



Iatreia

ISSN: 0121-0793

ISSN: 2011-7965

Universidad de Antioquia

Barrera-Escobar, Sebastián; Hurtado-González, Manuela;
Vanegas-Ramírez, Gustavo; Villa-Franco, Juan Pablo
Síndrome destructivo de línea media secundario a infección por *Paracoccidioides* sp. Reporte de un caso*
Iatreia, vol. 35, núm. 3, 2022, Julio-Septiembre, pp. 361-367
Universidad de Antioquia

DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.160>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180575211017>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



PRESENTACIÓN DE CASOS

Síndrome destructivo de línea media secundario a infección por *Paracoccidioides* sp. Reporte de un caso

Sebastián Barrera-Escobar¹, Manuela Hurtado-González², Gustavo Vanegas-Ramírez^{3,4}, Juan Pablo Villa-Franco⁵

¹ Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Médico, especialista en Otorrinolaringología, IPS Universitaria Clínica León XIII, Medellín, Colombia.

⁴ Profesor, Especialización en Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵ Médico Internista especialista en enfermedades infecciosas, IPS Universitaria Clínica León XIII, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Infecciones Fúngicas Invasoras;

Micosis;

Paracoccidioidomicosis

KEYWORDS

Invasive Fungal Diseases;

Mycoses;

Paracoccidioidomycosis

Recibido: septiembre 29 de 2021

Aceptado: diciembre 3 de 2021

Disponible en línea:

24 enero 2022

Correspondencia:

Sebastián Barrera;

sebastian.barrera1@udea.edu.co

Cómo citar: Barrera-Escobar S, Hurtado-González M, Vanegas-Ramírez G, Villa-Franco JP. Síndrome destructivo de línea media secundario a infección por *Paracoccidioides* sp. Reporte de un caso. Iatreia. 2022 Jul-Sep;35(3):361-7. DOI 10.17533/udea.iatreia.160.

El síndrome destructivo de línea media es un grupo de enfermedades inflamatorias y tumorales destructivas del área centrofacial, entre las cuales la paracoccidioidomicosis es una de las etiologías a considerar en los países del trópico.

La paracoccidioidomicosis es causada por hongos del género *Paracoccidioides*. Su forma de blastoconidia favorece la diseminación hematogénica, afectando diversos tejidos como glándulas suprarrenales, tejido retículo-endotelial o mucosa oral, esta última donde puede manifestarse como un síndrome destructivo de línea media. Presentamos un caso de paracoccidioidomicosis con afección en cavidad oral, el cual debutó como un síndrome destructivo de línea media crónico, asociado a compromiso grave de la vía aérea que requirió manejo quirúrgico por riesgo de obstrucción y presentó mejoría con manejo antimicótico sistémico.

SUMMARY

Mid-line destructive syndrome secondary to infection by *paracoccidioides* sp. A case report

Midline destructive disease is a group of severe and destructive inflammatory and tumor diseases of the midface area, among which paracoccidioidomycosis is one of the main etiologies in tropical countries.

Paracoccidioidomycosis is an endemic mycosis caused by fungi of the genus *Paracoccidioides*. Its blastoconidia form favors hematogenous spread, affecting various tissues such as adrenal glands, reticulo-endothelial tissue, or oral mucosa, where it can manifest as a destructive midline syndrome. We present a case of paracoccidioidomycosis with affection in the oral cavity, which debuted as a chronic midline destructive disease with severe airway compromise that required surgical

treatment for the risk of obstruction of the airway. The patient received systemic treatment with good response.

INTRODUCCIÓN

El síndrome destructivo de línea media es una entidad que genera inflamación y necrosis del área centro facial que incluye las estructuras del tracto respiratorio superior tanto supra como infrapalatinos, causado por una amplia variedad de etiologías que van desde neoplásicas a enfermedades autoinmunes o infecciosas (1). Tabla 1.

Tabla 1. Diferentes etiologías asociadas con del síndrome destructivo de línea media

Síndrome destructivo de línea media	
Bacterias	Lepra
	Tuberculosis
	Micobacterias
	Sífilis
	Pian
Hongos	Actinomicosis
	Coccidioidomicosis
	Paracoccidioidomicosis
	Histoplasmosis
	Aspergilosis
	Zigomicosis
	Rinosporidiosis
Parásitos	Blastomicosis
	Leishmaniasis
Entidades inflamatorias	Granulomatosis con poliangiitis
	Sarcoidosis
	Enfermedad destructiva idiopática de la línea media
Malignidad	Linfoma
	Carcinoma escamocelular
	Carcinoma basocelular
	Sarcoma

Fuente: adaptado de referencia (1)

Dentro de las enfermedades infecciosas, la paracoccidioidomicosis es una de las etiologías frecuentes en

nuestro medio. Esta enfermedad esta geográficamente restringida a la zona de América Latina, identificando casos desde México hasta Argentina, mostrando mayor prevalencia en países como Brasil, Venezuela, Argentina y Colombia donde la incidencia fluctúa entre 0,5-2,2 casos por 100.000 habitantes; considerándose endémica en algunas zonas del país (2-4) y con Antioquia, Santander y Cundinamarca como los departamentos en donde más casos se reportan (5).

En Colombia la infección se centra principalmente en áreas sobre los 1000 – 1499 metros sobre el nivel del mar, con precipitaciones entre los 2000 y 2999 mm, presencia de bosques húmedos y cultivos de café y tabaco (6). A pesar del conocimiento de estas características, es de notar que no se ha logrado aislar regularmente el hongo en la naturaleza (7). Afecta principalmente a agricultores y pescadores (6), con un marcado predominio de hombres sobre mujeres llegando a ser hasta de 10:1 (8), ejemplificando el papel de los estrógenos en la resistencia a la infección (9).

Esta enfermedad es generada por hongos del género *Paracoccidioides*, los cuales exhiben dimorfismo térmico (7,10) que les permite crecer como mohos a temperaturas menores de 28°C y como levadura a temperaturas entre 35°C a 37°C, presentando estas últimas la característica forma de blastoconidia multigemanante (7). La infección se adquiere por la inhalación de estructuras de la fase micelial, pudiendo desarrollar formas latentes que se pueden reactivar años después (8), llegando a reportarse periodos de latencia de hasta 30 años (11).

Presentamos el reporte de caso de un paciente de 59 años sin antecedentes relevantes, quien se presenta con una lesión destructiva de línea media facial y se hace diagnóstico de Paracoccidioidomicosis luego de identificar en un examen directo de la lesión ulcerada de paladar la presencia de levaduras redondeadas, grandes, multigemantes con aspecto de timón de barco compatibles con *Paracoccidioides sp.*

CASO CLÍNICO

Hombre de 59 años, residente en Valparaiso (Antioquia), agricultor, quien consulta por cuadro de 5 años de evolución de lesiones en región oral, progresivas, que comprometen labios y región nasal asociadas a disfonía, sialorrea

y disfagia; contaba con un estudio de biopsia e inmunohistoquímica previa reportada como lesión granulomatosa sin más hallazgos. Ahora consulta por progresión de síntomas asociados a disnea de pequeños esfuerzos. Al ingreso con lesión ulcerada de vestíbulo nasal bilateral, comprometiendo labio superior, paladar, orofaringe, epiglotis (con amputación casi total de la misma por lesiones), cambios inflamatorios de la mucosa de hipofaringe, amputación de la epiglotis con lesiones ulceradas que comprometen casi toda la supraestructura laríngea, pero con preservación de movilidad cordal, sin signos de compromiso subglótico. Es llevado a microlaringoscopia con toma de biopsia y traqueostomía por riesgo de obstrucción de vía aérea y mal control de secreciones; estudios de extensión evidenciaron la presencia de micronódulos pulmonares en ambos lóbulos superiores; con la sospecha diagnóstica de posible infección fúngica determinada por clínica y epidemiología, se solicitó serología para hongos (Tabla 2 y 3).

Tabla 2 Resultado de la inmunofijación en gel de agar para Hongos

Nombre de la prueba	Resultado
Histoplasmina	No reactivo
Paracoccidioidina	Reactivo con banda 1 de precipitado
Aspergilina	No reactivo

Fuente: resultado del paciente

Tabla 3 Resultado de la fijación del complemento para Hongos

Nombre de la prueba	Resultado
Histoplasmina	No reactivo
Antígeno de levadura <i>H.capsulatum</i>	No reactivo
Paracoccidioidina	No reactivo

Fuente: resultado del paciente

Los resultados de histopatología de muestras tomadas en procedimiento quirúrgico describen en cornete medio y banda ventricular derecha mucosa, extenso infiltrado inflamatorio de predominio

polimorfonuclear y macrófagos, con presencia de células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y en la tinción de plata metenamina se identifica abundantes estructuras micóticas con gemación múltiple de base ancha en aspecto de “timón de barco” (Figura 1), cultivos de epiglotis en sabouraud y mycosel reportan crecimiento de *P. brasiliensis*.

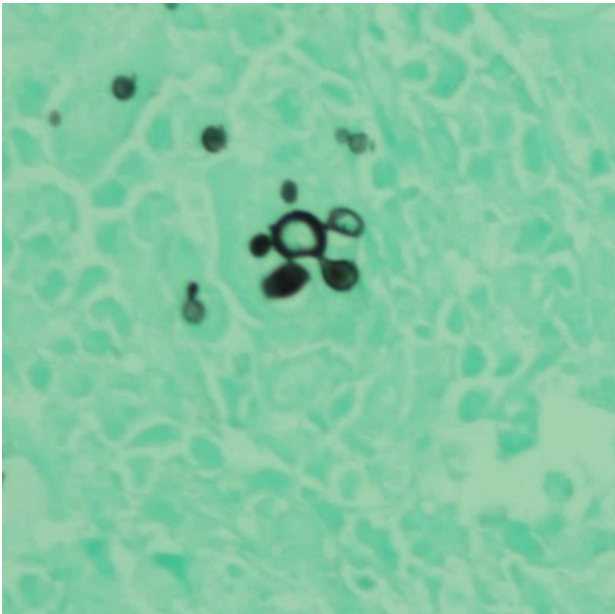


Figura 1. Tinción de plata metenamina. Se observan blastoconidias multigemantes en forma de timón de barco. Fuente: resultado histopatológico del paciente

Con los hallazgos serológicos y de inmunohistoquímica se consideró una paracoccidioidomicosis, por lo que se inició manejo con anfotericina B 50 mg intravenoso cada 24 horas durante 14 días, seguido de itraconazol inicialmente con dosis de carga y seguido de una fase de continuación de 200 mg cada 12 horas pautado por un año. Fue dado de alta con buena evolución clínica, valorado ambulatoriamente con adecuada tolerancia al intraconazol y marcada mejoría clínica dada por resolución de las lesiones descritas, mejoría en control de secreciones y ausencia de disfagia. Estos resultados satisfactorios persisten por 1 año de seguimiento posterior al inicio de tratamiento.

DISCUSIÓN

En Colombia la paracoccidioidomicosis puede responder hasta por el 2 % de la casos de síndrome de línea media (1). Se han descrito dos presentaciones clínicas de la enfermedad, una forma aguda/subaguda caracterizada por compromiso del sistema retículo endotelial que se manifiesta clínicamente por la presencia de fiebre, astenia, linfadenopatía difusa, hepatoesplenomegalia, diarrea, ictericia, anemia, leucocitosis con eosinofilia y que raramente compromete mucosas y pulmón (10,12,13). Por su parte, la forma crónica es la más común, se caracteriza por lesiones extra pulmonares y representa una reactivación del hongo (8,12,14), que clínicamente presenta un comienzo insidioso con astenia, pérdida de peso y disnea de esfuerzos, con una presentación multifocal en la mayoría de los casos.

El compromiso pulmonar usualmente es bilateral y simétrico, con engrosamiento intersticial describiéndose un patrón de alas de mariposa con opacidad en zona media y enfisema en las bases. Las lesiones cutáneas se dan usualmente por diseminación hematógena y pueden presentar pápulas, nódulos y úlceras que se encuentran a menudo en cabeza y cuello (15). El compromiso en mucosa está presente en aproximadamente un 58.7 % de los casos, con lesiones localizadas en mucosa gingival y paladar con extensión a labios y nariz (16–18). Estas lesiones son típicamente úlceras con focos granulomatosos hemorrágicos con base dura e infiltrada (descrita como estomatitis moriforme) (19,20).

Histológicamente se caracteriza por ser un proceso granulomatoso, el cual se considera el principal marcador de la fase crónica de la enfermedad (15,19), formado principalmente por linfocitos T y células efectoras (7).

El diagnóstico de la enfermedad está enfocado en evidenciar la presencia del microorganismo en muestras clínicas, mediante muestras directas de lesiones activas, estudios histopatológicos, serológicos y microbiológicos (20–23). La sensibilidad de los exámenes directos (KOH) varía desde el 85 % al 100 % en función de la muestra obtenida (como en esputo, donde se puede encontrar hasta en más del 85 % de los casos) (20).

Los estudios histopatológicos son normalmente recomendados para la búsqueda de formas fúngicas y diferenciarla de otras micosis invasivas levaduriformes (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*) (24); además, se pueden evidenciar granuloma con presencia de neutrófilos, macrófagos activados y levaduras fagocitadas (8,25).

El cultivo es un proceso largo con tasas de positividad en aproximadamente el 85 % de los casos y con un tiempo de incubación que varía entre los 20 a 30 días (14).

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, teniendo en cuenta el compromiso multisistémico de la enfermedad, con necesidad de terapias antifúngicas prolongadas con altas tasas de recaídas (26,27). Tabla 4.

Tabla 4. Tratamiento de la paracoccidioidomicosis

Medicamento	Dosis	Tiempo	Efectos adversos
TMP/SMX	TMP: 160-240 mg/Día SMX 800 – 1200 mg/día	Forma leve: 12 meses Forma Moderada: 18 – 24 meses	Leucopenia, Reacciones de hipersensibilidad
Anfotericina B	1 mg/Kg/día	Hasta la mejoría, luego continuar azol por vía oral	Nefrotoxicidad, hipokalemia, fiebre, anemia
Ketoconazol	200-400 mg/día	9 – 12 meses	Alteración en enzimas hepáticas
Itraconazol	Carga: 600 mg/día por 3 días Continuación 200 mg/día	6 – 9 meses.	Elevación de enzimas hepáticas, interacciones medicamentosas
Voriconazol	400 mg/12 horas por 1 día, luego 200 mg/12 horas	6 meses	Alteraciones visuales, alteraciones hepáticas, brote, fotosensibilidad, alucinaciones

Fuente: adaptada de referencia (7)

La anfotericina B es una alternativa útil en formas graves de la enfermedad y durante las primeras 12 semanas de embarazo; sin embargo, se requiere continuar manejo con azoles o sulfonas como mantenimiento para evitar recaídas (3,17,27).

Dentro de los triazoles, el itraconazol es el medicamento preferido para el tratamiento de formas leves a moderadas y como terapia de mantenimiento en aquellos casos graves manejados con anfotericina B, utilizado en pautas de 6 a 9 meses (7), presentando menores tasas de recaída en comparación con otros medicamentos. Tanto el itraconazol como el voriconazol son opciones para el manejo de la infección en el sistema nervioso central (28). Otros triazoles como el isavuconazol y el posaconazol son alternativas que se han mostrado efectivas (29).

Se han determinado criterios de recuperación de la enfermedad basados en hallazgos clínicos, micológicos, radiológicos e inmunológicos; siendo estos la ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, la negativización de cultivos en tejidos previamente afectados, la disminución de los títulos de anticuerpos y la estabilidad de lesiones radiológicas (27).

Como se evidencia en el caso clínico presentado, la presunción y sospecha diagnóstica que incluya patología infecciosa de este tipo es de vital importancia para un adecuado diagnóstico; de lo contrario, a pesar de la realización de estudio histopatológico, puede no realizarse y de esta forma permitir la progresión de la enfermedad al no realizar el tratamiento apropiado. Si bien el manejo se basa en tratamiento médico sistémico con antimicótico, en ocasiones se requiere manejo quirúrgico por el compromiso asociado que puede presentar la vía aérea.

CONCLUSIÓN

La *paracoccidioidomycosis* como causante de síndrome destructivo de línea media es una entidad a tener en cuenta nuestro entorno y presenta un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agraden al departamento de patología de la Universidad de Antioquia por la disposición para

ayudarnos a obtener las imágenes de histopatología y a Erika Andrea Sanchez Cifuentes del grupo de Micología médica por realizar la revisión del manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez G, Sarmiento L, Hernández CA. Leishmaniasis mucosa y otras lesiones destructivas centofaciales. *Biomédica*. 1994;14(4):215. DOI 10.7705/biomedica.v14i4.2108.
2. Sanabria C, Alarcón M, Alarcón I, Jaimes M. Paracoccidioidomycosis A multisystemic disease. *Acta Médica Colomb*. 2018;43(5):111–4. DOI 10.36104/amc.2018.734.
3. Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Sep;85(3):546–50. DOI 10.4269/ajtmh.2011.11-0084.
4. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér SA, Papaïordanou PM, Goveia A, et al. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg*. 1999 Sep;61(3):390–4. DOI 10.4269/ajtmh.1999.61.390.
5. Torrado E, Castañeda E, de la Hoz F, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica*. 2000;20(4):327–34. DOI 10.7705/biomedica.v20i4.1076.
6. Calle D, Rosero DS, Orozco LC, Camargo D, Castañeda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis in Columbia: An ecological study. *Epidemiol Infect*. 2001;126(2):309–15. DOI 10.1017/S0950268801005052.
7. Restrepo-Moreno A, Tobon-Orozco AM, Angel GM. Paracoccidioidomycosis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia, United States: Elsevier; 2019. p. 4108–19.
8. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's Own Fungal Disorder. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6(4):303–11. DOI 10.1007/s12281-012-0114-x.

9. Shankar J, Restrepo A, Clemons KV, Stevens DA. Hormones and the resistance of women to paracoccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Apr;24(2):296–313. DOI 10.1128/CMR.00062-10.
10. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NG. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1987;20(2):129–32. DOI 0.1590/S0037-86821987000200012.
11. Restrepo A. Morphological aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* in lymph nodes: Implications for the prolonged latency of paracoccidioidomycosis? *Med Mycol.* 2000;38(4):317–22. DOI 10.1080/mmy.38.4.317.322.
12. Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, Et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *Open Microbiol J.* 2017 Oct 31;11:224–282. DOI 10.2174/1874285801711010224.
13. Restrepo A, Tobón AM, Agudelo CA, Ochoa JE, Rosero DS, Osorio ML, et al. Co-existence of integumentary lesions and lung X-ray abnormalities in patients with paracoccidioidomycosis (PCM). *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(2):159–63. DOI 10.4269/ajtmh.2008.79.159.
14. Marques SA. Paracoccidioidomicose: Atualização epidemiológica, clínica, diagnóstica e terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):700–11. DOI 10.1590/abd1806-4841.20132463.
15. Restrepo A, Benard G, de Castro CC, Agudelo CA, Tobón AM. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008 Apr;29(2):182–97. DOI 10.1055/s-2008-1063857.
16. Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RV da, Pereira GR de OL, Londero AT, et al. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(4):455–9. DOI 10.1590/S0037-86822003000400004.
17. Campos MVS, Penna GO, De Castro CN, De Moraes MAP, Ferreira MS, Santos JB. Paracoccidioidomicose no Hospital Universitário de Brasília. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(2):169–72. DOI 10.1590/S0037-86822008000200007.
18. Abreu e Silva MÀ de, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects of oral paracoccidioidomycosis—a literature review. *Mycoses.* 2013 May;56(3):189–99. DOI 10.1111/myc.12017.
19. Fortes MRP, Miot HA, Kurokawa CS, Marques MEA, Marques SA. Immunology of paracoccidioidomycosis. *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):516–25. DOI 10.1590/S0365-05962011000300014.
20. Teles FRR, Martins ML. Laboratorial diagnosis of paracoccidioidomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. *Talanta.* 2011;85(5):2254–64. DOI 10.1016/j.talanta.2011.07.099.
21. Endo S, Komori T, Ricci G, Sano A, Yokoyama K, Ohori A, et al. Detection of gp43 of *Paracoccidioides brasiliensis* by the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method. *FEMS Microbiol Lett.* 2004;234(1):93–7. DOI 10.1111/j.1574-6968.2004.tb09518.x.
22. Da Silva SHM, De Mattos Grosso D, Lopes JD, Colombo AL, Blotta MHSL, Queiroz-Telles F, et al. Detection of *Paracoccidioides brasiliensis* gp70 circulating antigen and follow-up of patients undergoing antimycotic therapy. *J Clin Microbiol.* 2004;42(10):4480–6. DOI 10.1128/JCM.42.10.4480-4486.2004.
23. Díez S, Gómez BL, McEwen JG, Restrepo A, Hay RJ, Hamilton AJ. Combined use of *Paracoccidioides brasiliensis* recombinant 27-kilodalton and purified 87-kilodalton antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1536–42. DOI 10.1128/JCM.41.4.1536-1542.2003.
24. Colombo TE, Soares MMCN, D'Ávila SCGP, Nogueira MCL, de Almeida MTG. Identification of fungal diseases at necropsy. *Pathol - Res Pract.* 2012;208(9):549–52. DOI 10.1016/j.prp.2012.06.004.
25. Cock AM, Cano LE, Vélez D, Aristizábal BH, Trujillo J, Restrepo A. Fibrotic sequelae in pulmonary paracoccidioidomycosis: Histopathological aspects in BALB/c mice infected with viable and non-viable *Paracoccidioides brasiliensis* propagules. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000;42(2):59–66. DOI 10.1590/S0036-46652000000200001.
26. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y, Del Negro GMB, Hoo S, Vaccari EH, et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol.* 2002 Aug;40(4):411–7. DOI 10.1080/mmy.40.4.411.417.
27. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. [Guidelines in paracoccidioidomycosis]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):297–310. DOI 10.1590/S0037-86822006000300017.

28. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Dec;45(11):1462–9. DOI 10.1086/522973.

29. Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Aug;63(3):356–62. DOI /10.1093/cid/ciw305.

