

Función adrenocortical en pacientes con micosis sistémica.

Julmery Jesús Cermeño-V.¹, Julman Rosiris Cermeño², Nathalí María Coza-V., Gladys Modesta Pérez³.

¹Departamento de Medicina, Hospital Universitario “Ruiz y Páez”,

²Departamento de Parasitología y Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”, Universidad de Oriente y ³Unidad de Diagnóstico Biomédico Bolívar. Ciudad Bolívar, Venezuela. Correo electrónico: jcerme@cantv.net.

Palabras clave: Función adrenal glucocorticoide, histoplasmosis, paracoccidiodomicosis, micosis sistémica.

Resumen. Las micosis sistémicas como paracoccidiodomicosis e histoplasmosis, son la principal causa de insuficiencia suprarrenal en los países donde éstas son endémicas. Venezuela es un país que registra una frecuencia elevada de estas micosis. El objetivo de este estudio fue evaluar la función adrenal glucocorticoide en pacientes hospitalizados con paracoccidiodomicosis e histoplasmosis. Se realizó la prueba de estimulación rápida con ACTH sintética a 12 pacientes con diagnóstico de alguna de estas micosis y a 12 sujetos control, y se recogieron datos de interés epidemiológico. La relación hombre:mujer de los pacientes fue de 5:1 y la edad media fue 35,214,4 años, similar al grupo control. El cortisol plasmático basal estuvo dentro del rango normal en todos los pacientes y fue similar a los del grupo control. Posterior a la administración de ACTH sintética se observó un incremento del cortisol plasmático, dentro del rango considerado normal pero significativamente menor que el del grupo control. Estos resultados sugieren una disminución de la reserva funcional de las glándulas suprarrenales en los pacientes con paracoccidiodomicosis e histoplasmosis. En nuestro medio, es importante evaluar la respuesta a la prueba de estimulación rápida con ACTH en los pacientes con micosis sistémica dada la frecuencia de su afectación.

Adreno cortical function in patients with systemic mycoses.*Invest Clin 2007; 48(3): 341 - 348*

Key words: Glucocorticoid adrenal function, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis, systemic mycoses.

Abstract. The systemic mycoses like paracoccidioidomycosis and histoplasmosis, are the main cause of adrenal insufficiency in the countries where they are endemic. In Venezuela an elevated frequency of these mycoses has been registered. The objective of this study was to evaluate the glucocorticoid adrenal function in patients with paracoccidioidomycosis and histoplasmosis hospitalized in the University Hospital "Ruiz y Páez" of Ciudad Bolívar (Bolívar state) and in the Hospital "Luis Felipe Rojas Guevara", of El Tigre (Anzoátegui state), Venezuela, between January 2003 and January 2004. The test of fast stimulation with synthetic adrenocorticotrophin hormone (ACTH) was applied to a total of 12 patients with diagnosis of some of these mycoses and data of epidemiologic interest were taken. The proportion men:women was of 5:1, the average age was 35.1 ± 0.37 years, similar to the control group. Basal plasmatic cortisol levels were within the normal rank in all the patients. After the injection of synthetic ACTH, an increase of plasmatic cortisol values in the same rank for patients with a normal adrenal function was observed, but it was significantly lower than the observed for the control group. These results suggest that there is an adrenal gland functional reserve diminution in patients with either Paracoccidioidomycosis or Histoplasmosis. In patients with systemic mycoses, it is important to evaluate the response to the test of fast stimulation with ACTH due to the frequency of impairment of the glucocorticoid adrenal function in our location.

Recibido: 07-11-2006. Aceptado: 11-01-2007.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas como tuberculosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis y criptococosis muestran un alto tropismo por las glándulas suprarrenales y pueden ocasionar una disminución en su reserva hormonal e incluso insuficiencia de la misma (1-4).

Anteriormente, la tuberculosis era responsable del 70 a 90% de los casos de insuficiencia suprarrenal primaria, pero actualmente la causa más frecuente es la atrofia suprarrenal idiopática, que probablemente es de etiología autoinmunitaria. En raras

ocasiones se descubren otras lesiones como: adrenoleucodistrofia, hemorragias bilaterales, metástasis tumorales, adrenomielopatía, sarcoidosis (5) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), en el que la glándula puede destruirse por diversos agentes infecciosos oportunistas como citomegalovirus, bacterias, hongos, protozoos o sarcoma de Kaposi (6).

El compromiso de las suprarrenales por enfermedades fúngicas es la principal causa de insuficiencia suprarrenal en regiones endémicas de histoplasmosis y paracoccidioidomycosis (4, 7).

La histoplasmosis (H), micosis sistémica causada por *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* que afecta al sistema monolítico-histiocitario de personas y animales (8,9) y la paracoccidioidomicosis (PCM), micosis sistémica causada por el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, cuya distribución geográfica se limita a América Central y del Sur (1, 3, 7, 10, 11), pueden comprometer la glándula suprarrenal ocasionando disminución de la reserva hormonal. Cuando ambas cortezas suprarrenales están destruidas en más del 90%, el resultado es una insuficiencia hormonal crónica. La infección por *H. capsulatum* en zonas endémicas, se comporta de forma localizada causando infecciones respiratorias en pacientes inmunocompetentes, los cuales generalmente poseen un sistema inmune capaz de combatir la infección, pero cuando el hongo no es eliminado totalmente, éste puede mantenerse en el huésped en forma de una infección latente. Por tanto, una disminución en la función del sistema inmune debido a circunstancias como edad avanzada, inmunosupresión o inmunodeficiencia como el SIDA, puede resultar en una activación endógena de la infección, con posible enfermedad sistémica (12, 13).

En Venezuela, para el período 2000-2001 se registraron 47 casos de histoplasmosis, de los cuales 5 correspondieron al estado Bolívar, el cual se considera una zona endémica de histoplasmosis (14).

La mayoría de las personas que adquieren la infección presentan una PCM asintomática o subclínica, pero ésta puede progresar hacia una enfermedad con múltiples formas clínicas. En la forma unifocal el pulmón es el órgano más afectado. La forma multifocal se caracteriza por la presencia del hongo en diferentes órganos y sistemas como la piel, mucosas, nódulos linfáticos, glándulas suprarrenales, sistema nervioso central y otras (15-17).

En Venezuela, entre los años 2000-2001, se diagnosticaron 35 casos de PCM de los cuales 7 casos se presentaron en el estado Bolívar (14).

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se basa en la sospecha clínica y sobretudo en demostrar la existencia de una menor producción de cortisol. Para realizar una evaluación mediante pruebas bioquímicas es preciso recordar que el cortisol produce una retroalimentación negativa a nivel hipotálamo-hipófisis, y que las glándulas suprarrenales dependen totalmente de la ACTH para producir el cortisol. El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal puede activarse por estímulos fisiológicos o farmacológicos que pueden sobrepasar el ritmo circadiano normal del cortisol (6).

La prueba de estimulación rápida con ACTH, es la prueba más usada para medir la integridad funcional de las glándulas suprarrenales e indirectamente la función del hipotálamo-hipófisis. Esta prueba valora la reserva suprarrenal y es el método inicial en el estudio de una posible insuficiencia suprarrenal (18). Los pacientes presentan concentraciones de cortisol en el límite o por debajo de lo normal cuando se les realiza esta prueba (4). Posterior al estímulo con ACTH normalmente se incrementa más de 50 ng/mL, aunque un valor de 200 ng/mL o mayor, independientemente del incremento, siempre es normal (5, 19).

Es conocido que la histoplasmosis y paracoccidioidomicosis son micosis sistémicas endémicas en América Latina, sin embargo, la relación entre estas micosis y la afección de la glándula suprarrenal es un tema poco estudiado en regiones endémicas como Venezuela (4, 20).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la función adrenal-glucocorticoide en pacientes con las micosis sistémicas: histoplasmosis y paracoccidioidomicosis.

PACIENTES Y MÉTODOS

Sujetos

Se evaluaron pacientes con H o PCM sistémicas, diagnosticados mediante visualización directa del hongo en diferentes muestras clínicas y estudio serológico, hospitalizados en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez" de Ciudad Bolívar, estado Bolívar y en el Hospital General de El Tigre "Luis Felipe Guevara Rojas", estado Anzoátegui, en Venezuela, entre los meses de enero 2003 y enero 2004.

Previo consentimiento informado por escrito, los pacientes fueron incluidos al estudio sin distinción de edad, ni sexo y se registraron los datos clínico-epidemiológicos.

Se estudió un grupo control comparable, en edad y sexo, constituido por sujetos aparentemente sanos.

Métodos

Para la determinación de los niveles de cortisol plasmático, se tomaron muestras de sangre venosa a las 8:00 a.m. (muestra basal), en tubos de ensayo con ácido etilendiamino-tetra-acético (EDTA), a los pacientes y al grupo control. Seguidamente se administró, vía intravenosa, una ampolla de 1 cc de 250 μg de ACTH sintética (Synachten, Manufactured by NYCOMED Austria GmbH, Linz, Austria for Novartis® Pharma AG, Basle Switzerland), sin diluir. A los 60 minutos después de la inyección (estimulación con ACTH sintética) se obtuvo una segunda muestra de sangre (Post-ACTH). Los datos clínicos de los pacientes fueron registrados en la tabla de recolección de muestras.

Las muestras de plasma obtenidas fueron congeladas a -20°C hasta su procesamiento en el Departamento de Parasitología y Microbiología de la Universidad de Oriente, en Ciudad Bolívar, para obtener los niveles de Cortisol plasmático a las 8:00 a.m. y 60 minutos posteriores a la estimulación con ACTH.

La determinación del Cortisol se realizó mediante la técnica inmunoenzimática por competencia DRG Cortisol Elisa EIA-1887 (DRG Instruments GmbH, Germany; Lot 43K113-2), realizada siguiendo las instrucciones del fabricante.

El cálculo del cortisol contenido en la muestra es hecho por la referencia de una curva de calibración.

Los valores normales del cortisol basal en el plasma según el método utilizado son de 50 a 230 ng/mL entre las 8:00 y 10:00 am.

Los datos fueron analizados mediante métodos estadística descriptiva utilizando el programa SPSS para Windows versión 9.0.

RESULTADOS

Se evaluó un total de 12 pacientes en el período de estudio. Sus características clínico-epidemiológicas se presentan en la Tabla I. La relación hombre:mujer fue de 5:1, con edad comprendida entre 17 y 68 años y edad media de $35,2 \pm 14,4$ años.

La mayoría de los pacientes (66,6%; $n = 8$) estaba hospitalizada en el Hospital Universitario "Ruiz y Páez" de Ciudad Bolívar y el 33,3% ($n = 4$) se encontraba en el Hospital General de El Tigre, en el Estado Anzoátegui. Seis (50%) eran procedentes del Estado Bolívar, 4 (33,3%) de Anzoátegui y 2 (16,6%) de Amazonas.

De los pacientes evaluados, 7 (58,3%) tenían diagnóstico de paracoccidioidomycosis, 4 (33,3%) de Histoplasmosis y en 1 paciente (8,3%) ambas infecciones coexistían.

Todos los pacientes tenían factores de riesgo ocupacional para la adquisición de alguna de las micosis sistémicas antes señaladas.

El tiempo de hospitalización de los pacientes estuvo entre 3 y 71 días con un promedio de 27 días de hospitalización.

TABLA I
 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS
 Y PARACOCCIDIOIDOMICOSIS Y GRUPO CONTROL. CIUDAD BOLÍVAR-EL TIGRE, VENEZUELA.
 2003-2004

Características clínicas-epidemiológicas	Histoplasmosis nº (%)	Paracoccidiodomicosis nº (%)	Total*	Grupo Control
Sexo				
Masculino	4 (33,3)	5 (41,6)	10	10
Femenino	0	2 (16,6)	2	2
Edad ($\bar{X} \pm DE$)				
$\bar{X} \pm DE$	27,8 \pm 8,4	38,1 \pm 16,9	35,2 \pm 14,4**	32,8 \pm 10,6
< 20	0	1 (8,3)	1	0
20-40	4 (33,3)	2 (16,6)	6	8
40-60	1 (8,3)	3 (25)	4	4
>60	0	1 (8,3)	1	0
Ocupación				
Agricultor	0	7(16,6)	7	0
Avicultor	1 (8,3)	0	1	0
Minero	0	3 (24,9)	3	0
Albañil	0	1 (8,3)	1	0

(*) 1 paciente presentaba las dos infecciones de manera coexistente. **IC: -10,3 a 31,1.

Diez pacientes (83,3%) presentaban enfermedades asociadas: 2 (16,6%) presentaban tuberculosis asociada a paracoccidiodomicosis y 1 (8,3%) asociada a Histoplasmosis; 2 (16,6%) con paracoccidiodomicosis tenían diagnóstico de SIDA, al igual que 1 (8,3%) que presentaba Histoplasmosis. Dos (16,6%) con neumonía bacteriana asociada a PCM, 1 (8,3%) enfermedad Linfoproliferativa y diagnóstico de histoplasmosis y 1 (8,3) hepatitis B asociada a paracoccidiodomicosis (Tabla II).

Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas; habitualmente fiebre (n = 7; 58,3%) y tos de 2-3 meses de evolución (n=5; 41,6%). Se presentaron 2 casos (16,6%) con disnea y tos, sin fiebre. Otras manifestaciones clínicas incluían adenopatías cervicales (8,3%), lesiones cutáneas (8,3%) y pérdida de peso de 15 Kg aproximadamente (8,3%). Todos los pacientes tenían anemia y leuco-

penia excepto uno con histoplasmosis que tenía linfocitosis.

La radiografía de tórax fue anormal en la mayoría de los pacientes, sólo en 3 de ellos fue normal. La afectación pulmonar difusa fue la alteración radiológica observada con más frecuencia (n = 9; 75%).

Ningún paciente presentó sintomatología ni signos sugestivos de insuficiencia suprarrenal. Los valores basales de cortisol plasmático y los observados después de la prueba de ACTH en los pacientes evaluados, se muestran en la Tabla III.

En el grupo control, los valores basales de cortisol plasmático fueron 139,5 \pm 30,3 ng/mL y post estimulación con ACTH fue 443,1 \pm 137,3 ng/mL con un incremento de 303,6 \pm 133,1 ng/mL. En los pacientes evaluados, la concentración basal de cortisol a las 8:00 am, estuvo dentro de los límites normales (50-230 ng/mL) y en 2 casos

TABLA II
ENFERMEDAD ASOCIADA EN PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS Y PARACOCCIDIOIDOMICOSIS.
CIUDAD BOLÍVAR-EL TIGRE, VENEZUELA. 2003-2004

Enfermedad asociada	Histoplasmosis n° (%)	Paracoccidiodomicosis n° (%)	Total n° (%)
TBC	1 (8,3)	2 (16,6)	3 (25)
SIDA	1 (8,3)	2 (16,6)	3 (25)
Neumonía bacteriana	0	2 (16,6)	2 (16,6)
Hepatitis B	0	1 (8,3)	1 (8,3)
Enfermedad linfoproliferativa	1 (8,3)	0	1 (8,3)

TABLA III
CONCENTRACIONES DE CORTISOL PLASMÁTICO BASAL Y POST-ACTH EN PACIENTES
CON MICOSIS SISTÉMICAS Y CONTROLES. CIUDAD BOLÍVAR, EL TIGRE, VENEZUELA. 2003-2004

Sujetos	Cortisol Basal (ng/mL) en pacientes	Cortisol post-ACTH (ng/mL) en pacientes	Incremento absoluto* (ng/mL)
01	80	196	116
02	60	150	90
03	80	180	100
14	80	196	116
05	180	360	180

Incremento Absoluto = Cortisol post-ACTH – Cortisol Basal. +p = 0,0004 (IC 95%: 96,5-291,0).

fue ≥ 200 ng/mL, con una media de $122,3 \pm 57,9$ ng/mL (IC 95%: -21,9 a 56,3). En respuesta a la ACTH, se obtuvieron valores de cortisol plasmático con una media de $249,3 \pm 86,8$ ng/mL (IC 95%: 96,4 a 290,9), evidenciándose un incremento > 50 ng/mL en los niveles de todos los pacientes, con una media de incremento de $127,0 \pm 31,8$ ng/mL (IC 95%: 94,6 a 258,5).

DISCUSIÓN

Varios autores han descrito que las glándulas suprarrenales pueden ser afectadas por micosis sistémicas pudiendo conllevar a una disminución de la reserva hormonal de la glándula o incluso insuficiencia de la misma (1, 3, 7-9, 19, 21, 22). En este estudio no se encontró disminución de las

concentraciones de cortisol basal ni fue estadísticamente diferente de las obtenidas en un grupo control, aunque en 7 de los 12 pacientes estudiados, el cortisol basal se encontraba en los límites inferiores de la normalidad. Por otra parte, todos los pacientes mostraron incremento de sus concentraciones de cortisol posterior a la estimulación con ACTH sintética, sin embargo, este incremento fue significativamente menor que el obtenido en los sujetos controles lo cual sugiere la existencia de disminución de la reserva suprarrenal.

Aunque un incremento mayor de 50 ng/mL posterior a la estimulación suprarrenal con la ACTH sintética, suele considerarse normal y en estos pacientes se observó un incremento que supera estos valores, la concentración de cortisol estimulado

no alcanzó los 200 ng/mL que suele ser el nivel más aceptado para considerar una respuesta definitivamente normal (5, 19), lo cual también apoya la existencia de disminución de la reserva suprarrenal.

En estudios similares realizados en otros países donde estas micosis son endémicas, se ha encontrado compromiso de la función adrenal con una frecuencia de hasta un 14% (1, 3); sin embargo, estos resultados sugieren que, en nuestro medio, la afectación de las glándulas suprarrenales en pacientes infectados con estas micosis es más frecuente, aunque la evaluación de una casuística mayor es necesaria.

La posibilidad de que exista una variabilidad genética entre diversas cepas de *P. brasiliensis* en diferentes áreas geográficas endémicas, planteado por San Blas en el año 2001 (23), pudiera explicar diferentes afinidades del hongo por la glándula adrenal.

La población de pacientes evaluados con diagnóstico de PCM e H estuvo principalmente conformada por hombres, con un rango de edad entre 17 y 68 años. El predominio masculino observado entre los afectados por estas micosis ha sido observado en otras poblaciones, incluso con una diferencia más marcada (24). Se considera que el factor hormonal juega un papel crítico en la patogenia de la enfermedad, sugiriendo un efecto protector de las hormonas femeninas, ya que se ha demostrado que el 17- β -estradiol (E2) inhibe la transición de micelio a levadura, que es la forma patógena infectante (16, 24-26).

En nuestro medio, es importante evaluar la respuesta a la prueba de estimulación rápida con ACTH en los pacientes con micosis sistémica dada la frecuencia de su afectación.

REFERENCIAS

1. Del Negro G, Melo E, Rodbard D, Melo M, Layton J, Wachslight H. Limited Adrenal Reserve in Paracoccidioidomycosis: Cortisol and Aldosterone Responses to 1-24 ACTH. *Clin Endocrinol* 1980; 13:553-559.
2. Osa S, Peterson R, Roberts R. Recovery of Adrenal Reserve Following Treatment of Disseminated South American Blastomycosis. *Am J Med* 1981; 71:298-301.
3. Colombo A, Faical S, Kater C. Systematic Evaluation of the Adrenocortical Function in Patients with Paracoccidioidomycosis. *Mycopathology* 1994; 127:89-93.
4. Leal A, Magalhães P, Martínez R, Moreira A. Adrenocortical Hormones and Interleukin Patterns in Paracoccidioidomycosis. *J Infect Dis* 2003; 187:124-127.
5. Greenspan FS, Strewler GJ. *Endocrinología Básica y Clínica*. 4ª ed. El Manual Moderno. México. 1997; pp:361-410.
6. Francesconi Do Valle A, Cotrim M, Cuba J, Wanke B, Tendrich M. Recovery of Adrenal Function After Treatment of Paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48:626-629.
7. Sandhu G, Aleff R, Kline B, Da Silva C. Molecular Detection and Identification of *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1894-1896.
8. De Komaid A, De Kestelman I. Infección Temprana con *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis* en N.O. de Tucuman, Argentina. *Bol Micol* 1998; 13:5-10.
9. Silva M, Martínez R, Borges M, Leite C, Ramírez L. *Histoplasma capsulatum* Isolated from *Didelphis albiventris* (Marsupialia: Didelphidae) in the State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 180-182.
10. Restrepo A. Treatment of Tropical Mycoses. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 91-102.
11. Restrepo A, McEwen J, Castañeda E. The Habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: How far from solving the riddle? *Med Mycol* 2001; 39:233-341.
12. Negroni-Briz R. Histoplasmosis. Cap 25. En: Torres-Rodríguez JM, Del Palacio-Hernández A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Percibo-Migueus M. *Micología Médica*. (Barcelona): Masson, S. A; 1993, Pp: 627.

13. **Kian K, Wheat L, Connolly P, Clouds G, Hajjeh R, Wheat E. et al.** Differences in Histoplasmosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States and Brasil. *J Infect Dis* 2002; 186: 1665-1660.
14. **Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela.** Caracas. N° 36 – Año XVI. Enero-Diciembre 2002. pp: 33.
15. **Mangiaterra M, Alonso J, Galvan M, Giusiano G, Gorodner J.** Histoplasmin and Paracoccidioidin Skin Reactivity in Infantile Population of Northern Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996; 38: 349-353.
16. **Silva M, Martínez R.** Inquérito Epidemiológico com Paracoccidioidina e Histoplasmina em área Agrícola de Café em Ibiá, Minas Gerais, Brasil. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 294-297.
17. **San-Blas G, Niño-Vega G, Iturriaga T.** *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: Molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Med. Myc* 2002; 40:225-242.
18. **Dismukes W, Royal S, Tynes B.** Disseminated Histoplasmosis in Corticosteroid-Treated Patients. Report of Five Cases. *JAMA* 1978; 240:1495-1498.
19. **Oelkers W.** Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206-1212.
20. **Bayes B, Romeu J, Vaquero M, Ribera M, Navarro JT, Rosell A, Sirera G, Clotet B.** Histoplasmosis diseminada y sida. Aportación de 4 casos. *Med Clin* 1996; 106: 700-703.
21. **Washburn RG, Beneette JE.** Reserval of Adrenal Glucocorticoid Dysfunction in a Patient with Disseminated Histoplasmosis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 86-87.
22. **Goldman M, Johnson P, Sarosi G.** Fungal Pneumonias. *Clin Inv Chest Med* 1999; 20: 507-519.
23. **San Blas G.** Paracoccidioidomycosis y *Paracoccidioides brasiliensis*. *Vitae Academia biomédica digital* 7 . Mar-May, 2001 [citado 15 de Junio, 2001]; Disponible en: URL: <http://caibco.ucev.ve/vitae/VitaeSiete/articulos/Micologia/ArchivoHTML/introd.htm>.
24. **Clemons K, Feldman D, Stevens D.** Influence of Oestradiol on Protein Expression and Methionine Utilization during Morphogenesis of *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Gener Microb* 1989; 135: 1607-1617.
25. **Restrepo A, Salazar M, Cano L, Stover P, Feldman D, Stevens D.** Estrogens Inhibit Mycelium-to-Yeast Transformation in the Fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: Implications for Resistances of Females to Paracoccidioidomycosis. *Infect Immun* 1984; 46:346-353.
26. **Salazar M, Restrepo A, Stevens D.** Inhibition by Estrogens of Conidium-to-Yeast Conversion in the Fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Infec Immun* 1988; 56:711-713.