

## LOBOMICOSIS: UNA APROXIMACIÓN DESPUÉS DE 70 AÑOS LOBOMYCOSIS: AN APPROACH AFTER 70 YEARS

Alberto Paniz-Mondolfi\*

Alberto Paniz-Mondolfi. **Lobomicosis: Una Aproximación Después de 70 Años.** Derm. Venez, 2003, 41: 03-07

### RESUMEN

La Lobomicosis es una infección crónica de la piel que exhibe un amplio espectro de manifestaciones clínico-dermatológicas caracterizada principalmente por la formación de lesiones queloidales al igual que formas nodulares, verrucoides e incluso ulcerosas.

El agente etiológico a nivel internacional, según la nomenclatura de mayor acuerdo, es denominado como *Loboa Lobo*, aunque recientemente ha sido taxado como *Lacazia Lobo*. La presente revisión aborda de manera concreta los aspectos clínico epidemiológicos e históricos más resaltantes, considerando las experiencias en Venezuela.

**Palabras clave:** lobomicosis - micosis

### Lobomycosis: An Approach After 70 Years.

#### ABSTRACT

Lobomycosis is a chronic infection of the skin that exhibits a wide range of dermatological manifestations characterized by Keloid-like lesions so as nodular, verrucous and the even ulcerous forms.

The aetiological agent in the international scientific community is frequently designated as *Loboa Lobo*. Recently it has been replaced by *Lacazia Lobo*. The present review deals with the most important historical, clinical and epidemiological aspects, by mentioning experiences in Venezuela.

**Key words:** lobomycosis - mycosis

### 1. HISTORIA

La primera descripción de esta extraña patología se remonta al año 1931 cuando en la población de Recife, Brasil, Jorge Lobo identificó el desarrollo de severas lesiones tegumentarias de apariencia queloidiana, multinodulares, situadas en la región lumbar de un paciente de 52 años oriundo del Amazonas<sup>1</sup>.

La aparición de esta nueva micosis cutánea descrita por Lobo y denominada por él Blastomicosis Queloidiforme tuvo eco en la comunidad médica, aumentando con rapidez la identificación de nuevos casos, tanto en Brasil como en otros países de Centro y Sur América, con la descripción incluso de un caso en Europa en un trabajador de acuario, quien se contagió manipulando un delfín, única especie conocida hasta ahora capaz de ser afectada por este agente además del humano, aún cuando se ha logrado inocular experimentalmente en otras especies<sup>1</sup>.

El primer caso en Venezuela fue descrito por Campo - Aasen en el año 1951<sup>2</sup>. Para 1958 aún no se había logrado aislar el agente, en ese entonces conocido como *Lobomyces*, y las cepas existentes llamadas *Glenosporella lobo* y *Glenosporopsis amazónica*, resultaron ser ejemplares de Paracoccidioides Brasiliensis y Aspergiláceos de aspecto aberrante que probablemente habían intervenido en las siembras originales en función de contaminantes vulgares<sup>3</sup>.

Los estudios realizados por el Doctor Dante Borelli dieron a Venezuela una posición pionera dentro de la Lobomicosis Experimental, en especial en lo referente a los aspectos de la transmisión. Curiosamente se destaca el haber logrado reproducir la enfermedad mediante la inoculación de extractos en la dermis de la rodilla de un laboratorista quien se ofreció voluntariamente<sup>3</sup>. Para el año 1986 el total de casos descritos a nivel mundial era de 418 ocupando Venezuela el quinto lugar en la incidencia de esta enfermedad con 17 pacientes<sup>1</sup>. De estos 17 casos, trece fueron confirmados; para 1993 sólo se había logrado confirmar un nuevo caso y no fue sino hasta el año 1999 cuando Brun A. describe tres nuevos pacientes y el presente autor otro caso más para un total de 18.

\* Médico Investigador. Autor de correspondencia: Alberto Paniz-Mondolfi. Laboratorio de Inmunoquímica, Instituto de Biomedicina, Apartado 4043, Caracas 1010 A, Venezuela.

Los intentos por caracterizar taxonómicamente este agente han sido motivos de largos debates, variando su denominación constantemente a lo largo del tiempo, debido a la diversidad de criterios. Así se tienen en sucesión:

#### Denominación

- *Glenosporella lobo*, Fonseca-Leo (1948)
- *Blastomyces lobo*, Vanbreuseghem
- *Glenosporopsis amazónica*, Fonseca (1943)
- *Paracoccidioides lobo*, Almeida-Lacaz (1948-1949); Carneiro (1956)
- *Loboa lobo*, Cifen, Azevedo, Campos- Carneiro (1956)
- *Lobomyces*, BoreDi- Pradinaud (1968)
- *Loboa lobo*, FC. ODPS (1992)
- *Lacazia lobo*, Taborda (1999)

Sin embargo, hoy en día muchos autores prefieren mantener la denominación de *Paracoccidioides lobo*, basándose en las características morfológicas y en la relación y semejanza antigénica que comparte este agente con el *Paracoccidioides brasiliensis*<sup>4</sup>.

## 1. Epidemiología

### 1.1. Distribución Geográfica y Aspectos Climáticos:

La Lobomycosis en humanos ha sido reportada hasta el momento en nueve países Suramericanos (Brasil, Colombia, Surinam, Venezuela, Perú, Guyana Francesa, Guyana, Ecuador y Bolivia); tres países Centroamericanos (Costa Rica, Panamá y México)<sup>5</sup> y un solo caso en Europa que tal como fue mencionado anteriormente, se debió a la manipulación de un delfín. Así mismo, es importante destacar que igualmente fue capturado otro delfín (*Turciups Truncatus*) en las Costas de Florida<sup>6</sup>, y aunque la infección ha sido descrita también en estas especies de delfines (*Turciups truncatus* y *Sotalia guianense*)<sup>7</sup> en Venezuela no se han reportado casos fuera de la especie humana. Recientemente en Francia se describió un caso de un paciente proveniente de Guyana<sup>8</sup>; así como el primer caso de infección en humanos en los Estados Unidos, donde el paciente permaneció con una lesión queloidiana en el tórax por más de siete años después de visitar el Salto Angel del Estado Bolívar en Venezuela<sup>9</sup>.

De los 18 pacientes descritos en el país hasta el momento, sólo seis son expuestos en detalle en la literatura. Del total de casos, seis provienen del Estado Bolívar, específicamente de las poblaciones de Santa Elena de Uairen, La Paragua, El Callao y Erebatina<sup>2,10,11</sup> y un caso se sabe que proviene del Sudeste del Lago de Maracaibo". La distribución geográfica de estos casos se corresponden característicamente con las áreas de reserva ecológica del agente. La infección

por *Lacazia lobo* ocurre en sistemas neotropicales, generalmente a alturas de 200-250 metros sobre el nivel del mar, un nivel de 2.000 mm de precipitación anual y una temperatura media de 24 grados centígrados<sup>13</sup>.

### 1.2. Sexo, edad y ocupación

Se describe con claridad una alta prevalencia en el sexo masculino (90% de los casos registrados en la literatura)<sup>1</sup> lo cual coincide con los casos estudiados en Venezuela, donde la totalidad de los pacientes son masculinos<sup>11</sup>. Sin embargo, es importante destacar que el género se relaciona estrechamente con el factor ocupacional; se ha descrito en la población amerindia de los Caiabi en el Amazonas Brasileiro (población donde se ha descrito la mayor incidencia) que la prevalencia es mayor entre mujeres adultas (32%), ya que son éstas las que se dedican a las actividades de agricultura, lo cual constituye uno de los principales factores de riesgo para la exposición al contagio<sup>14</sup>.

Otro aspecto epidemiológico de importancia a considerar es la ocupación de los afectados, ya que, tal como fue mencionado anteriormente, la mayor parte de los casos se corresponden con quienes desarrollan actividades agrícolas, así como los que se dedican a la pesca, la caza y la minería<sup>15,16,17</sup>. De los casos documentados exhaustivamente en Venezuela, se observan que cuatro de ellos se dedicaban a la actividad minera y dos a actividades de campo, resaltándose en estos el carácter nómada de los individuos<sup>2,10,11</sup>.

En cuanto a la edad, por lo general los pacientes presentan un amplio rango etéreo, entre 12 y 70 años, aunque se han descrito casos hasta de un año de edad<sup>6</sup>. La enfermedad es de carácter insidioso y por lo general al momento del diagnóstico ya lleva años en curso. No se ha descrito predominancia étnica y al parecer todas las razas son igualmente susceptibles de contagio<sup>1</sup>.

## 2. Patogénesis

En la actualidad se cree que tanto el agua como la tierra y la vegetación constituyen los nichos ecológicos del hongo y que el agente accede por penetración o trauma incidental a la piel<sup>13</sup>. Una vez en la dermis, es fagocitado iniciando así un lento proceso de crecimiento y multiplicación, lo cual explica el lento período de incubación<sup>16</sup>. Los granulomas micóticos que se han encontrado en los ganglios linfáticos regionales cercanos a las lesiones en algunos pacientes sugieren la ocurrencia de diseminación linfática, sin embargo, la diseminación hematológica y por contigüidad no se descartan<sup>16,18</sup>. La diseminación profusa de las lesiones cutáneas, según algunos autores, soporta la teoría de la diseminación hematológica<sup>15,16</sup>.

Por otra parte, se ha descrito que en la Lobomycosis ocurre una depresión de la inmunidad celular<sup>19</sup>, lo cual se traduce clínicamente en una evolución crónica, insidiosa, y lenta. Hasta el momento, sólo se ha visto un caso de compromiso visceral, tratándose del primer paciente reportado en Costa Rica, quien presentaba una lesión a nivel de maléolo, pierna y rodilla; desarrollándose a los 47 años un tumor testicular<sup>20</sup>.

### 3. Aspectos Inmunológicos

Pareciera haber una deficiencia parcial de la inmunidad celular de estos pacientes, ya que se ha demostrado una ausencia de respuesta al dinitroclorobenceno y de reacción retardada para los antígenos de staphylococos, streptococos, tricofitos y cándida. Sin embargo, la reactividad ante antígenos micobacterianos es muy alta; además, la inmunidad humoral no muestra evidencias de alteración<sup>19,21</sup>.

Por otra parte, se ha descrito la relación y semejanza antigénica entre *Lacazia loboi* e *Histoplasma capsulatum* y *duboisii*, *B. dermatitidis*, cándida, *Paracoccidioides* y formas miceliales de *Coccidioides immitis*<sup>4</sup>. De hecho, se desarrolló un antígeno para poder medir la reacción intradérmica conocida como "Lobina" a fin de evaluar casos portadores, siendo ésta inespecífica ya que se observó positividad también en casos de paracoccidioides y micetomas causados por *Nocardia brasiliensis*<sup>4</sup>.

### 4. Aspectos Clínicos

Las lesiones se presentan predominantemente en las áreas de exposición<sup>13</sup>. Los sitios de inicio de aparición de las lesiones en orden de frecuencia son: miembros inferiores, pabellones auriculares, miembros superiores y cara; siendo su distribución topográfica: miembros inferiores 32%, pabellones auriculares 25%, miembros superiores 22%, cara 7%, diseminado 8%, sacro 3%, tórax 2% y cuello 1%<sup>22</sup>. De los seis pacientes adecuadamente documentados en Venezuela, tres presentaron lesiones auriculares, uno en miembro inferior, uno en miembro superior y uno en la cabeza<sup>2,10,11</sup>.

Los pacientes por lo general refieren haber padecido una lesión traumática previa, mordeduras de culebra, picaduras de insectos<sup>13</sup> emponzoñamiento por rayas, cortaduras por elementos punzo penetrantes, astillas, etc.<sup>2,11</sup>.

Usualmente las lesiones se presentan como placas, pápulas o nódulos inicialmente solitarios y que luego se vuelven múltiples y diseminados; la forma del nódulo queloidiano es la más frecuente<sup>23,24</sup>. Se evidencia un pleomorfismo clínico en un mismo paciente donde pueden confluir variedad de lesiones, desde las descritas con anterioridad hasta formas verrucosas, cicatrizales, esclerodermiformes y hasta ulceraciones<sup>16,24,25</sup>.

En cuanto a la coloración las lesiones pueden ser normo, hiper o hipocrómicas, no eritematosas y de aspecto no inflamatorio; por lo general no pruriginosas, aunque en algunos casos se ha descrito un prurito leve<sup>1,13</sup>. En muchos casos se presentan hiperestesias, algunos describen una sensación urente<sup>3,14,26</sup>; Borelli describe el dolor como agudo y momentáneo, similar al que produce la mordedura de un bachaco (*Afta sexdens*), el pinchazo de una tenaza o un golpe seco sobre un queloide<sup>3</sup>.

El motivo de consulta por lo general se debe a las implicaciones estéticas o en algunos casos debido a limitación funcional; el pronóstico es benigno y el paciente por lo general fallece por otras causas<sup>1</sup>. No obstante, se ha reportado que sobre estas lesiones crónicas se predispone el desarrollo de carcinoma de células escamosas, que incluso al ser removidas quirúrgicamente tienden a recurrir<sup>27</sup>.

### 5. Diagnóstico Diferencial

Especial mención merecen los aspectos relacionados con el diagnóstico diferencial, ya que por ejemplo, el diagnóstico clínico inicial del paciente observado por el presente autor en el año 1999 fue el de leishmaniasis cutánea (por tratarse de un área endémica), y por la similitud de la presentación clínica (ubicación de la lesión en pabellón auricular); sin embargo, un método rápido y sencillo para diferenciarlos consiste en practicar un raspado o biopsia de la lesión a fin de detectar las amastigotas.

Las lesiones en placa pueden ser confundidas con lepra lepromatosa o en su forma tuberculoide reactiva, más aún si se agrega al cuadro clínico anestesia o hipoestesia en el área de las lesiones<sup>4,46</sup>. Igualmente las lesiones en placa, irregulares, podrían semejar casos de cromomycosis o esporotricosis así como manifestaciones cutáneas de *Paracoccidioides*<sup>1,25</sup>.

Existen datos donde todas estas enfermedades mencionadas se han visto asociadas a Lobomycosis<sup>16,20,25</sup> así como a dermatofitos<sup>16</sup>. Igualmente debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial neoplasias como Epiteliomas Espinoceulares o Metástasis Cutáneas de carcinomas Epidermoides profundos; así como el desarrollo de carcinomas de células escamosas<sup>14</sup>.

### 6. Diagnóstico Histopatológico

La histopatología constituye la piedra angular del diagnóstico sobre la base clínico epidemiológica. Una pequeña muestra de la lesión (por biopsia o curetaje) puede ser preparada con solución salina o KOH al 20% mostrando así abundantes células redondas y/u ovaladas, uniformes y

abundantes de 6 a 12  $\mu$ m de diámetro y de pared birrefringente. Las células se multiplican por gemación simple formando cadenas, siendo inusual la gemación múltiple como en el caso de *Paracoccidioides Brasiliensis*<sup>23</sup>.

Los cortes histológicos pueden ser coloreadas con Hematoxilina y Eosina o Gomori Grocott's (Ver figuras 1 y 2).

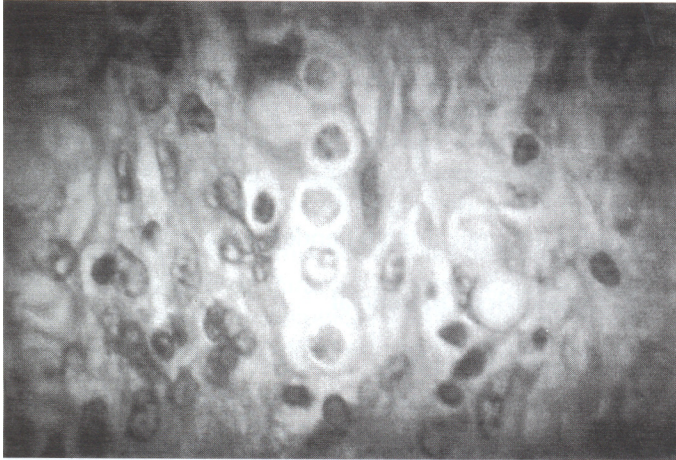


Fig. 1. *Lacazia Loboï*. (Hematoxilina y Eosina x 400).

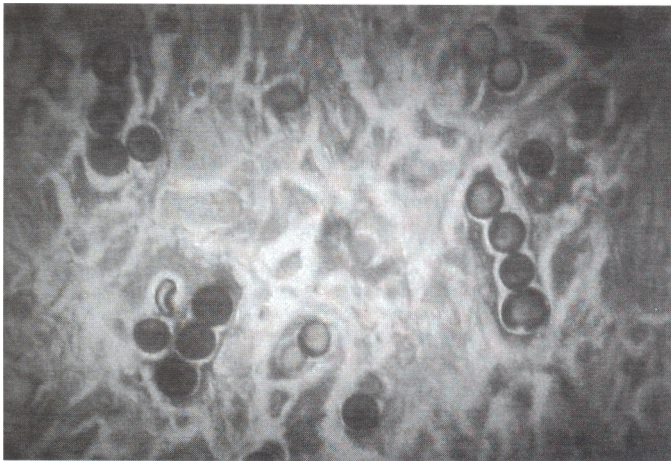


Fig. 2. *Lacazia Loboï* (Grocott x 400).

Patológicamente se observa una lesión granulomatosa difusa, no necrótica compuesta por cuerpos extraños, macrófagos y células gigantes multinucleadas. Existe notable atrofia epidérmica separada del granuloma por las delgadas bandas de Unna's<sup>13</sup>. Se ha descrito ocasionalmente la formación de pseudohifas<sup>28,29</sup> y la presencia de cuerpos asteroideos en las células gigantes multinucleadas<sup>29,30</sup>. Se observa una mínima infiltración linfocitaria en la cual su totalidad son células T<sup>31</sup>.

Por lo general, los anexos cutáneos y nervios son reemplazados por un infiltrado masivo<sup>26</sup>. Si la lesión es ulcerosa, el infiltrado plasmocitario y neutrofílico es evidente. La histo-patología de los nódulos linfáticos es idéntica a los hallazgos descritos para los granulomas<sup>32,33</sup>.

## 7. Tratamiento

Aún no está disponible un tratamiento efectivo. El ketoconazol ha sido probado sin obtenerse resultados satisfactorios, así como el miconazol (34). Igualmente el Trimetropin, la Anfotericina B y la 5-Fluorocitosina no han aportado significativos beneficios<sup>16,35</sup>. No obstante, la Clofazimina, una droga eficiente, probada en una gran variedad de micosis, incluyendo especialmente *Nocardias* y de conocida propiedad anti-inflamatoria en procesos granulomatosos, ha demostrado cierta actividad terapéutica a dosis de 100- 200 mg/ día<sup>1,4,25</sup>. Sin embargo, aún se requiere estudiar el seguimiento de los casos a fin de valorar su completa efectividad.

La criocirugía ha sido practicada con efectivos resultados (36), sin embargo la excisión quirúrgica con márgenes amplos permanece como la solución más óptima<sup>37</sup>.

Aún 70 años después, muchos aspectos de esta enfermedad permanecen en un misterio. Todos los intentos por cultivar al agente han sido infructuosos y muchos aspectos de su patogenia continúan sin precisarse, así como los aspectos relacionados al tratamiento. Seguramente el empleo de las técnicas moleculares novedosas ayuden a esclarecer mucho de estos aspectos. No obstante, es necesario afianzar la clínica y la epidemiología, herramientas que están al alcance de todos y que aún encierran muchos vacíos.

**Agradecimientos:** al Profesor R. Pradinaud, cuyos trabajos constituyen una fuente inagotable de conocimiento e incentivos a quien se aventure a investigar acerca de este hongo que él califica como "enigmático". A Valentina Francisco por toda su colaboración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pradinaud R., Taihari S. Lobomycosis, Encyci Med Chir, Maladies Infectieuses, Paris, 1996, 608-AIO.
2. Campo- Aasen, I. Blastomycosis Queloidiana o Enfermedad de Jorge Lobo en Venezuela, Dermatol Venez, 1958; 1: 215- 240.
3. Borelli D. Lobomycosis Experimental. Dermatol Venez. 1961; 3: 72- 82.

4. Silva D. Estudio Experimental da micose de Lobo, Ann Bras Dermatol, 1994; 69: 88- 91.
5. Symmers W St C. A possible case of Lobo's disease acquired in Europe from a bottlenosed dolphin (*Tursiops truncatus*). Bull Soc Pathol Exot, 1983; 76: 777-784.
6. Migaki G., Valerio MG, Irvine B, et al. Lobo's disease in an Atlantic bottle-nosed dolphin. J Am Vet Med Assoc, 1971; 159: 582.
7. De Vries GA, Laarman J. A case of Lobo's disease in the dolphin *Sotalia guianensis*. J Aquat Mammals, 1973; 1: 26- 33.
8. Saint-Blancard P., Maccan E, Le Guyadec T., Lanternier G., Le Vagueresse R. Lobomycosis : a mycosis seldom observed in metropolitan France. Ann Pathol. 2000, 20: 241-4.
9. Burns RA., Toy JS., Woods C., Padhye AA., Warnock DW. Report of the first human case of lobomycosis in the United States. J Clin Microbiol. 200, 38: 1283-5.
10. Brun A. Lobomycosis in three Venezuelan patients. Int J of Derm, 1999: 38: 298- 305.
11. Paniz- Mondolfi A., Dávila, L., Reyes, O., Santiago, A. Lobomycosis. Presentación de un caso y Revisión de la Literatura Venezuela. Congrès des Sociétés Française et Beige de Mycologie Médicale. 2000, p. 47.
12. Vargas- Montiel, H. Lobomycosis oriunda del Lago de Maracaibo. Kasmera. 1974; 5: 181-190.
13. Rodriguez- Toro G. Lobomycosis. Int J of Derm. 1993; 35: 324-332.
14. Baruzzi RG., Lacaz de S., Souza PAA. Historia natural de doenca de Jorge Lobo; ocorrencia entre os indios Caiabi (Brasil Central). Rev Med Trop Sao Paulo. 1979; 21:302-338.
15. Pradinaud R. Entre le Yucatan, la Flonde et la Guyane Française, la lobomycose existe-t-elle aux Antilles? Bull Soc Pathol Exot. 1984; 77: 392- 400.
16. Lacaz CS., Baruzzi RG., Rosa MCB. Doença de Jorge Lobo. 1986, Sao Paulo: Editora da USP- IPSIS. Gráfica e Editora.
17. Fuchs J., Milbradt R., Pecher SA Lobomycosis (keloidal blastomycosis) : case reports and overview. Cutis. 1990; 46: 227- 234.
18. Rodriguez- Toro G., Téllez N. Lobomycosis in Colombian Amerindian patients. Micopathologia. 1992; 120: 5-9.
19. Pecher SA, Fuchs J. Cellular immunity in lobomycosis (keloidalblastomycosis). Allergol Immunopathol. 1998; 16: 413- 415.
20. Montero- Gei E Blastomycosis Queloidiana. En: Memorias XVII Congreso Ibero-latinoamericano de Dermatologia. Caracas, Venezuela: sintesis Dos mil, 1971: 165.
21. Pecher SA, Croce J., Fern RG. Study of humoral and cellular immunity in lobomycosis. Allergol Immunopathol 1979; 7:439-44.
22. El- Sheikh Mahgoub. Tropical Mycoses. Jansen Research Council. 1989.
23. Rippon JW. Lobomycosis. In: Rippon JW Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 315.
24. Silva D. Micose de Lobo. Rev Soc Bras Med Trop. 1972; 6: 85-98.
25. Talhari S. Enfermedad de Jorge Lobo. Arch Argent Dermatol. 1981; 31: 23- 26.
26. Dudok van Heel WH. Successful treatment in a case of lobomycosis in *Tursiops truncatus* (Mont) at the Dolfinarium, Harderwijk. Aquat Mmals. 1977; 5: 8-15.
27. Baruzzi R., Rodrigues D., Michalany N., Salomao R. Squamous- cell carcinoma and Lobomycosis. Int J Dermatol. 1989; 28: 183- 185.
28. Dias LB Sampaio MM, Silva D. Jorge Lobo's disease. Observations on its epidemiology and some unusual morphological forms of the fungus. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1970; 12: 8- 15.
29. Wiersema JP. Lobo's disease (keloidal blastomycosis). In: Baker RD, ed. The pathologic anatomy of mycoses. Human infection with fungi, actinomycetes and algae. Berlin: SpringerVerlag. 1971: 577.
30. Michalany J., Lagonegro B. Corpos ateróides na blastomycose de Jorge Lobo. A propósito de um novo caso. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1963; 5: 33- 36.
31. Esterre P., Pradinaud R., Ravisse O. Etude immunohistochimique de la lésion cutanée de lobomycose. J Mycol Med. 1991; 1: 276- 283.
32. Azulay RD., Carneiro J de A., Cunha MGS., et al. Keloidal blastomycose de Jorge Lobo. Acta Amaz (Manaus). 1972; 2: 47- 50.
33. Destombes P, Ravisse P. Etude histologique de 2 casuários de blastomycose chéloidienne (maladie de J. Lobo). Bull Soc Pathol Exot. 1964; 57: 1018- 1024.
34. Cuce LC., Wroclawski EL, Sampaio SAP. Treatment of paracoccidioidomycosis, candidiasis, chromomycosis, lobomycosis and mycetoma with ketoconazole. Int J Dermatol. 1980; 19: 405- 8.
35. Recacoechea M., Vargas J. Experiencia con el ketoconazole en el primer caso de lobomycosis en Bolivia. Bol Inf CENETROP. 1982; 8: 23- 26.
36. Cáceres S., Rodriguez- Toro G. Lobomycosis de 35 años de evolución. Rev Soc Col Dermatol. 1991; 1: 43- 45.
37. Baruzzi RG., Marcopito LE, Michalany NE., et al. Early Diagnosis and prompt treatment by surgery in Jorge Lobo's disease (Keloidal Blastomycosis). Micopathologia. 1981; 74: 51-54.