGURA 16.— Lesiones úlcero-microgranulomatosas en el labio inferior y comisura derecha. Infiltración edematosa de los labios .

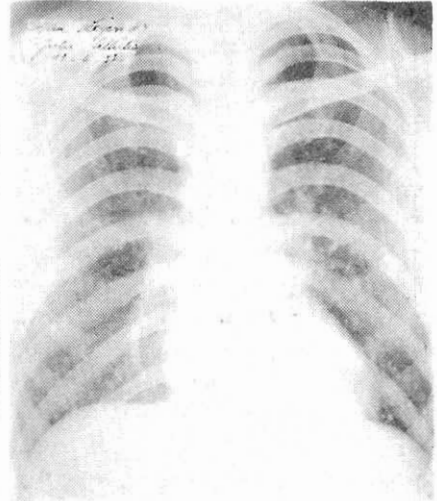


FIGURA 17.— Proyección de imágenes calcificadas de 1 mm. de diámetro homogéneas que respetan los vértices, o predominio basal.



FIGURA 18.— Infiltración edematosa del labio superior de coloración eritrocianótica. Cicatriz en el ala nasal derecha.

rias. En esta oportunidad es tratado con Lederkyn a la dosis diaria de 3 grs., se presentaron signos de intolerancia los que desaparecieron con antihistamínicos, el tratamiento se continuó hasta totalizar 75 grs. obteniéndose la completa cicatrización de las lesiones.

Después de 4 meses de su última alta le reaparecen otras lesiones úlceras granulomatosas en la mucosa de los carrillos y aumento de tamaño del testículo y epididimo derecho.

Catalogamos el presente caso dentro de la forma clínica Linfático-Tegumentario Visceral de evolución crónica recidivante.

Caso Nº 9. Paciente natural de Andahuaylas, procedente de La Merced con 17 años de residencia, dedicado a las labores agrícolas, quien inicia su enfermedad hacen 18 meses con lesiones ulceradas en los labios e infiltración edematosa de coloración rojo vinosa y granulomatosis en la mucosa geniana.

El diagnóstico clínico fue ratificado con los hallazgos del Paracoccidiosis brasiliensis.

El examen radiográfico de pulmones mostró imágenes calcificadas bilaterales, la reacción a la histoplasmina resultó positiva.

La radiografía de maxilares reveló osteoesclerosis y en las periapicales discreta reabsorción ósea, no hubieron signos de mala implantación.

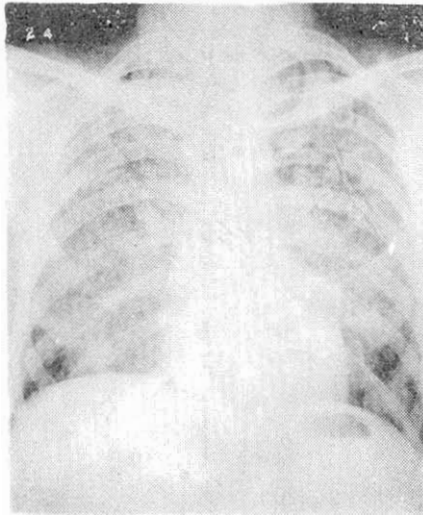


FIGURA 19.— Imágenes nodulares confluentes, bilaterales uniformemente distribuidas. Imagen cavitaria subclavicular izquierdo de 1.5 cm. de diámetro.

La evolución clínica fue favorable desde la administración de 33 grs. de Lederkyn, la dosis empleadas fueron de 2, 1.5 y 0.5 grs. diarios. El paciente totalizó 84 grs., en 75 días se consiguió la curación clínica con apa-

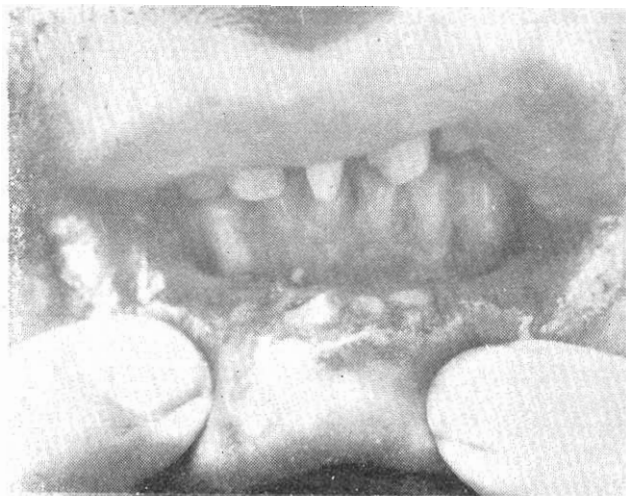


FIGURA 20.— Lesiones ulceradas de bordes regulares sobre-
levantadas con zonas de cicatrización fibrosa. Labio inferior.

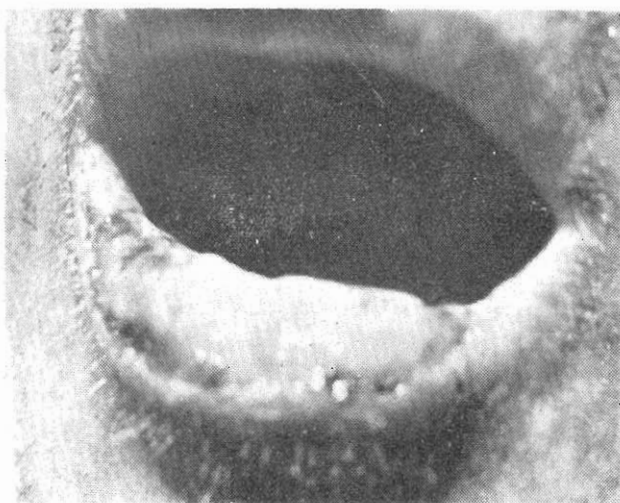


FIGURA 21 — Granulomatosis del labio inferior de bordes ex-
cavados, sangrantes

ración de fibrosis en los labios pero sin imposibilitar la apertura bucal. Durante el tratamiento no se presentaron signos de intolerancia.

El presente caso corresponde a la forma clínica Tegumentario-Mucoso con asociación de secuelas de Histoplasmosis.

Caso Nº 10 Paciente de 38 años, natural de Huanta, procedente del mismo lugar, de ocupación agricultor, cuya enfermedad parece haberse iniciado hace 20 años. Al examen clínico encontramos lesiones úlcero-granulomatosas en la orofaringe, edematosis labial, perforación del septum nasal y una cicatriz en el lóbulo nasal. No se encontraron lesiones dento-gingivales.

El diagnóstico etiológico de Blastomycosis S. se hizo por la biopsia con el hallazgo del *Paracoccidioides b.*, posteriormente éste se confirmó con la inoculación al cobayo. Como el paciente tenía lesiones cicatriciales de leishma-



FIGURA 22.—Fistulización gonglionar, necrosis de la piel, de coloración violácea.

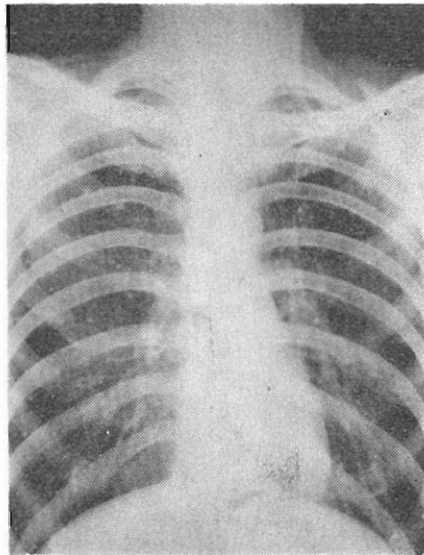


FIGURA 23.—Imágenes en peridigón calcificadas de 2 o 3 mm. de distribución uniforme, unas homogéneas, otras irregulares bilaterales.

niasis se realizó una reacción de Montenegro la que fue positiva. Después de iniciado el tratamiento con Lederkyn, al practicar un examen de control para la investigación del hongo nos encontramos con la presencia de leishmaniasis.

Inicialmente el tratamiento fue hecho con Lederkyn a la dosis de 1.5 grs. diarios, hasta completar 108.5 grs. en 75 días, se consiguió la pronta cicatrización de las lesiones pero con persistencia de la edematosis labial.

Durante este tratamiento se presentó rash eritematoso pruriginoso. Después fue tratado con 7 ampollas de Fuadina y posteriormente con Fungizone a dosis creciente de 30, 50 y 75 mgrs. en 500 cc. de dextrosa al 5%. Llegó a totalizar 1,500 mgrs. con cicatrización completa de las lesiones micóticas y leishmaniásicas, con formación de tejido fibroso sinequante.

Durante el tratamiento con Fungizone se presentaron los síntomas inmediatos de intolerancia, los que eran controlados por los antihistamínicos y

antitérmicos. El paciente presentó vómitos sanguinolentos y melena, cindruria y hematuria microscópica.

El caso presentado corresponde a una infección mixta de Blastomicosis Sudamericana, forma clínica Tegumentaria-Mucosa y Leishmaniasis variedad espundia.

Caso N° 11. Paciente de 37 años, natural de Puerto Maldonado, quien inicia su enfermedad en Lima después de 15 años de permanencia en ésta, con aparición de lesiones ulceradas en el labio, gingiva, movilización de piezas dentarias y granulomatosis del piso de la boca, adenopatía cervical y localización pulmonar asociada con T.B.C. con hallazgos del *Paracoccidioides brasiliensis* y el bacilo de Koch.

También encontramos compromiso buco-dental evidenciado por el examen clínico, radiográfico y hallazgo del granuloma apical dentario.

El tratamiento fue mixto para las dos infecciones con tuberculostáticos y Lederkyn.

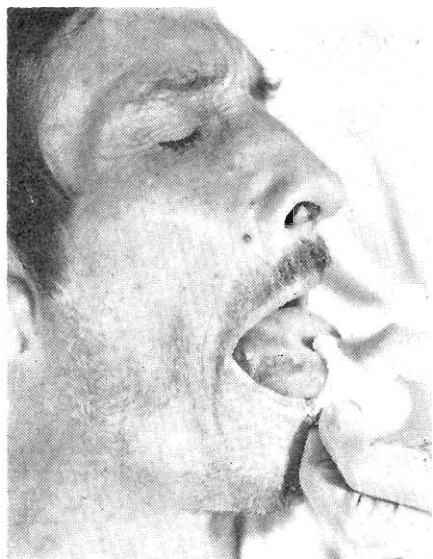


FIGURA 24.— Ulceración lingual de bordes irregulares, superficie micro-granulomatosa hemorrágica y leucoplásica.

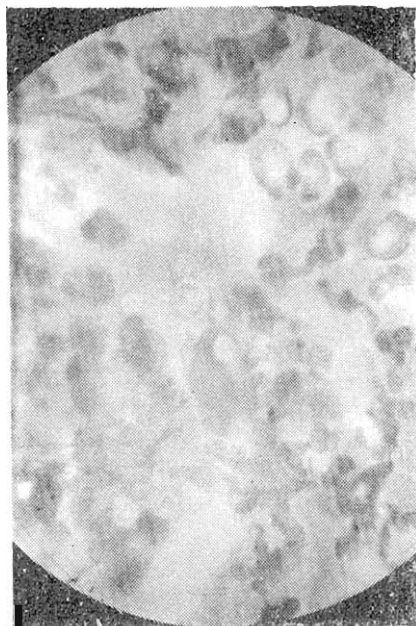


FIGURA 25 — Frotis de secreción de úlcera labial. Presencia de *Paracoccidioides brasiliensis* multiplegamado de doble centerno. Típica forma en "timón de barco". Coloración Leishman.

La dosis total administrada del Lederkyn fue de 93 grs., se consiguió la cicatrización de las lesiones muco-cutáneas, pero no nos aseguró la curación, ya que se presentó la recidiva después del 1 mes de haber dejado el tratamiento. No se presentaron signos de intolerancia.

El presente caso corresponde a la forma clínica Linfático-Tegumentario-Visceral asociada con tuberculosis pulmonar.

Caso Nº 12. Paciente natural de Huaraz, de 34 años de edad, procedente de Tingo María con 7 años de residencia, dedicado a la agricultura.

Inicia su enfermedad hacen 8 meses con lesiones ulceradas en los labios, gingiva y mucosa de los carrillos, y con limitación en la apertura bucal por aparición de fibrosis, siendo diagnosticado como portador de una Leishmaniasis y tratado con antimonials.

Hecho el diagnóstico etiológico con el hallazgo del *Paracoccidioides brasiliensis* iniciamos el tratamiento con Lederkyn a dosis diferentes: 1.5 grs., 2 grs. y 0.5 grs. diarios, totalizando 178.5 grs., logramos la curación clínica de las lesiones, pero la limitación de la apertura bucal se agravó más haciéndose imposible, lo que motivó la intervención quirúrgica con lo que se corrigió este defecto pero en forma temporal, después de tres meses ésta se volvió a presentar.

Durante el tratamiento el paciente presentó dolores ósteo-articulares vertebrales, la eosinofilia se elevó, hacemos presente que era portador de una parasitosis intestinal.

No se ha presentado recidiva de la enfermedad después de 9 meses de haber dejado el tratamiento.

El presente caso pertenece a la Forma clínica Muco-Cutánea.

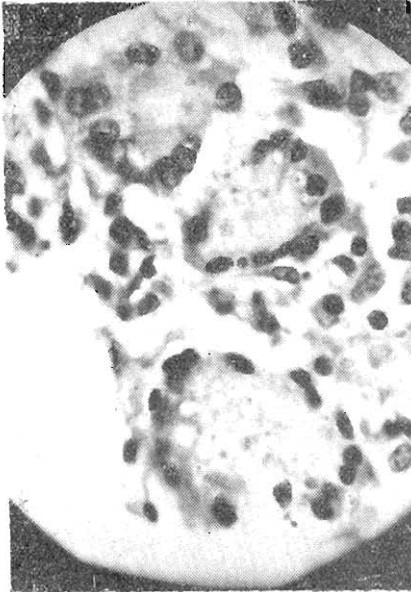


FIGURA 26 — Histopatología. Células de Langhans incluyendo en su protoplasma gran cantidad de *Paracoccidioides brasiliensis*.



FIGURA 27.— Examen microscópico con azul de loctofenol de cultivo a 37° se observa la multiplegemación y el doble contorno.

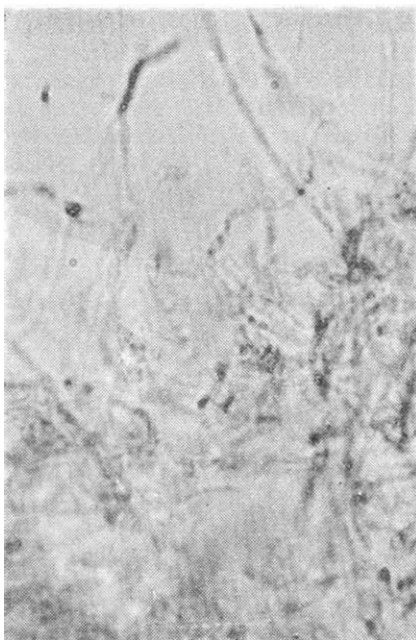


FIGURA 28.— Examen microscópico con azul de lactofenol del cultivo a temperatura ambiente. Fase miceliada.

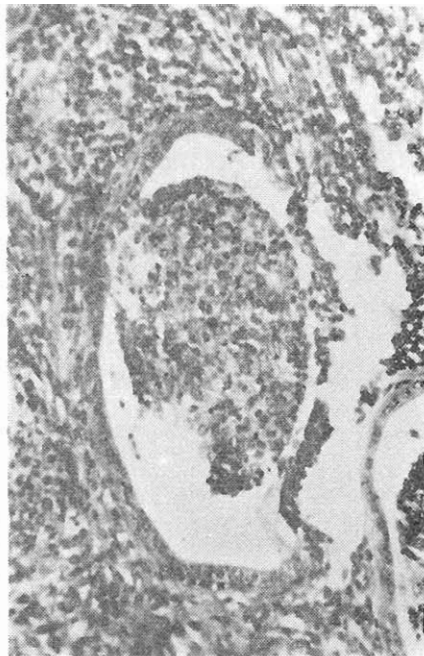


FIGURA 29 — Histopatología. Testículo de cobayo inculado, infiltración histiocitaria, dentro del conducto seminífero se observan varias formas del *Paracoccidioides brasiliensis*.

Caso N° 13. Paciente de 39 años de edad, natural de Huánuco, procedente de Pucallpa, agricultor, quien inicia su enfermedad hacen 18 meses con movilización de piezas dentarias, ulceración lingual, granulomatosis del labio inferior, orofaringe, y adenopatía cervical.

El diagnóstico etiológico se hizo con el hallazgo del *Paracoccidioides brasiliensis* de las lesiones mencionadas.

En el examen radiográfico de campos pulmonares se encontraron imágenes calcificadas, siendo la histoplasmina positiva. En el maxilar se encontraron signos de osteoporosis y osteolisis.

Se obtuvo la curación clínica de las lesiones con la dosis de 77 grs. de Lederkyn, las manifestaciones de intolerancia estuvieron dadas por dolores osteoarticulares y mialgias.

El presente caso corresponde a la forma clínica Linfático-Tegumentario, asociada a secuelas de histoplasmosis pulmonar.

Caso N° 14. Paciente de 65 años de edad, natural de Quillabamba, comerciante y agricultor, procedente del mismo lugar quien inicia su enfermedad hace 1 año con una lesión ulcerada en la lengua y compromiso pulmonar de etiología tuberculosa. Al examen encontramos gingivitis y sepsis dental.

El diagnóstico etiológico de B. S. se hizo por exámenes directos e inoculación al cobayo, en el examen de esputo no se encontró ni hongos ni B. K., el hallazgo de este germen se hizo por inoculación al cobayo de un ganglio supraclavicular obtenido por biopsia.

Es tratado con Fungizone recibiendo un total de 420 mgrs., se suspendió este tratamiento porque los signos inmediatos de intolerancia eran muy aparatosos y porque no experimentó mejoría.

El tratamiento continuó con Sulfadiazina completando 120 grs. con lo que se consigue cierta mejoría.

Este caso corresponde a la forma clínica Tegumentario-Mucoso asociado a Tuberculosis pulmonar.

Caso Nº 15. Paciente de 40 años de edad, natural de Tarma, procedente de Oxapampa, chofer, quien inicia su enfermedad hace un 1 año con lesiones úlcero-granulomatosas en la mucosa de los carrillos y en el paladar membranoso, quien fue diagnosticado de B. S. en el Hospital Regional de Tarma siendo tratado con Gantrisin, pero el paciente discontinuó la terapia.

El paciente es tratado por nosotros con sulfadiazina a la dosis diaria de 6 grs. recibiendo un total de 120 grs. con mejoría de las lesiones.

En el servicio presentó un síndrome de cólico ureteral con signos de hematuria, con expulsión de un cálculo el que estuvo constituido por cristales de sulfas, además presentó cefalea e hipoacusia.

El estudio de una pieza dental demostró una formación quística en su ápice, la inoculación al cobayo fue negativa.

No se obtuvo la curación clínica porque el paciente solicitó su alta.

El presente caso lo catalogamos dentro de la forma clínica Tegumentario-Mucosa.

DISCUSION

El estudio de 15 nuevos casos de Blastomycosis Sudamericana entre los años 1956-1960 aumenta la casuística peruana a un total de 40 casos, lo que revela que ya hay la preocupación y dedicación al estudio de esta micosis en nuestro medio, porque entre 1937-1955 sólo se habían diagnosticado 19 casos (144). Nosotros con nuestro aporte en un lapso de 4 años demostramos que esta micosis va en aumento; por otro lado, señalamos que el mayor número de pacientes proceden de la zona de Chanchamayo, debido, tal vez, a la cercanía en que se encuentra respecto a la Capital, y el transporte se hace a diario. Señalamos también que ésta no es la única zona, sino que existen otras que no habían sido señaladas (141), (144); de éstas vienen poco a la Capital precisamente porque la distancia es mayor y el transporte costoso.

Diagnósticos previos efectuados.— Son estos casos los que llegan con un tiempo de evolución largo por haber sido diagnosticados como Leishmaniásicos o tuberculosos, debido a la falta de conocimiento de

esta micosis. Por lo tanto toca a nuestra Facultad, por intermedio de su Departamento de Graduados, difundir el conocimiento clínico y el diagnóstico micológico, lo que no es difícil de hacer; de esta manera podríamos conocer mejor la magnitud del problema y su extensión geográfica en zonas ignoradas hasta la fecha.

Muchos de los casos venían con diagnóstico de Leishmaniasis y Neoplasia; ésto no sólo ocurre en nuestro ambiente sino también en otros países: así lo hacen ver Niño (101), Gonzales Ochoa (53), Floch (41), etc. Nosotros podríamos hacer un intento de diagnóstico diferencial con estas dos afecciones, pues con la primera ya lo hemos hecho entrever en el comentario de los Casos VII, IX, X y XII; puntualizaremos que en la Blastomicosis Sudamericana el signo de movilización de piezas dentarias casi siempre prevalece, además las lesiones son micro-granulomatosas a puntillado hemorrágico y muy dolorosas.

Formas Clínicas.— Con respecto a la incidencia de las Formas Clínicas han predominado la Tegumentaria Mucosa, 8 casos: todos ellos venían por primera vez a consultarnos, pues el diagnóstico lo hacíamos de inmediato al igual que el tratamiento. Respecto a los 5 casos de la forma Linfático-tegumentaria visceral, 4 de ellos con localización pulmonar y 1 con orcoepididimitis, tratábase de pacientes que habían deambulado con diferentes diagnósticos; tal vez en una 1ª etapa fueron de la forma clínica Tegumentario-Mucosa, pero al no recibir un tratamiento adecuado la enfermedad evolucionó hacia la generalización (63), (131).

Localización Pulmonar.— Consideramos localización pulmonar aquellos casos clínicos que tienen lesiones activas pulmonares desde el punto de vista radiológico y en los que a la vez hemos encontrado en el esputo el *Paracoccidioides brasiliensis*; no consideramos aquellos con sólo signos radiológicos de aumento de la trama bronco-vascular y signos de fibrosis; sin embargo, consideramos este signo cuando hemos visto evolucionar el caso hacia la curación clínica, como en los casos IV y V.

Nuestros hallazgos de 4 casos de localización pulmonar en nuestra casuística de 15 casos revela un número relativamente bajo, respecto al señalado por otros; así Londoño, de Colombia, hasta 1957 (77), en una casuística de 22 casos señala 11 con localización pulmonar como infección secundaria a lesiones muco-cutáneas. Niño, hasta 1951 (105), señala como experiencia personal un 72% de localización pulmonar.

La Escuela Brasileira aporta datos diferentes en lo que respecta a la localización pulmonar así que mientras los Paulistas señalan una

incidencia baja, los Cariocas encuentran cifras elevadas. Floriano de Almeida (4) de 53 autopsias practicadas encontró un 15% de localización pulmonar, y en otra ocasión, con Lacaz, señala un 20% de esta localización (49). Los autores de Río señalan cifras más altas: así lo hacen ver Olimpio Da Fonseca (42) y Amadeo Fialho (37), quien en un total de 25 casos autopsiados señala una incidencia de 84% de localización pulmonar; Goncalves y Bardy en un estudio de 25 casos encuentran 14 que presentaban lesiones pulmonares o sea un 56% (49). Pinto César (111) en un estudio de 86 casos refiere un 50% de localización pulmonar y anota que la incidencia de localización sistémica es menor en Sao Paulo gracias al empleo de las sulfas y su vulgarización, ésto ya lo hacía ver por el año de 1946 cuando Motta Cunha (85) en un estudio de 58 autopsias encuentra 7 con localización pulmonar o sea un 12.06%, porcentaje sumamente bajo. A decir de Silva S. M. (131), los Cariocas encuentran mayor porcentaje que los Paulistas debido a que los primeros toman a los pacientes cuando éstos han deambulado de consultorio en consultorio evolucionando la enfermedad hacia la generalización, llegando en estas condiciones a la consulta, pues no sucede ésto con los Paulistas quienes están más entrenados, cogiendo a los enfermos en los períodos iniciales de la enfermedad, cuando todavía no hay generalización ni localización pulmonar.

Como vemos, nuestra casuística personal de 15 casos es pequeña comparada con otras experiencias, pero anotamos en ella una incidencia baja en lo que respecta a localización pulmonar, debido a que el mayor número de pacientes correspondió a la Forma Clínica Tegumentario Mucosa, pues éstos hacían la primera consulta viniendo a la Capital, pero en aquellos que demoraban en su venida, la evolución de la enfermedad ya era más extensa correspondiendo a la forma clínica Linfático-Tegumentario-Visceral con localización pulmonar.

Haciendo una revisión más amplia de todos los casos diagnosticados, que en nuestro medio suman un total de 40, corresponden 24 a localización pulmonar con un porcentaje de 60%, cifra que indica un elevado porcentaje; pero, si reparamos que hasta 1955 se describieron 19 casos de los cuales se señalan a 10 con localización pulmonar con un 52.6% (144), mientras que desde 1956 a 1960 se señalan 21 casos (146), (149), (150), (153) de los cuales 10 con localización pulmonar con un 47.6%, nuestro aporte por sí sólo expresa un 26.6%, lo que nos revela que dicha localización la encontramos pero no en forma frecuente, por los motivos ya anotados anteriormente; pero no por ésto dejamos de alentar que hay que buscarla desde el punto de vista clínico-

radiológico y micológico e insistir en aquellos pacientes de evolución crónica.

Asociación con Tuberculosis.— Los hallazgos de infección asociada a Tuberculosis pulmonar la hemos logrado debido a que sistemáticamente investigábamos el B. K. en los esputos de todos los casos (85), (148), pues las imágenes radiográficas son similares a las encontradas en la tuberculosis (3), (11), (22), (49), (60), (77), y es por esto que el despistaje tuberculoso se tendrá que hacer (148). Pinto (111) encuentra de 86 casos de B. S. un 13.6% asociado a T. B. C.; por otra parte Silva M. (130), de 7 casos de localización pulmonar encuentra 2 asociados a T. B. C.; Almeida A. S. (3), de 10 casos encuentra dicha asociación en 5; Machado M. (85), de 11 casos encuentra 3 asociados a T. B. C.

La coexistencia, en 3 casos, de Blastomicosis y T. B. C. pulmonar la señalamos por primera vez en nuestro medio; hasta entonces no se la había anotado, tal vez porque los casos referidos por los diferentes autores ha sido sobre una casuística reducida.

La localización pulmonar en los casos hallados ha sido secundaria a lesiones muco-cutáneas, las que han estado presentes en todos los casos.

Granuloma Apical Dentario.— Algunos pacientes señalaban movilización de las piezas dentarias, signo muy destacado y que debemos tener presente para el diagnóstico. Esta movilización es debida a que se origina una paradentosis con hallazgos del Granuloma Apical Dentario ya encontrado por otros (15), (43), (122), pues nosotros lo hemos encontrado, de 12 investigados, en 5. Estos hallazgos revisten interés desde el punto de vista etiopatogénico, porque sabemos que a través de la gingiva que el hongo penetra llevado por las pajillas y espigas de que hacen uso los pobladores de la montaña para limpiarse los dientes (16), (44); es en estos vegetales que el *Paracoccidioides brasiliensis* habita en forma saprofita, y en la gingiva va a adquirir su rol patógeno (65), unas veces organiza el granuloma apical dentario, constituyéndose un verdadero foco de infección micótica, y que cuando dichas piezas son extraídas en forma indiscriminada sin el tratamiento previo van a originar la generalización de la micosis (69), (70); a esta formación granulomatosa también se asocian alteraciones óseas en el maxilar más ostensible en el reborde alveolar (12), (26), (76).

Tratamiento con Sulfamidados.— Sabemos que hasta la fecha no se consigue la curación radical de esta micosis, pues con suma frecuencia se presenta la recidiva; este hecho lo hemos observado con uso de los diferentes sulfamidados empleados, pero anotaremos las ventajas de uno de ellos. A la fecha todavía se considera a la sulfamidoterapia como el tratamiento específico (70), (115).

Con el Gantrisin hemos llegado a obtener la curación clínica tan igual como la obtenida por otros autores, pero no hemos tenido la oportunidad de administrar dosis muy elevadas como 3 Kg. (71); los niveles sanguíneos han sido óptimos para llegar a una curación clínica (48).

Con el Lederkyn también se obtuvo la cicatrización de las lesiones desde los 50 grs. mientras que con el Gantrisin se hacía manifiesto desde los 200 grs. debido a la capacidad de absorción y eliminación lenta del 1er. sulfamidado, y cuya ventaja está en administrar dosis pequeñas, los autores que han utilizado dicho fármaco (39), (117), (143), (144), no relatan la presentación de la recidiva, debido a que no han tenido la oportunidad de que sus pacientes regresen, pues nosotros hemos podido evaluar la curación clínica con ambos sulfamidados, pero, a la vez, hemos comprobado el tiempo de presentación de la recidiva, el que está en función de la cantidad total del sulfamidado administrado. Cuanto mayor sea la dosis total, el tiempo de aparición de la recidiva es más largo pues ello va en proporción directa; así tenemos que con 2,117 grs. de Gantrisin y 388 grs. de Lederkyn después de 6 meses como tiempo promedio no hemos tenido oportunidad de ver aparecer la recidiva, mientras que con dosis baja de 108 grs. para el Gantrisin y 50 grs. para el Lederkyn la recidiva ha aparecido en 4 meses; con dosis más elevadas se hacía presente a los 6 meses como tiempo promedio. Otro factor que debemos tener en cuenta es la forma clínica; las mixtas son más rebeldes al tratamiento. La presencia del Granuloma Apical Dentario también juega un papel importante en la aparición de la recidiva, pues el sulfaminado no llega a difundirse en él (122), permaneciendo el hongo viable, tal como lo hemos comprobado en nuestro primer caso y en otros; de esta manera actúa como foco de propagación de la enfermedad, motivo por el que tenemos que tener presente en practicar las extracciones dentarias.

Con ambos sulfamidados hemos observado signos de intolerancia. Con el Lederkyn nosotros la hemos observado cuando administrábamos 3 grs. diarios, mientras que otros la observaron aún con dosis de 0.5 grs. diario (59), (138), (139). Los investigadores que han empleado

el Lederkyn tan sólo la usaron a dosis diaria de 0.5 pues ninguno empleó dosis mayores como en nuestros casos IV, V y XII, tampoco informan la evolución ulterior de curación a largo plazo sin que se presentaran signos de recidiva. Nosotros recomendamos 0.5 gr. diarios como dosis de mantenimiento.

La ventaja de usar el Lederkyn es que no necesitamos administrar al día 10 a 12 comprimidos, lo que es mortificante cuando se emplean otros sulfamidados, ya que el tratamiento es a largo plazo y en forma indefinida para así evitar la recidiva.

Los dos casos tratados con la sulfadiazina: no estamos en condiciones de evaluar la eficacia, ya que fueron controlados por un tiempo mínimo. En ambos casos sólo pudimos conseguir la mejoría clínica. En uno de ellos se presentó precipitación renal con dosis diaria de 4 a 6 grs. pues éstos nos pone alerta sobre los cuidados que debemos tener cuando administramos dicho sulfamidado. Otros investigadores han usado este sulfamidado a dosis más elevadas, pero no han mencionado dicho accidente debido a que la administración la hacían con agua bicarbonatada. (166), (163), (144) nosotros no hemos necesitado emplear esta sustancia cuando administrábamos el Gantrisin y Lederkyn.

Uso de Antibióticos.— Cuando se producen infecciones bacterianas sobreagregadas puede usarse los antibióticos, así lo hemos hecho nosotros. Esta conducta se hará cuando las pacientes estén sometidos al tratamiento específico, de lo contrario se corre el riesgo de agravar la enfermedad micótica.

Tratamiento con Anfotericina B.— A la fecha se está ensayando el Anfotericina B intravenoso. Nosotros lo hemos empleado en dos casos, pero no podemos evaluar su eficacia por carecer de mayor número. En uno de ellos en el que hemos empleado 1,400 mgs. conseguimos la curación clínica; en el otro caso sólo pudimos administrar 430 grs. En ambos se ha observado los signos inmediatos de intolerancia, los que ya son conocidos y que han sido señalados por otros (46), (55), (127), (88), (124), (110 α), (137), (137 α); en uno de los nuestros hemos observado hematuria y cilindruria, tal como sucedió en el presentado por Miranda (88) y Sampaio (124). Con respecto a este tratamiento consideramos que su administración debe ser cuidadosa dada las reacciones desagradables que se producen durante su administración y según experiencia de otros autores debe usarse en casos de sulfamido-resistencia comprobada (124), (137 α), ya que su costo es muy elevado, y el tratamiento no puede efectuarse en forma ambulatoria tal como lo podemos hacer con los sulfamidados conside-

rados hasta la fecha como un arma poderosa para combatir esta micosis, aunque sabemos que tanto con las sulfas y el Amphotericin B se presenta la recidiva (88), (124).

Los trabajos de Sampaio (124) dejan ver la esperanza de esta nueva droga frente a la Blastomycosis, pero la administración intravenosa gota a gota hace de por sí que sea un tratamiento muy delicado y de cuidado. A la fecha los Laboratorios Squibb han logrado preparar el Amphotericin B en comprimidos de 200 mg. para administrarse por vía oral (St. 691-115A.P): se nos ha proporcionado el medicamento y lo estamos usando en uno de nuestros casos recidivados. Esperamos que con el presente fármaco se eliminen los signos de intolerancia inmediatos, y sobre todo se consiga la supresión de la recidiva.

CONCLUSIONES

Describimos 15 nuevos casos de Blastomycosis Sudamericana, lo cual demuestra el aumento de su frecuencia en nuestro medio. Todos ellos tienen el antecedente de haber estado en la Selva.

La forma clínica más frecuente en nuestra serie es la Tegumentaria Mucosa. El inicio ha sido buco-dental con movilización de piezas dentarias.

Describimos la presencia del Granuloma Apical Dentario en 5 casos.

La localización pulmonar no ha sido frecuente, la hemos encontrado en 4 casos.

La investigación del bacilo de Koch debe practicarse, ya que hemos encontrado en 3 casos asociados con tuberculosis pulmonar.

El problema terapéutico todavía no ha sido resuelto. Con los sulfamidados se obtiene la curación clínica, pero la recidiva es frecuente en aquellos que discontinúan el tratamiento y cuya dosis total es mínima.

Recomendamos el tratamiento con la Sulfametoxipiridazina, ya que con dosis diaria mínima se obtiene la curación clínica en menor tiempo y si se presenta la recidiva se hace en tiempo prolongado. Las dosis que prescribimos varían de 0.5, 1, 1.5, y 2 y 3 grs. diarios sin que provoquen signos de intolerancia de tal magnitud que impida la continuación de la terapia.

Las dosis totales recomendadas para Lederkyn son desde los 178.5 grs. y 388 grs. La dosis de mantenimiento es de 0.5 grs. diario.

La terapia antibiótica puede ser administrada cuando el caso lo requiera, siempre que el paciente esté sometido al tratamiento específico.

Como tratamiento y profilaxis se practicarán las extracciones dentarias y curetaje del lecho alveolar.

Los signos de curación clínica se hacen presentes primero en las mucosas, representados por la presencia de tejido fibrosado blanco-nacarado retráctil; posteriormente en los pulmones.

El diagnóstico de certeza se verifica con los hallazgos del *Paracoccidioides brasiliensis*. El tratamiento específico y la curación clínica ratifican el diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Almeida, F. P.: Estudio comparativo do granuloma coccidióidico nos Estados Unidos e no Brasil. *An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo*, 4: 91, 1929.
2. Almeida, F. P.: As Blastomycoses no Brasil. *An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo*, 9: 69, 1933.
3. Almeida, A. S.; Tramujos, A.; Machado, S. M.; Brandao H.: Consideracoes sobre 16 casos de localizacao pulmonar da Blastomicose Sul-Americana. *Rev. Bra. Tub.* 26: 1396, 1958.
4. Almeida, F. P.: *Mycología Médica*. Edt. Companhia Melhoramientos de Sao Paulo. 1939.
5. Almeida, F. P.: Blastomicose do pumao e das capsulas suprarrenals Sindrome de Cardiaco Negro. *An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo*, 20: 215, 1944.
6. Abernathy, R. S.: Clinical manifestation of pulmonary Blastomycosis. *Ann. Intern. Med.* 51: 707, 1959.
7. Aleixo, J.; Furtado, A. T.: Micoze de Lutz de inicio possivelmente dentario (Relato de cinco casos). *Brasil Med.* 62: 265, 1948.
8. Azulay, R. D.: Paracoccidioidal amigdalitis. *Arch. Arg. Dermat.* 3: 1: 5, 1953.
9. Azulay, R. D.; Feldman, J., Azulay, D. J. D.: Caso de Micoze de Lutz (Blastomicose Sul-Americana), de localizacao ganglionar. Sua importancia no diagnóstico diferencial das linfopatias. *O Hospital* 48: 45, 1955.
10. Baldo, J. I.: Paracoccidioidomycosis pulmonar. *Rev. San. Asist. Soc. Caracas*, 18: 163, 1953.
11. Blanco, M. C.: *Las Micosis Broncopulmonares*. Edt. Ateneo. 1940. Bs. As.
12. Barros, O. M.: Blastomicose com localizacoes osseas multiplas. *Rev. Paul. Med.* 250: 110, 1944.
13. Belfort, F.: Um caso de blastomicose conjuntival. *Sao Paulo Med.* 2: 777, 1930.
14. Bertelli, J. A.: *Paracoccidioides brasiliensis*. Consideraciones de cuatro casos. *An. Cated. Clin. Tuberc. Bs. As.* 15: 151, 1952.
15. Bogliolo, L.: Granuloma apical dentario por *Paracoccidioides brasiliensis*. *Brasil Med.* 60: 341, 1946.

16. Bogliolo, L.: Contribucao a patogenia da doenca de Lutz. *Brasil Med.* 63: 1, 1949.
17. Borrelli, D.: Ventajas y peligros del examen directo en fresco para el diagnóstico de la Paracoccidioidosis. *Gac. Med. Caracas*, 63: 357, 1955.
18. Brito, R. R.: Blastomicose da Prostata, *Rev. Paul. Med.* 54: 116, 1959.
19. Campos, S. E., Almeida, F.: Contribuicao para o estudo das Blastomycosis. *An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo*. 2: 203, 1927.
20. Ciapper, W. E., Plank, L. E.: Blood and urine concentrations of Sulfamethoxypyridazine in Hospital patients. *Antib. Chemothe.* 9: 461, 1958.
21. Carames, A. E.: Histopatologia de la gingivitis. *Ts. Prof. Univ. Nac Bs. As. Cienc. Med. Imp Amarortu. Bs. As.* 1945.
22. Carneiro, F. J.: Micosis pulmonares no Brasil. *Rev. Bras Med.* 16: 276, 1959.
23. Ciferri, R.: *Manuale di Micologia Medica*. 2ª Ed. Pavia, 1960.
24. Connant, N.: *Manual of Clinical Mycology*. Second Ed. W. B. Saunders Comp. 1954.
25. Conti Dias, I. A., Yarzabal, L. A., MacKinnon, J. E.: Lesiones cutáneas orofaríngeas, retales y musculares por inoculación intracardiaca de Paracoccidioides brasiliensis al cobayo y al conejo. *An. Fac. Med. Montevideo* 44: 601, 1959.
26. Costa, N., Cunha, W. A.: Blastomicose Sul-Americana (Micose de Lutz) A proposito de um caso de localizacao ossea. *O. Hospital* 56: 833, 1959.
27. Cordero, A.: Blastomycosis Sudamericana. *Prensa, Med. Arg.* 43: 913, 1956.
28. Costello, U. J.: Chromoblastomycosis treated with local infiltration of amphotericin B solution. *A. M. A. Arch. Dermt.* 79, 184, 1959.
29. Cunha, J. C., Magaldi, C., Barron, C.: Localizacoes nervosas da Blastomicose Sul-Americana. *Rev. Bras. Med.* 12: 46, 1955.
30. Dias, S. E.: Paracoccidioides brasiliensis. Algunos aspectos morfológicos y culturales. *Rev. Med. Rio Grande do Sul*. 15: 203, 1959.
31. Derber, V. J., Krafchuk, J. D.: Response of North American Blastomycosis to Amphotericin B. *Bull. Tulane. Med. Fac.* 17: 157, 1958.
32. De Feo, Ch., P., Horber, C. L.: Chromoblastomycosis treated with local infiltration of Amphotericin B solution. *J. A. M. A.* 171: 1961, 1959 (Report of second case).
33. Emmons, Ch. W.: Fungus Nuclei in the diagnosis of mycoses. *Mycologia* 51: 227, 1959.
34. Fava Neto, del Negro, G.: Localizacao testiculo-epididimaria da blastomicose sul-americana. *Rev. A. M. B.* 1: 210, 1954.
35. Fernández, L. D., Caset, E., Abbate, E.: Forma buco-laringo-pulmonar. *Rev. Asoc. Med. Arg.* 61: 571, 1947.
36. Fiese, M. L.: Treatment of disseminated Coccidioidomycosis with amphotericin B. *California Med.* 86: 119, 1957.
37. Fialho, A.: Localizacao pulmonar da blastomicose brasileira. *Bol. Acad. Med.* 115: 35, 1944.

38. Fiahlo, F., Goncalves, P. A.: Contribucao oa estudo da Blastomicose brasileira. Estudo experimental desta micose no cobaio. O. Hospital 30: 397, 1946.
39. Fiahlo, M. J., Miranda, L. J.: Sobre a acao da sulfametoxipiridazyna na Biastomicose sul-americana. Rev. Bras. Med. 16: 168, 1959.
40. Fish, R. G., Takaro, T., Lowell, M.: Coexistent Addisons's Disease and North American Blastomycosis Am. Jour. Med. 28: 152, 1960.
41. Floch, A., Sucharin. H.: Blastomycose sud-americaine en Guayane Francaise. Arch. Inst. Pasteur Guay. Fr. 16: 1, 1955.
42. Fonseca, O.: Parasitología Médica. T. I. (Micología). Edit. Guanabara. Rio Janeiro, 1943.
43. Fonseca, J. B.: Blastomicose sul-americana. Estudo das lesoes dentarias e paradentarias sob o ponto de vista clinico e histopatologico. Tese para concurso a docencia-livre da Cadeira de Clínica Odontológica. Fac. Farmacia e Odontología da Universidade de Sao Paulo, 1957.
44. Hurtado, A. T., Aleixo, J.: Doenca de Lutz com inicio possivelmente por uma agressao do tecido dentario ou peridentario. An. Bras. Dermt. Sif. 23: 63, 1948.
45. Furtado, J. A., Wilson, J. W., Plunkett, O. A. : South americana Blastomycosis or Paracoccidioidomycosis. Arch. Dermt. Syph. 70 : 106, 1954.
46. Furtado, A. T., Lopes, C. S., Almeida, N., Fiahlo, M. A., Pimenta, L. : Tratamento da blastomicose sul-americana pela amphotericina B. O. Hospital, 56 : 1001, 1959.
47. Furtado, A. T. : Resultados clínicos obtenidos pela Amphotericina, administrada por vía oral e intravenosa, no tratamento da Leishmaniose Americana. Antib. Ann. Pág. 631, 1959, 1960.
48. Goncalves, A. P. : Estudos dos concentracoes sanguineas dos sulfamidas no curso do tratamento da blastomicose brasileira. O. Hospital 29 : 875, 1946.
49. Goncalves, A. P., Bardy, C. : Aspectos clínicos y radiológicos da blastomicose brasileira pulmonar. O. Hospital 30 : 1021, 1946.
50. Goncalves, A. P. : Tratamento da Blastomicose Sul-Americana pela sulfamethoxipiridazina. O. Hospital Vol. 56 : 747, 1949.
51. Gonzales, H. D., Agulleiro, M. : Paracoccidioidosis y Carcinoma pulmonar. Pr. Med. Arg., 44 : 468, 1957.
52. Gonzales, O., Boggino, J. : Para la casuística de las formas meningo-encefálicas de la Enfermedad de Lutz-Splendore y Almeida. An. Fac. Med. Asunción, 4 : 67, 1944.
53. Gonzales Ochoa : Blastomycosis Sudamericana en Méjico. Rev. Inst. Salud y Enf. Trop. Méx. 17|: 3, 1957.
54. Hack, W., Stechman, A. : Sobre tres casos de coexistencia de Paracoccidioidose brasileira pulmonar e tuberculose. Rev. Bras. Tub. 26 : 843, 1958.
55. Harrel, E. R., Curtis, A. C. : The treatment of North American Blastomycosis with Amphotericin B. M. A. Arch. Dermt. 76 : 561, 1957.
56. Herrera, J. M. : Paracoccidioidosis brasiliensis. Arch. Med. Panameño 4|: 209, 1955.

57. Herrera, R. Ll., Miron, V. S.: Experiencia con la Sulfamethoxypiridazina, nueva sulfa de acción prolongada. Trabajo presentado en el Congreso Nacional de Medicina. Guatemala. 1957.
58. Hounie, P.: Blastomicosis Sudamericana (Un caso observado en el Uruguay). Consideraciones Inmonoalérgicas. An. Otorr. Urug. 26: 20, 1957.
59. Kamath, P. G., [Sheth, U. K., col.: Clinical evaluation and toxicity of sulfamethoxypiridazine. A long acting new sulfonamide. Div. Am Cyanamid Med. Research. Oct. 1958.
60. Lacaz, C. S.: Formas pulmonares do blastomicose brasileira. Rev. Paul. Med. 24: 197, 1944.
61. Lacaz, C. S., Ashear, H., Costa, O., Viotti, M. R.: Acao da estreptomina "invitro" sobre o Paracoccidioides brasiliensis. Ensaio terapeutico na blastomicose brasileira. O. Hospital 33: 693, 1948.
62. Lacaz, C. S., Assis, J. L. Bittencourt, J. M. T.: Micose do Sistema Nervoso Arq. Neuro-Psiq. 5: 1, 1947.
63. Lacaz, C. S.: Blastomicose sul-americana. An. Inst. Pinheiros 11: 23, 1948.
64. Lacaz, C. S.: Micoses pulmonares. Seu conceito atual. O. Hosp. 35: 97, 1949.
65. Lacaz, C. S.: [Cultivos dos fungos isolamento de cogumelos patogénicos de animais domésticos e silvestres e de vegetais. Fungos em alimentos. An. Inst. Pinheiros 13: 137, 1950.
66. Lacaz, C. S.: Asociacao do sulfadiazina o sulfamerazina no tratamento da blastomicose sul-americana. Niveis sanguíneos obtidos. Profilaxia dos accidentes sulfamidicos. O. Hosp. 37: 33, 1950.
67. Lacaz, C. S.: Lesoes pulmonares na blastomicose sul-americana. Inquerito preliminar realizado con a paracoccidioidina. O. Hosp. 39: 405, 1951.
68. Lacaz, C. S.: Sampaio, S. A. P., Del Negro, G.: Atividade de duas diamidinas aromáticas na blastomicose sul-americana. O. Hosp. 48: 163, 1955.
69. Lacaz, C. S.: Manual de Micología Médica. 2da. Ed. 1956. Distribuidores Organizacao "Liteci".
70. Lacaz, C. S.: South American Blastomycosis. An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo 29, 1955 - 1 - 56. (Número especial).
71. Lacaz, C. S.: Bolognani, H. F.; Sampaio S.; Wallmer N.: Acao do sulfisoxazol na Blastomicose sulamericana. Novos ensaios in vitro e in vivo. O. Hospital 53: 69, 1958.
72. Lacaz, C. S., Bechelli, L. M., Del Negro, G., Wertheimer, L. G., Neto, V. A., Rios Marcial: Blastomicose con lesoes osseas. Registro de tres casos. Rev. Cirug. Cirug. Med. Farm. 265: 204, 1958. Río Janeiro.
73. Lacaz, C. S., Mattos, U. D., Sampaio, S. A. P.: Acao in vitro da amphotericina B sobre o paracoccidioides brasiliensis. Rev. Paul Med. 54: 357, 1959.

74. Lacaz, C. S.: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos das Micoses Profundas na Americana do Sul. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 1 : 50, 1959.
75. Lacaz, C. S.: Contribuicao para o Estudo da Blastomicose Infeccao Inquerito com a Paracoccidioidina. Estudo serológico e clinico-radiológico dos Paracoccidioidina positivos. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 1 : 245, 1959.
76. Lima, F. R.: Estudo Radiológico das manifestacoes da Granulomatose Paracoccidioidica. Rev. Paul. Med. 25 : 11, 1944.
77. Londoño Gonzales F.: La Blastomycosis Sudamericana en Colombia. Rev. Fac. Med. Bogotá 25 : 101, 1957.
78. Louzada, A.: Blastomicose e Tuberculose. Med. e Cir. 16 : 38, 1954.
79. Louzada, A.: Imagen Radiográfica Pulmonar de la Blastomycosis Sudamericana. Día Med. 31 : 42, 1959.
80. Mackinnon, J. E., Artagaveytia, A. R. C., Arroyo, L.: Sobre la especificidad de la intradermoreaccion con paracoccidioidina. An. Fac. Med. Montevideo, 38 : 363, 1953.
81. Mackinnon, J. E.: Pathogenesis of South American Blastomycosis. Trans. of. Royal Soc. Trop. Med. Hyg. 53 : 487, 1959.
82. Mackinnon, J. E.: Miositis en la Blastomycosis Sudamericana Experimental. An. Fac. Med. Montevideo, 44 : 149, 1959.
83. Mac Ciure, E., Lemos, P. M. A., Lemos, A.: Alteracoes pulmonares na micose de Lutz apos tratamento pela sulfa, O. Hosp. 56 : 741, 1959.
84. Machado, F. J., Carvalho, M. C. M.: Consideracoes em torno das localizacoes pulmonares de paracoccidioidosis brasileira. Rev. Bras. Tub. 20 : 503, 1952.
85. Machado, M. S.: O diagnóstico de Blastomicose pela examen direto do escarro em Sanatorio para tuberculosos. Rev. Bras. Tub. 24: 137, 1956.
86. Maffei, W. E.: Micose do Sistema Nervoso. An. Fac. Univ. Med. Sao Paulo. 19 : 297, 1943.
87. Marano, A., Niño, F.: Localización ganglionar del Paracoccidioides brasiliensis. Rev. Asoc. Med. Arg. 61 : 570, 1947.
88. Miranda, L. J., Fialho, M. J.: Consideracoes em torno da blastomicose Sul Americana. Sobre a acao do amphotericin B. O. Hosp. 56 : 93, 1959.
89. Miranda, L. J., Fialho, M. J.: Consideracoes relativas a blastomicose Sul Americana. Analise do diagnóstico micológico em 261 casos consecutivos. O. Hosp. 56 : 579, 1959.
90. Moacyr, S. S.: Blastomicose pulmonar. Rev. Bras. Med. 9 : 723, 1946.
91. Mosto, S. P.: Blastomycosis Sudamericana. A propósito de 6 observaciones. Arch. Derm. Arg. 6 : 69, 1956.
92. Motta, L. C.: Granulomatose Paracoccidioidica. Ganglios Linfáticos. An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo 11 : 293, 1935.
93. Motta, L. C., Pupo, J. A.: Granulomatose Paracoccidioidica. I - Estudo anatomo-clínico das lesões cutâneas. II - Estudo clinico das blastomicose Tegumentaria. An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo 12 : 407, 1936.
94. Motta, L. C.: Granulomatose Paracoccidioidica. Bucofaringeas. An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo. 13 : 239, 1937.

95. Motta, L. C.: Granulomatose Paracoccidioidica. Pulmao. An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo 18 : 145, 1942.
96. Motta, L. C.: Granulomatose Paracoccidioidica. Intestino. An. Fac. Med. Univ. Sao Paulo 21 : 205, 1945.
97. Murga, J. F., Latienda, R. J.: Acción de la Penicilina sobre la Blastomycosis Sudamericana. Rev. San Mil. Arg. 4 : 296, 1948.
98. Nauck, E. G.: Lehrbuch der Tropenkrankheiten. 1956. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.
99. Negroni, P.: Formas Evolutivas de la Blastomycosis Sudamericana. Rev. Med. Cordova. 44 : 274, 1956.
100. Newcomer, V. D., Sternberg, T. H., Wright, E. T., Tereisner, R. M., MacNall, E. G., Sorensen, L. J.: The treatment of Systemic Fungus Infections with Amphotericin B. Ann. New York Ac. Sc. 89 : 221, 1960.
101. Niño, F.: Estudio de una nueva observación. Rev. Asoc. Med. Arg. 61 : 83, 1945.
102. Niño, F.: Granuloma Paracoccidioidico. Estudio Clínico Micológico. Bol. Clín. Quirúrg. 22 : 209, 1946.
103. Niño, F.: Granuloma Paracoccidioidico curado con Sulfadiazina. Bol. Clín. Quirúrg. 22 : 1, 1946.
104. Niño, F.: Siete Nuevas observaciones de Granuloma Paracoccidioidico en la República Argentina. Bol. Inst. Clín. Quirúrg. 26 : 272, 1950.
105. Niño, F.: Las micosis en sus localizaciones nasobucolaringeas observadas en nuestro pais. Pr. Med. Arg. 38 : 2984, 1951.
106. Orsini, O. c., Bogliolo, L., Bergo, M.: Um caso de micose de Lutz. An. Bras. Dermat. Sif. 23 : 64, 1948.
107. Oviedo, B. J.: Tabes mesentérica Paracoccidioidica. (Quilanectasia mesaraica paracoccidioidomicosica). Pr. Med. Arg. 64 : 759, 1957.
108. Passos, F. M. C., Caetano, M., Nahas, L. E.: Tratamento da Blastomycose Sul-Americana de localizacao pulmonar pela 6-sulfanilamido-2-4-dimetil-Pirimidina. O. Hospital 55 : 237, 1959.
109. Penna Acevedo, A.: Lesoes do Sistema Nervoso na Doenca de Lutz. O. Hospital 36 : 465, 1949.
110. Pereira, M., Jacobs, F.: Um caso de Blastomycose cutanea com accesos epilépticos. An Paul. Med. Cirúrg. 10 : 217, 1919.
- 110a. Pereira, C. J. C., Segal J. Sampaio, S. A. P., Martins, C. A. C.: Forma Linfático-tegmentar da Blastomycose Sul-Americana com disseminacao hematogena do Paracoccidioides brasiliensis. Remissao pela amphotericina B. Rev. Hosp. Clín. 14 : 279, 1959.
111. Pinto, C.: Blastomycose de Adolfo Lutz. Rev. Bras. Tub. 24 : 91, 1955.
112. Pinto, H. B.: Contribución al estudio de la Paracoccidioidosis brasiliensis en Venezuela. Arch. Ven. Pat. Trop. Parast. Med. 2 : 183, 1950.
113. Queiroz, S.: Blastomycose palpebral. Bol. Soc. Med. Cir. Campinas. 3 : 130, 1943.
114. Rentchnick, P.: Sulfonamidoterapia Moderna. Med. et Hyg. 426 : 179, 1959.
115. Ribeiro, D.C.: Nova Terapéutica da blastomycose. An. Paul. Med. Cir. 41 : 64, 1941.

116. Ritter, F. H. : Tumor cerebral granulomatose por paracoccidioides. A proposito de dois casos operados. *Arg. Neuro. Psiq.* 6 : 352, 1948.
117. Rizo, F. V., Arzube, E. M. : Blastomicose Sudamericana. Tratamiento de un caso con sulfamethoxypiridazine y plástica quirúrgica de la cicatriz. *Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop.* 14 : 7, 1957.
118. Rodríguez, M. J. D. : A propósito de un caso de Blastomicosis Sudamericana procedente de la provincia de Loja. *Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop.* 14 : 25, 1957.
119. Rubinstein, P. : *Micosis Broncopulmonares*. Ed. Beta Bs. As. 1954. 1ra. Ed.
120. Ruiz, S. F., Ruiz, S. A., Naranjo, G. E. : The use of Sulfamethoxypiridazine in the treatment of infectious diseases. *Ant. Med. Clín. Ther.* 5 : 437, 1958.
121. Schwarz J., Baum, G. L., Floyd, H. : The Pathogenesis of "Epidemic" Histoplasmosis. *Ann. New York Ac. Sc.* 89 : 47, 1960.
122. Saint Pasteur, J. B. : Estudio general de la Paracoccidioidosis brasiliensis su importancia en Odontología. Tesis Doctoral Bol. Lab. Clin. Luis Razetti, Caracas 12 : 493, 1952.
123. Sampaio, S. A. P., Godoy, J. T., Paiva, L., Dillon, N. L., Silva, C. L. : The treatment of American (Mucocutaneous) Leishmaniasis with Amphotericin B. *Arch. Derm.* 82 : 629, 1960.
124. Sampaio, S. A. P. : Tratamento da Blastomicose Sul-Americana com Amphotericina B. Tese de concurso para professor catedrático de Clínica Dermatológica e Sifiligráfica da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. 1960.
125. Sanmartino, R. : Absceso cerebeloso por paracoccidioides brasiliensis. *Arch. Soc. Arg. Anat. Normal y Pat.* 9 : 360, 1947.
126. Schneider, J.L., Clary, J. : Traitement de la Lepre par un nouveau Sulfamide : la sulfamethoxypiridazine. Premiers resultats. *Bull. Soc. Path. Ex.* 52 : 47, 1959.
127. Seaburry, J., Dascomb, H. : Experience with amphotericin B for the treatment of Systemic Mycosis. *A. M. A. arch., Int. Med.* 102 : 960, 1958.
128. Sinskey, R. M., Anderson, W. B. : Myliari Blastomycosis with metastatic spread to posterior uvea of both eyes. *A. M. A. Arch. Oph.* 54 : 602, 1955.
129. Seijas, O. : Contribución al estudio de la Paracoccidioidomicosis Osea. *Gac. Med. Caracas.* 63. 225, 1956.
130. Silva, S. M. : Consideracoes sobre a Blastomicose. *Rev. Bras. Med.* 3 : 14, 1946.
131. Silva, S. M. : Blastomicose Pulmonar. *Rev. Bras. Med.* 3 : 723, 1946.
132. Silva, U. A., Montenegro, M. R., Inagve, T. : Doença Addison de origen Blastomictica. *Rev. Paulista Med.* 41 : 258, 1952.
133. Stewart, W. D. : The office use of Sulfathoxyypyridazine. A review of cutaneous reactions. *Can. Med. Ass. J.* 82 : 1, 1960.
134. Tayloz, R. C. : Resection in pulmonary Blastomycosis. *Jour. South Carolina Med. Ass.* 52 : 128, 1956.

135. Torres, C. M., Duarte, E., Guimaraes, J. P., Moreira, L. F.: Lesao destrutiva da suprarrenal na Blastomicose Sul-Americana. *Am. Jour. Path.* 28 : 145, 1952.
136. Trejos, A., Romero A.: Contribución al estudio de las Blastomicosis en Costa Rica. *Riv. Biol. Trop.* 1 : 63, 1953.
137. Utz, J. P., Andriole, V. T.: Analysis of Amphotericin Treatment Failures in Systemic Fungal Disease. *Ann. New York Ac. Sc.* 89 : 277, 1960.
- 137a. Veronesi, R., Mello A. F. J., Gildo del Negro, Sampaio S. A. P., Ferreira, J. M., Meira D. A.: Resultados terapéuticos obtidos com o Emprego da Amphotericina B em Formas Superficiais e Profundas da Blastomicose Sul-Americana. *Rev. Hosp. Clín.* 14 : 231, 1959.
138. Vinnicombe, J.: Assesment of Toxicity of a new Sulfonamide-Sulfamethoxypyridazine. *Ant. Med. Clín. Ther.* 5 : 474, 1958.
139. Viswanathan, R., Shivpuri, D. N., Chandrasekhar, S., Bagchi, S. K.: Preliminary report on the use of Lederkyn in respiratory infections. *Cyanamid Int. Med. Research.* July, 1959.
140. Weiss, P., Zavaleta, T.: Sobre un caso de Linfogranulomatosis micósica causada por el Paracoccidioides brasiliensis encontrada en Lima. *Act. Med. Per.* 2 : 442, 1936 - 1937.
141. Weiss, P., Flores, L. O.: Nuevos casos de Linfogranulomatosis micósicas encontradas en Lima. *Rev. Med. Exp.* 7 : 1, 1948.
142. Morales, S. J., Romero, R. O.: Cinco Nuevos casos de Blastomicosis Sudamericana Diagnosticados en Lima-Perú. *Arch. Per. Pat. Clín.* 9 : 1, 1955.
143. Paccini, V. J.: Algunas Consideraciones Clínicas y Terapéuticas sobre la Blastomicosis Sudamericana o Granuloma Paracoccidioidal en nuestro medio. Tesis. Bach. Med. Lima. 1955.
144. Casavilca, R. A.: La Blastomicosis Sudamericana (Paracoccidioides brasiliensis) en el Perú. Presentación de 5 casos nuevos. Revisión de todos los casos diagnosticados en el Perú. Tesis Bach. Fac. Med. Lima, 1955.
145. Elmore, L. E., Paccini, V. J.: Consideraciones sobre un caso de Paracoccidioidomicosis. *Rev. San. Mil. Per.* 79 : 30, 1955.
146. Escudero, J., Urteaga, B. O., Acosta, M. R., Rossel, C. V., Romero, R. O., Herrera, R.: Blastomicosis bilateral caseosa de las glándulas suprarrenales con cuadro de insuficiencia glandular. *Arch. Per. Pat. Clín.* 11 : 1, 1957.
147. Pesce, H.: Micosis Profundas (Revisión). En: "Curso de Medicina Tropical"; 2da. Ed. (mimeografiada). Lima, Dic. 1955.
148. Arellano, C.: Micosis Pulmonares en Nuestro Medio. Diagnóstico por Laboratorio. Bol. Nº 24, Cát. Tisiología. Fac. Med. Lima. Junio, 1959.
149. Arellano, C., Aguilar, P., Fataccioli, D., Bonilla, S.: Blastomicosis Sudamericana (Presentación de dos casos). Bol. Nº 31, Cat. Tisiología. Fac. Med. Lima, Agosto. 1960.
150. Sotelo, M., Pesce, H., Romero, O.: Un nuevo caso de Blastomicoma Blastomicoide (Blastomicosis Sudamericana). *An. Fac. Med. Univ. Nac. Mayor de San Marcos.* 63 : 1, 1960.

151. Piazza, A.: "Panel sobre Leishmaniasis y Blastomicosis". Tratamiento con Amphotericin B. Semana Científica. Asoc. Med. Peruana Daniel A. Carrión. Lima, Octubre, 1960.
152. Romero, R. O: El Granuloma Apical Dentario en la Blastomicosis Sudamericana. Arch. Per. Pat. Clín. 14: 203, 1960.
153. Sotelo, B. M.: Blastomicosis Sudamericana. A propósito de un nuevo caso. Rev. Med. Iquitos-Perú. X: 573, 1960.