

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **49**

Número
Number **3**

Mayo-Junio
May-June **2006**

Artículo:

Histoplasmosis diseminada. Informe de un caso de autopsia y revisión de la literatura

Derechos reservados, Copyright © 2006:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ **Índice de este número**
- ☞ **Más revistas**
- ☞ **Búsqueda**

Others sections in this web site:

- ☞ ***Contents of this number***
- ☞ ***More journals***
- ☞ ***Search***



medigraphic.com

Artículo original

Histoplasmosis diseminada. Informe de un caso de autopsia y revisión de la literatura

María Cristina Vargas Ochoa,¹ María del Rocío Estrada Hernández,² Armando Pérez-Torres,³ Lillian Romero Silva,¹ Williams Muñoz Mendoza,⁴ Dante Jesús Rivera Zetina,⁵ María Magdalena Reyes Castro,² Isaías Estrada Moscoso,² Óscar Díaz Flores¹

¹ Unidad de Patología.

² Unidad de Patología Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

³ Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM.

⁴ Dirección General de Epidemiología.

⁵ Medicina Interna. Hospital Regional ISSSEMYN, Texcoco.

Resumen

Objetivos: Reportar un caso de histoplasmosis diseminada en una mujer de 26 años, con ELISA negativo para VIH, quien murió por choque séptico y coagulación intravascular diseminada, y hacer un análisis con relación a lo informado en la literatura médica. **Diseño del estudio:** Reporte de un caso y revisión de la literatura. **Métodos:** Historia clínica completa, análisis de los hallazgos de necropsia, estudio histopatológico con tinciones de H&E, PAS, Grocott, inmunohistoquímica y microscopía electrónica de transmisión. **Resultados:** Clínicamente, la paciente manifestó sintomatología de enfermedad inflamatoria pélvica, afección pulmonar, dolor abdominal, síndrome febril y síndrome de desgaste. Evolucionó con abdomen agudo y falleció por coagulación intravascular diseminada y choque séptico. En la mayoría de los órganos estudiados se observaron levaduras de *Histoplasma capsulatum* libres en el tejido intersticial, en el citoplasma de fagocitos tisulares y circulantes y asociadas a trombos. Adicionalmente, se identificó la presencia de *Candida albicans* en las mucosas del tubo digestivo alto y células multinucleadas con inclusiones intranucleares características de infección por virus *herpes simplex* en el borde de úlceras del epitelio lingual. **Conclusiones:** Es un caso de histoplasmosis diseminada aguda en una paciente con inmunodepresión profunda, con base a la coexistencia de tres microorganismos típicos de esta condición como son *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans* y *Herpes simplex*.

Palabras clave: *Histoplasma capsulatum*, *histoplasmosis diseminada*, *coagulación intravascular diseminada*.

Summary

Objective: A disseminated histoplasmosis case in a 26-years-old female patient is reported, with ELISA-negative to

HIV, who died as a result of septic shock and disseminated intravascular coagulation. The case is analyzed in the context of a medical literature review. **Study design:** Case report and literature review. **Methods:** Complete clinical history, necropsy analysis, and histopathological study using H&E, PAS, Grocott and immunohistochemical staining and transmission electron microscopy. **Results:** Patient suffered with symptomatology of pelvic inflammatory disease, a lung condition, and febrile and wasting syndromes. Patient evolved with acute abdomen and she died as result of disseminated intravascular coagulation and septic shock. *Histoplasma capsulatum* yeasts were observed associated to thrombi or fibrin and free or inside phagocytic cells, practically overall organs examined. *Candida albicans* and multinucleated cells with intranuclear inclusions, suggestive of infection by *Herpes simplex* virus were observed on damaged mucosa of the upper digestive tract. **Conclusions:** A case of acute disseminated histoplasmosis in a deep immunosuppressed female with simultaneous infection by *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans* and *Herpes simplex*.

Key words: *Histoplasma capsulatum*, *disseminated histoplasmosis*, *disseminated intravascular coagulation*.

Introducción

La histoplasmosis es una micosis sistémica causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*-Darling 1906, parásito intracelular facultativo del sistema fagocítico mononuclear.¹⁻⁴ El hongo crece y esporula favorablemente en zonas tropicales y de clima templado. La mayoría de los casos de histoplasmosis ocurren en el área geográfica ubicada entre las latitudes 45° Norte y 30° Sur.⁵ El hábitat natural de *H. capsulatum* son lugares húmedos y cerrados o abiertos, con suelos ricos en nitrógeno, fósforo y oligoele-

mentos, a temperaturas entre 25-30°C, como en el guano de murciélagos o de aves.^{4,6} La inhalación de macroconidios, microconidios y fragmentos hifales, puede causar la histoplasmosis con curso clínico leve a grave.⁴

La histoplasmosis debida a *H. capsulatum* var. *capsulatum* ha sido identificada en más de 60 países en todo el mundo, con diferentes grados de prevalencia. Las áreas endémicas mejor conocidas se localizan en los valles de los ríos Mississippi y Ohio en Estados Unidos y en varias regiones de Latinoamérica.^{1,5,7,8} En México, el mayor número de casos se presenta en Veracruz, Oaxaca, Tabasco, Guerrero, Colima y Morelos.^{4,9} La forma clínica más frecuente en nuestro país, generalmente asociada a epidemias, es la histoplasmosis pulmonar primaria, que afecta principalmente a adultos y tiene la tasa más alta de letalidad.^{4,10}

Las diferentes presentaciones clínicas incluyen: infección primaria asintomática, histoplasmosis pulmonar aguda, histoplasmosis pulmonar crónica, histoplasmosis cutánea, histoplasmosis diseminada y, mucho menos frecuente, como histoplasmosis en sistema nervioso central y fibrosis mediastínica.^{1,4,11-15}

La histoplasmosis presenta factores de riesgo ocupacionales (colectores de guano, mineros, espeleólogos, antropólogos, arqueólogos, etc.),^{4,11} aunque recientemente se han identificado casos asociados a infección por el virus de inmunodeficiencia humana,^{1,9} en los que se observa una de las formas más grave de la enfermedad. La histoplasmosis diseminada también se desarrolla en sujetos inmunocompetentes,^{1,3,4,8,9,11} en niños, por el pobre desarrollo inmunológico, y en ancianos, probablemente por inmunosenescencia constitutiva.^{1,9} Los modelos experimentales sugieren diferencias sexuales en la gravedad de la histoplasmosis, siendo las hembras menos susceptibles a la enfermedad que los machos, los cuales, en general, cursan la enfermedad en forma más severa.⁴ Esto parece corresponder a la mayor resistencia que tienen las mujeres a la infección por *H. capsulatum*, lo cual se ha explicado no sólo por diferencias en la magnitud del inóculo sino también con relación a factores hormonales poco estudiados.⁴

Reporte del caso

Mujer de 26 años originaria del estado de Veracruz, residente del Distrito Federal, con padecimiento final de dos meses de evolución y cuyo inicio coincidió con el último viaje a Veracruz. La sintomatología se caracterizó por dolor tipo cólico localizado en flanco e hipocondrio derecho, intermitente, de leve a moderada intensidad, con irradiación a epigastrio y ambas fosas iliacas, acompañado de astenia, adinamia, hiporexia, náusea, vómito de contenido gástrico-biliar, estreñimiento y distensión abdominal. Dos semanas previas a su ingreso presentó fiebre de 40°C de predominio

vespertino, intermitente, diaforesis nocturna y tos con hemoptisis, acudió en esas condiciones al Servicio de Urgencias. A la exploración física se encontró febril, con palidez de tegumentos, regular estado de hidratación, lesiones aftosas en cavidad oral, dolor a la palpación media y profunda del marco cólico y cuadrantes inferiores y dolor a la palpación profunda de hipocondrio derecho, con peristalsis disminuida y hepatosplenomegalia. Durante su estancia hospitalaria cursó con estertores subcrepitantes finos diseminados, derrame pleural, ascitis y signo de Giordano positivo. En la radiografía de tórax se observó infiltrado reticulonodular difuso (figura 1a). Los exámenes de laboratorio reportaron hemoglobina de 6.1 g/dL, leucocitos 4,800 µL, plaquetas 76,000 µL, tiempo de tromboplastina parcial 54.4 segundos (ref. 23-40 segundos) y tiempo de protrombina 19.4 segundos (ref. 9.7 a 12.3 segundos), deshidrogenasa láctica de 4,806 U/L y datos de infección de vías urinarias. Se reportó un ELISA negativo para virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Presentó abdomen agudo e ingresó a quirófano para laparatomía exploradora con diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica *versus* apendicitis grado IV; se encontró omento mayor formando plastrón con las cúpulas subdiafragmáticas, apéndice cecal adherido hacia íleon y ciego con perforación en su base, sangrado retroperitoneal, ascitis y hemoperitoneo de 4,000 mL. Por lo anterior, se realizó hemicolecctomía derecha. Evolucionó con eventos de hipotensión y falleció seis días posteriores a su ingreso con los diagnósticos clínicos de coagulación intravascular diseminada, choque séptico, sepsis abdominal y acidosis metabólica. El diagnóstico de histoplasmosis diseminada se realizó *post mortem*.

Material y métodos

Se estudió producto de hemicolecctomía derecha que incluyó colon ascendente, ciego, íleon terminal, omento mayor y algunos ganglios pericolónicos, de los cuales se tomaron fragmentos representativos. Se realizó estudio *post mortem* bajo técnica habitual con método de Rokitansky y se tomaron más de 30 muestras de los órganos involucrados. Todos los especímenes fueron fijados en formol amortiguado al 10% durante 24 h y luego se procesaron para hacer cortes en parafina de 4 µm de espesor y realizar las tinciones de H&E, PAS y Grocott. En algunos órganos se realizó una técnica de inmunohistoquímica enzimática con recaptura antigenica con amortiguador de citratos calentando a 90°C en olla express, durante 1 h,¹⁶ para la identificación específica de *H. capsulatum*, utilizando como anticuerpo primario un suero policlonal hecho en conejo (donado por la Dra. Lucía Taylor, Laboratorio de Inmunología de Hongos, del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, UNAM) y reve-

lando con el sistema anticuerpo secundario biotinilado/es-treptavidina-biotina-peroxidasa. Del ganglio peripancreático y del pulmón se tomaron fragmentos que fueron desparafinados con xilol y rehidratados hasta un amortiguador de cacodilato de sodio 0.1 M (pH 7.2) para luego posфиксar en tetróxido de osmio al 1% diluido en el mismo amortiguador, durante 1 h a 4°C y, finalmente, procesarlos con la técnica convencional de microscopía electrónica.

Resultados

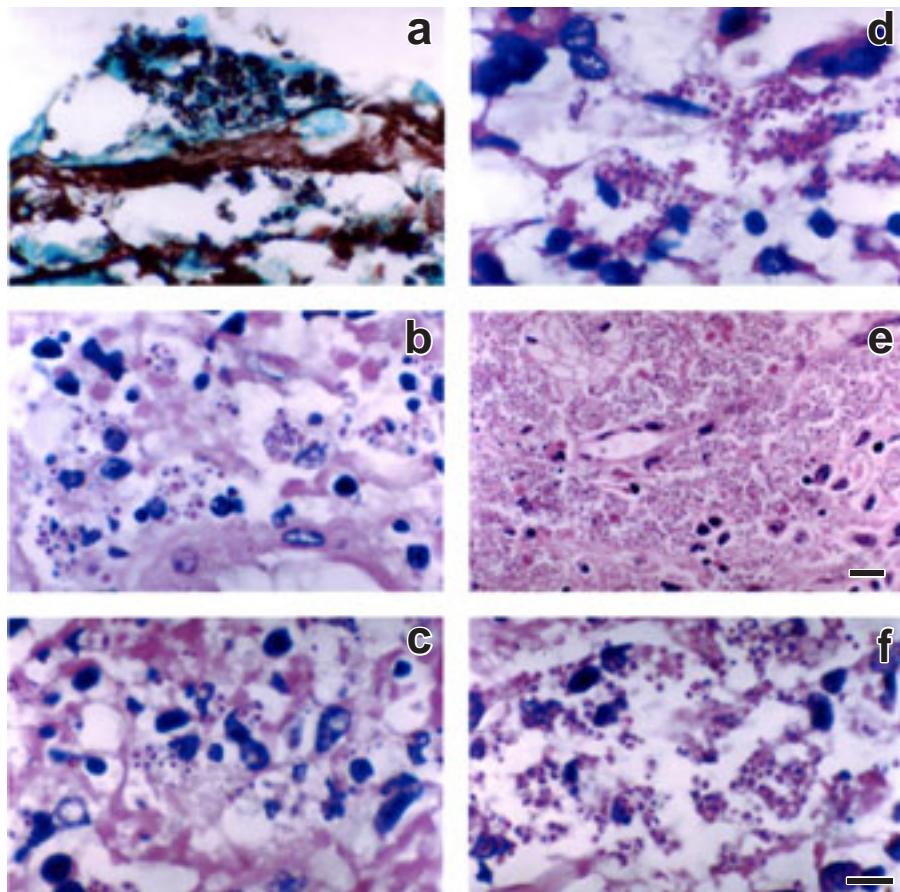
En el caso reportado, la paciente manifestó sintomatología de enfermedad inflamatoria pélvica, afección pulmonar, dolor abdominal, síndrome febril y síndrome de desgaste. Evolucionó con abdomen agudo, ingresando a quirófano para laparatomía exploradora, en la cual se le realizó hemicolectomía derecha, y falleció por coagulación intravascular diseminada y choque séptico 6 días después. Los hallazgos macroscópicos en la hemicolectomía derecha fueron perforación de 2.5 cm en ciego y apéndice cecal con adherencias al ciego (figura 1b) y crecimiento de ganglios mesentéricos (figura 1c). En el estudio de necropsia, a la inspección externa se observó palidez de piel y mucosas, y lesiones aftosas en cavidad oral; en el examen interno se encontró derrame pleural bilateral de 500 mL en cada lado, cavidad abdominal con hemorragia de 500 mL con coágulos y hepatoesplenomegalia. Se identificaron lesiones ulceradas en la mucosa de lengua, esófago, estómago, intestino delgado y colon. Todos los órganos abdominales presentaron placas fibrinopurulentas en la serosa. Histopatológicamente, se identificó *Candida albicans* en las mucosas de lengua, de esófago y de estómago. En el borde de las úlceras del epitelio lingual se observaron células multinucleadas con inclusiones intranucleares basófilas, múltiples y rodeadas por halos claros, sugestivas de infección por virus *Herpes simplex*. En casi todos los sitios estudiados (lengua, esófago, estómago, intestino delgado, mesenterio, colon, hígado, vesícula biliar, páncreas, ganglios peripancreáticos, paraaórticos, omentales y pericolónicos, peritoneo, bazo, pulmones, pleura, riñones, vejiga, ligamento ancho del útero, ovarios, mesovario, mesosalpinx, pineal, hipofisis, tiroides y suprarrenal) se observaron numerosos microorganismos extracelulares PAS positivos y Grocott positivos, de 1.5 a 4 μm de diámetro, morfológicamente compatibles con levaduras de *H. capsulatum* (figura 2). Estructuras similares se observaron en el citoplasma de fagocitos tisulares (figura 2c) y circulantes, donde mostraron un halo claro perinuclear. Algunas levaduras libres en la circulación estuvieron asociadas a trombos. La inmunohistoquímica (figuras 2e y f) y la microscopía electrónica corroboraron que los microorganismos observados son levaduras de *H. capsulatum*.

Discusión

La histoplasmosis diseminada se reconoce como una infección oportunista que se incluye, desde 1987, como parte de la definición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.^{17,18} Los defectos en los mecanismos de inmunidad celular



Figuras 1a-c. Paciente con histoplasmosis diseminada. En la imagen radiográfica de tórax (a) se observó un infiltrado reticulonodular bibasal y difuso, con engrosamiento parahiliar bilateral. En la hemicolectomía derecha, se identificó una zona de perforación en el ciego (b, flecha), el cual formaba un plastrón con el apéndice, que no se observa. La serosa del íleon tuvo un aspecto finamente granular, con puntilleo hemorrágico. El mesenterio presentó numerosos nódulos, que al corte (c) correspondieron a ganglios linfáticos aumentados de tamaño.



Figuras 2a-f: Histopatología de histoplasmosis diseminada. Se observaron numerosos microorganismos, morfológicamente similares a *Histoplasma capsulatum* en pulmón (a), hígado (b), bazo (c), estómago (d), intestino delgado (e) y ganglio peripancreático (f). Tinciones de Grocott (a), H&E (b, c, e) y PAS (d, f). Barras = 10 μ m.

asociados a la infección por el VIH son factores predisponentes para el desarrollo de la histoplasmosis diseminada.^{1,9,11,17} La presentación clínica en estos pacientes es inespecífica. La fiebre es el síntoma más común, en ocasiones acompañado de cefalea, anorexia, pérdida de peso y dolor. La tos, la disnea y la esplenomegalia pueden encontrarse en la mitad de los casos, mientras que la hepatomegalia se observa en el 92% de los pacientes.^{1,5,7,15,17,18} Los patrones radiológicos de la afección pulmonar son variables y pueden confundirse con otras patologías, como la tuberculosis.^{15,17,18}

Los datos de laboratorio pueden mostrar anemia, leucopenia, trombocitopenia y ocasionalmente se observan datos de coagulación intravascular diseminada, como disminución del fibrinógeno sérico y alargamiento de los tiempos de tromboplastina parcial y de protrombina; sin embargo, también son inespecíficos y se pueden encontrar en distintas entidades nosológicas.^{1,11,15,17,18} A pesar de lo antes mencionado, estos datos hematológicos pueden ser relevantes cuando se presentan en pacientes con sintomatología de choque séptico ya que frecuentemente desencadenan falla orgánica múltiple que conduce a la muerte rápida,¹⁷ como ocurrió en la paciente descrita en el presente informe.

La histoplasmosis gastrointestinal, en el contexto de una enfermedad diseminada, es una entidad rara aun en pacientes inmunodeprimidos. Cuando se presenta suele ser muy grave porque se acompaña de perforación del intestino delgado,¹⁷ del ciego¹⁹ y se manifiesta como sangrado, obstrucción o peritonitis. Desde su ingreso, la sintomatología predominante en nuestra paciente fue un síndrome doloroso abdominal que evolucionó rápidamente a un cuadro de abdomen agudo. Al ser tratada quirúrgicamente se demostró la presencia de perforación del ciego, con hemoperitoneo y hemorragia retroperitoneal. Por lo anterior, y por la sintomatología general descrita, el caso del que informamos puede definirse como histoplasmosis gastrointestinal²⁰ en una paciente con sospecha clínica de inmunodepresión. Al respecto, es importante referir que el esposo informó que después del segundo parto (hace 4 años), la paciente requirió transfusión sanguínea y pudo haberse contagiado con el VIH ya que, posterior a su fallecimiento, él y su segundo hijo resultaron ser seropositivos al VIH. Adicionalmente, otras lesiones del sistema digestivo fueron las úlceras encontradas desde la cavidad oral hasta el colon, lo cual puede ocurrir en un 49% de los pacientes.¹⁴ De particular importancia es el hallazgo del virus *Herpes simplex* en las úlceras del epite-

lio lingual y la coexistencia de *C. albicans* e *H. capsulatum* en las úlceras gástricas ya que apoya la sospecha clínica de alteración en la respuesta inmune celular.

El diagnóstico de histoplasmosis diseminada en la paciente estudiada se fundamenta con la demostración, con métodos de diferente especificidad y sensibilidad, de levaduras libres y fagocitadas de *H. capsulatum* en casi todos los órganos estudiados como son hipófisis, tiroides, páncreas, riñones, vejiga y ovarios, cuya afección, de acuerdo a la literatura revisada, también es inusual.²¹⁻²⁴ Llama la atención que a pesar de esta afección sistémica, incluyendo a la infección de las glándulas suprarrenales, que es más frecuente,¹⁴ la sintomatología y los datos del laboratorio, a excepción de los ya señalados, no indicaron daño orgánico asociado a la infección por el hongo. Es por ello, que la histoplasmosis diseminada, que se ha incrementado en los últimos años asociada principalmente a infección por el virus de inmunodeficiencia humana y a la aparición de nuevos brotes epidémicos, casi siempre es diagnosticada en estudios de necropsia. Lo anterior hace necesario incrementar la sospecha diagnóstica ante casos clínicos que se presenten, principalmente, con síndrome infeccioso, síndrome febril, evidencia de inmunocompromiso, que procedan o hayan estado en zonas endémicas de histoplasmosis o desempeñen alguna actividad de riesgo. La histoplasmosis diseminada es una enfermedad mortal pero que diagnosticada oportunamente tiene alternativas de tratamiento. Al respecto, se recomienda la determinación rápida del antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en la orina (sensibilidad del 92% al 97%) y en la sangre (sensibilidad menor que en orina), como método diagnóstico y como seguimiento de la respuesta al tratamiento,^{1,8,25} aunque no está disponible en México. Por ello, la determinación de precipitinas y el ELISA para *H. capsulatum*^{26,27} deben considerarse como alternativa para un diagnóstico rápido, que es la piedra angular para iniciar el tratamiento.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de la Biol. Martha Ustarroz en la técnica de inmunohistoquímica, de la Biol. Irma López en la microscopía electrónica y de Verónica Rodríguez y Ma. Isabel Vega en las técnicas histológicas.

Referencias

1. Kurosaki R, Ostapchuk M. Overview of histoplasmosis. American Family Physician 2002; 66: 2247-52.
2. Morgan J, Cano M, Feiken D et al. A large outbreak of histoplasmosis among American travelers associated with a hotel in Acapulco, México. Am J Trop Med Hyg 2001; 69: 663-9.
3. Fernández C, Martínez A, Echemendia Y y cols. Sensibilidad *in vitro* de *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* frente a anfotericina B, ketoconazol, itraconazol y fluconazol. Rev Cub Med Trop 2003; 55: 76-82.
4. Taylor M, Morales A, Chávez C y cols. Actualidades inmunológicas y moleculares sobre la epidemiología de histoplasmosis en Morelos, México. Gac Med Mex 2000; 136: 5-11.
5. Kwon-chung KJ, Bennet JE. Medical Mycology. Philadelphia. Lea and Febiger Golet Ng, Gouoni BG, Moukassa D, Nkoua Mbon JB. 1992.
6. Hoffmann A. Los ácaros asociados a hongos, su papel en la naturaleza. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1998; 11: 183-6.
7. Torres J, Ribas E, Gascón J y cols. Utilidad diagnóstica de la prueba intradérmica con histoplasmina en áreas no endémicas de histoplasmosis. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 97-101.
8. Ball S. Histoplasmosis in a patient with AIDS. AIDS Read 2003; 3: 112-26.
9. Carrada T. Histoplasmosis diseminada en dos pacientes infectados con el HIV. Medicina Interna de México 2005; 21: 1-7.
10. Wheat J, Conces D, Allen S et al. Pulmonary histoplasmosis syndromes: Recognition, diagnosis, and management. Seminars in respiratory and critical care medicine 2004; 25: 129-44.
11. Reyes M, Arenas L, Pichardo P y cols. Histoplasmosis cutánea y SIDA. Gac Med Mex 2003; 139: 3.
12. Cappell MS, Manell W, Grimes MM y cols. Gastrointestinal histoplasmosis. Dig Dis Sci 1988; 33: 353-60.
13. Heneghan S, John Li, Edwin P et al. Intestinal perforation from gastrointestinal histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Surg 1993; 128: 464-6.
14. Soto A, Meza J, Garrido D. Histoplasmosis gástrica simulando una úlcera gástrica maligna. Rev Gastroenterol 2003; 23: 221-4.
15. Capliski D, Salama C, Huprikar et al. Disseminated histoplasmosis in five immunosuppressed patients: clinical, diagnostic, and therapeutic perspectives. Rev Med Microbiol 2005; 16: 1-7.
16. Pileri S, Roncador G, Ceccarelli C et al. Antigen retrieval techniques in immunohistochemistry: comparison of different methods. J Pathol 1997; 183: 116-23.
17. Sarosi G, Johnson P. Disseminated histoplasmosis in patient infected with Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis 1992; 1: S60-7.
18. Fernández C, Corral C, Martínez G y cols. Histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con SIDA. Rev Cub Med Trop 1996; 48:3: 163-6.
19. Lee JT, Dixon MR, Murrell Z et al. Colonic histoplasmosis presenting as colon cancer in the non-immunocompromized patient. Report of a case and Review of the literature. Am Surg 2004; 70: 959-63.
20. Suh K, Anekthanon T, Mariuz PR. Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS. Case report and review. Clin Infect Dis 2001; 32: 483-91.
21. Burke DG, Emancipator SN, Smith MC et al. Histoplasmosis and kidney disease in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1997; 25: 281-4.
22. Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH et al. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. Medicine (Baltimore) 1980; 59: 1-33.
23. Rubin H, Furcolow ML, Yates JL et al. The course and prognosis of histoplasmosis. Am J Med 1959; 27: 278-88.
24. Rodriguez N, Sandoval M, Alsina A et al. Genital histoplasmosis. Presentation of a clinical case. Gac Med Mex 2003; 139:9: 270-5.
25. Wheat JL, Kahler R, Tewari R. Diagnosis of disseminated by detection of histoplasma capsulatum antigen in serum and urine specimens. N Engl J Med 1986; 314: 83-8.
26. Reyes R, Bobadilla M, Martínez M et al. Relatedness analyses of patients with AIDS-associated histoplasmosis by using histoplasmin electrophoretic profiles and randomly amplified polymorphic DNA patterns. J Clin Microbiol 1999; 37: 140-8.
27. Toriello C, Reyes MR, Taylor ML. Production of fungal antigens from Local stains for the immunodiagnosis of mycoses in Mexico. Rev Invest Clin 1997; 49: 501-5.