

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA SUBAGUDA EN PACIENTES VIH*SUBACUTE DISEMINATED HISTOPLASMOSIS IN HIV PATIENTS***López Gamboa VR¹, Blanzari MJ², Sardoy A³, Campana RV⁴, Nocito MJ⁵, Bringas A⁶, GomezZanni S⁷, Maldonado S⁸, Guidi A⁹, Papa BM¹⁰.****Resumen:**

La histoplasmosis es una micosis cosmopolita causada por el *Histoplasma capsulatum*. Es un hongo endémico de la cuenca del Río de La Plata que si afecta a inmunosuprimidos puede ser mortal. Presentamos dos pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana con diagnóstico de histoplasmosis diseminada subaguda. Esta situación los cataloga en estadio de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y requiere pronta acción médica para evitar complicaciones.

Palabras clave: histoplasmosis, VIH, SIDA.

Abstract:

Histoplasmosis is a cosmopolitan mycosis caused by *Histoplasma capsulatum*. It is endemic of Río de la Plata's riverbed and in immunocompromised patients may be deadly. We present two patients with Human Immunodeficiency Virus diagnosed with subacute disseminated histoplasmosis, which is a marker of Acquired Human Immunodeficiency Syndrome. This situation increases the morbimortality, thus forcing clinicians to diagnose and treat rapidly in order to avoid fatal outcomes.

Key words: histoplasmosis, HIV

1 Médica Internista, residente de Dermatología.

2 Médica Dermatóloga, Jefa de residentes.

3 Médica clínica.

4 Médico Internista, Dermatólogo, instructor docente.

5 Médica Dermatóloga.

6 Médica Internista, dermatóloga.

7 Médica Internista, dermatóloga

8 Médica Dermatóloga.

9 Médico Anatómo-patólogo, especializado en piel.

10 Médica Dermatóloga, Jefa del Servicio de Dermatología, Clínica Universitaria Reina Fabiola.

Autora responsable:

Virginia Ruth López Gamboa

e-mail: virlopezg@hotmail.com

Dirección laboral: Oncativo 1248- Clínica Universitaria Reina Fabiola

Código Postal: 5000

Clínica Universitaria Reina Fabiola- Universidad Católica de Córdoba

INTRODUCCIÓN

La Histoplasmosis es una micosis sistémica causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. Este es un microorganismo ambiental que clínicamente puede expresarse de varias formas y en caso de compromiso inmunológico puede llegar a ser mortal. En pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la histoplasmosis es considerada una enfermedad marcadora del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Presentamos dos pacientes con histoplasmosis diseminada subaguda: en el primer caso la sobreinfección por *Histoplasma* llevó al diagnóstico de VIH – SIDA, y en el segundo paciente el tratamiento anti-retroviral se había iniciado recientemente.

CASO 1:

Paciente de sexo masculino de 41 años de edad, oriundo de Córdoba. Consultó al servicio de dermatología por presentar en piel placas y nódulos eritemato-violáceos, bien delimitados con costra hemática central, localizados en rostro. (Imagen 1) En tronco tenía lesiones papulares, pequeñas y asintomáticas. El cuadro clínico tenía un mes de evolución y se acompañaba de pérdida de peso, fiebre recurrente vespertina, astenia y muguet oral, por lo cual se decidió su internación. Al ingreso el paciente se encontraba pancitopénico (hemoglobina 7,6g/dl, hematocrito 23,4%, leucocitos 2900/mm³, plaquetas 114000/mm³) y con desnutrición severa. El test de ELISA fue positivo para VIH, carga viral 198000 copias y CD4⁺ 33 células/mm³ (VN: 500 a 1500/mm³).



Caso 1: lesiones nodulares en piel del rostro y pápulas en pecho.

El diagnóstico se realizó por la presencia de levaduras compatibles con *Histoplasma capsulatum* en cultivo de piel e histopatología. Se realizó tomografía de tórax, abdomen y pelvis donde se evidenció infiltrado alveolar bilateral y adenopatías axilares e inguinales.

Estudio histopatológico: (Protocolo N°336958): Los cortes histológicos con hematoxilina y eosina muestran epidermis con moderada hiperplasia, dermis superior y media con reacción inflamatoria crónica granulomatosa, frecuentes histiocitos y presencia de células multinucleadas, en el interior de las cuales se observan formaciones levaduriformes, compatibles con histoplasmosis que se evidenciaron aún mejor con técnica de PAS.

CASO 2:

Paciente de sexo masculino de 33 años, oriundo de Córdoba, con antecedentes de sífilis, giardiasis y reciente diagnóstico de VIH por lo que había iniciado terapia antiretroviral tres meses atrás. Acudió al servicio de Guardia central por fiebre recurrente. En los estudios de rutina en sangre y radiografía de tórax no se evidenció ningún foco por lo que se decidió internarlo. Al examen dermatológico se evidenciaron múltiples pápulas eritemato – violáceas diseminadas en tronco y miembros, de varias semanas de evolución, asintomáticas (imagen 2). Se realizó biopsia cutánea con histopatología y cultivo (imagen 3 y 4), siendo ambas positivas para infección por *Histoplasma capsulatum*. El



Caso 2: lesiones papulares en piel del rostro y tronco

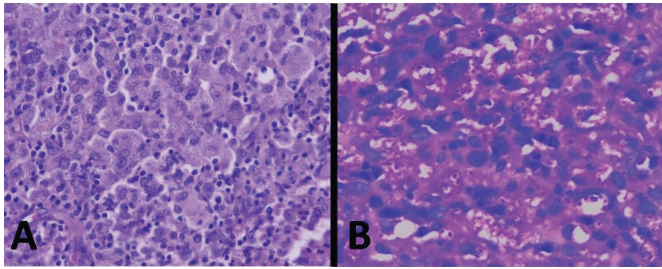


Imagen 3: A) Tinción HE: células multinucleadas con elementos levaduriformes. B) Técnica de PAS: elementos levaduriformes.

paciente tenía una carga viral de 130000 copias y linfocitos CD4+30 células/mm³.

Estudio histopatológico: (Protocolo N°357026): Los cortes histológicos mostraron en dermis superficial y profunda la presencia de granulomas no caseificantes donde se hallaron numerosos ejemplares de histoplasma capsulatum, evidenciables con técnica de PAS.

En ambos pacientes se realizó biopsia de médula ósea que no tuvo alteraciones. Se decidió instaurar durante la internación anfotericina B liposomal 0,7 mg/kg/día endovenosa por cinco días y al momento del altase indicói traconazol 400mg/día vía oral hasta cumplir los seis meses. Además de cumplir con la terapia anti-retroviral, se instauró dosis profiláctica para complejo Mycobacterium avium y Pneumocystis jirovecii con azitromicina 1250mg/semanal y trimetoprim-sulfametoxazol 800/160mg tres veces por semana.

DISCUSIÓN

La histoplasmosis o enfermedad de Darling, es la micosis respiratoria cosmopolita más frecuente del mundo. Su agente causal es el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* que tiene tres variedades: *capsulatum* endémico en América, *duboisii* más frecuente en África y *farciminosum* de África, Europa del este, Asia y Lejano Oriente. Este patógeno vive en climas tropicales y subtropicales, en suelos húmedos con abundante material orgánico y pH ácido, enriquecido con excremento de murciélagos y dispersado por el plumaje de aves.

Las épocas secas son de mayor transmisión por la liberación de conidios que se adquieren

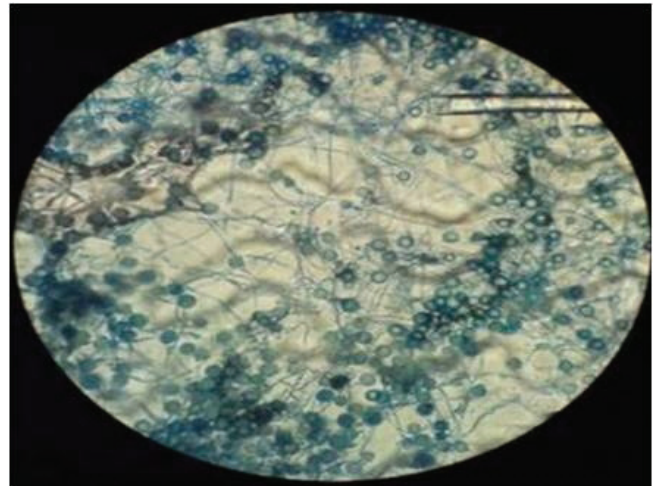


Imagen 4: Cultivo de biopsia cutánea con crecimiento de *Histoplasma*

por vía inhalatoria.¹

En el mundo la histoplasmosis es una infección cada vez más frecuente. Se calcula que existen 40 millones de enfermos y que anualmente se añaden 200000 casos nuevos.

América es un área endémica por excelencia.² En Argentina, la cuenca del río de la Plata es la zona con más prevalencia, con 7 millones de infectados^{1,3} y cerca del 5% de los pacientes con SIDA presentan histoplasmosis.¹

Epidemiológicamente es importante su diagnóstico en pacientes con VIH, puesto que es una enfermedad marcadora de SIDA.⁴ Se la debe sospechar cuando hay recuentos de CD4 < 200 células/ul.¹ Alrededor de la tercera semana de infección, posterior al paso por pulmón, con la forma de levadura y cuando se ha diseminado en sangre, el hongo estimula a los linfocitos T. Estos activan a los macrófagos mediante la producción de citoquinas como IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-12 y la estimulación de linfocitos CD4 y NK para generar granulomas epitelioides y así controlar la infección.^{5,6} En su ausencia, la infección no se controla y se disemina a otros órganos.

Como infección oportunista, la histoplasmosis puede seguir dos cursos clínicos: pulmonar crónica o diseminada.¹ La forma diseminada puede a su vez dividirse en aguda, subaguda como en el caso de los pacientes presentados, o crónica.^{2,3} La forma aguda es generalmente

fatal y se presenta como una falla multiorgánica o shock séptico.³ La histoplasmosis diseminada subaguda, es la forma más frecuente en el SIDA, generalmente visceral, se asocia con astenia, pérdida de peso, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, anemia o pancitopenia³ e insuficiencia suprarrenal en casos que van a la cronicidad⁷. Puede asociarse con manifestaciones respiratorias como disnea, tos e imágenes con infiltrados intersticiales. Este cuadro fue más marcado en el primer paciente, quizás porque el segundo caso ya tenía instaurada la terapia antirretroviral. La forma crónica se caracteriza por granulomas o úlceras generalmente localizados en mucosas.³

El 80% de los pacientes con SIDA tienen manifestaciones de histoplasmosis en piel.³ Cuando están ocasionadas por la formación de inmunocomplejos en la infección inicial pueden presentarse como eritema nodoso multiforme o posteriormente por la diseminación del hongo a la piel⁷. Aunque no siempre son específicas, deben sospecharse cuando en el adecuado contexto clínico se observan pápulas umbilicadas símil molusco contagioso, nódulos, úlceras, abscesos fríos, placas eritematoescamosas o verrugosas localizadas predominantemente en cara y tronco^{1,2,3,7}. En el primer caso las lesiones eran nodulares, ulcerosas y en el segundo papulares, con mayor distribución en tronco y miembros.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la observación directa del hongo^{1,6}. En pacientes con SIDA, los cultivos son positivos en el 60% de los casos.¹ El estudio histopatológico (técnica de PAS) depende de la gravedad, la forma

clínica y el tiempo de la evolución de la enfermedad.¹ En inmunocomprometidos predomina la respuesta inflamatoria con macrófagos y neutrófilos y gran cantidad de levaduras tanto fuera como dentro de las células.² Es de resaltar que aunque ambos pacientes tenían un recuento de CD4 bajo, se observaron granulomas en la histopatología. El examen directo de la muestra sólo es útil cuando hay gran cantidad de estructuras levaduriformes.⁶ Existen además pruebas serológicas, pero carecen de valor en inmunosuprimidos². Tal como lo indica la bibliografía, los cultivos de ambos pacientes fueron positivos.

El diagnóstico diferencial del cuadro sistémico debe incluir tuberculosis pulmonar, coccidio-micosis, paracoccidio-micosis, criptocosis, neumonías virales y bacterianas, fibrosis pulmonar, leishmaniasis visceral, mononucleosis, brucelosis y paludismo. Las formas cutáneas de acuerdo a la presentación clínica deberían además hacer sospechar sífilis tardía, celulitis, esporotricosis, molusco contagioso^{1,2} y en el primer caso, sarcoma de Kaposi y linfoma cutáneo de células B.

El tratamiento según formas clínicas se resume en la tabla 18. En pacientes con SIDA, luego del esquema señalado, se sugiere mantener itraconazol 200 mg/día o anfotericina B 50mg dos veces por semana hasta confirmar dos recuentos de CD4 >150cel/ul, separados por tres meses.² Cabe destacar que el comienzo de la terapia antirretroviral de gran actividad debe ser parte esencial del tratamiento.

El pronóstico en pacientes inmunosuprimidos que reciben tratamiento es favorable. En Ar-

Adaptado de Negroni et al. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(2):59-69.

Forma clínica	Droga	Administración	Dosisdiaria	Duración
Diseminada aguda	Anfotericina B	Intravenosa	0,7 mg/Kg	2 a 3 meses
Diseminada subaguda	Itraconazol	Oral	600 mg	2 a 3 días
			400 mg	3 meses luego seguir con 200 mg/día según CD4
				Durante internación ó 2 a 3 meses
Diseminada crónica	Anfotericina B	Intravenosa	0,7 mg/Kg	
	Itraconazol	Oral	100 - 200 mg	6 meses
	Anfotericina B	Intravenosa	0,7 mg/Kg	2 a 3 meses

gentina la respuesta a tratamientos antifúngicos es del 70%.² Sin embargo en ausencia de la terapia adecuada la mortalidad es del 83-100%¹.

CONCLUSIONES

Presentamos dos pacientes infectados por el VIH en los que la sobreinfección por histoplasmosis diseminada subaguda llevó al diagnóstico de SIDA. Resaltamos estos casos puesto que muestran que el diagnóstico de VIH continúa realizándose en etapas tardías y que aunque el desenlace de los dos pacientes fue favorable, el personal médico debería sospecharlo y buscarlo con determinación para ofrecer tratamientos oportunos que disminuyan las comorbilidades.

REFERENCIAS:

- 1.- Arenas R. *Micología médica ilustrada*. Ed. Mc Graw-Hill 4º ed: 2011; 192-202.
- 2.- Negroni R. *Manifestaciones cutáneo-mucosas de la histoplasmosis diseminada (histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati)*. Arch. Argent. Dermatol. Vol XIV (2): 104-110, 2008.
- 3.- Garutti R, Carmona Cuello L, Capelli L, Sanz A, Oborski MR, Luna PC, Nocito MJ, Cañadas NG, Castellanos Posse ML, Marchesi C, Carabajal G, Mazzini MA. *Histoplasmosis diseminada subaguda en el contexto de VIH y porfiria cutánea tarda*. Arch. Argent. Dermatol. 63: 50-54, 2013.
- 4.- Frola C, Bermejo V, Spadaccini L, Guelfand L, Pérez H. *Impacto de la histoplasmosis diseminada en pacientes HIV positivos*. Actualizaciones en SIDA en Infectología. Buenos Aires 2013; volumen 21, 80:37-41.
- 5.- Wierna A, Ansonnaud A, Soria A, González M. *Histoplasmosis oral localizada: Reporte de un caso clínico en Tucumán, Argentina*. RevMed Chile 2010; 138: 586-589.
- 6.- Sánchez-Saldaña L, Galarza C, Cortéz Franco F. *Infecciones micóticas sistémicas o profundas: histoplasmosis*. DermatolPerú 2010, Vol 20(1).
- 7.- Goldsmith LA, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Ed. Médica Panamericana 8ª ed; Madrid 2014, tomo II: 2319 – 2320.
- 8.- Negroni R, Arechavala AI, Maiolo EI. *Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos*. Med CutanIberLat Am 2010;38(2):59-69.