

# Q Histoplasmosis subclínica en una cohorte de pacientes con VIH/SIDA: descripción de una serie de casos.

Campos-Loza Ariel Eduardo<sup>a</sup>, Arellano-Contreras Damián<sup>b</sup>, López-Iñiguez Alvaro<sup>c</sup>, González-Landeros Marcos<sup>d</sup>, González-Hernández Luz Alicia<sup>e</sup>, Andrade-Villanueva Jaime Federico<sup>f</sup>

## Resumen

**Contexto:** *Histoplasma capsulatum* es el principal hongo dimórfico responsable de una morbilidad y mortalidad significativa en pacientes con SIDA que viven en regiones tropicales del hemisferio occidental. Las características clínicas típicamente reflejan una enfermedad diseminada entre las que se incluye la fiebre como signo cardinal. Sin embargo, existen casos de histoplasmosis con una presentación atípica cuyas características clínicas han sido raramente caracterizadas.

**Objetivo:** Describir una serie de casos de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis subclínica (HSC) de una cohorte de pacientes con VIH/SIDA.

**Material y métodos:** Se hizo una revisión retrospectiva de los casos definitivos de histoplasmosis diagnosticados entre los años 2004 y 2011; se incluyeron aquellos casos en los que claramente su historial había excluido la presencia de fiebre en quienes se analizaron sus datos demográficos, clínicos, inmunológicos y laboratoriales pertinentes así como su historial de tratamiento antirretroviral (TAR), tratamiento antifúngico suministrado y supervivencia.

**Resultados:** Se identificaron 14 casos (hombres, 12) de HSC diagnosticados por estudio histopatológico durante el periodo de estudio que representaron el 7% de los casos definitivos de histoplasmosis. La edad de presentación fue de 29 años (RIC 24-40 años). Ningún paciente tenía un control de la infección por VIH: 7 (50%) con apego subóptimo al TAR y 7 pacientes (50%) nunca habían recibido TAR. El nivel de linfocitos T CD4<sup>+</sup> fue de 129 células/mm<sup>3</sup> (RIC 64-299). Las localizaciones anatómicas de la HSC fueron la ganglionar (12 casos, 85.7%) y cutánea (2 casos, 14.3%). La historia de pérdida de peso (9 casos, 64%) y la linfadenopatía a la exploración física fueron las características clínicas más comunes (12 casos, 86%). Ningún paciente tenía trastornos bioquímicos significativos. Todos excepto un paciente fueron tratados con itraconazol sin haberse registrado recaídas ni muertes durante el periodo de seguimiento de 203 días. Tras recibir TAR, 10/14 (71%) pacientes lograron suprimir la CV-VIH con una reconstitución inmunológica favorable de linfocitos T CD4<sup>+</sup> en 9/14 (64%) de +120 células/mm<sup>3</sup> (RIC -119 - +292).

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes mexicanos con VIH, la HSC se observó exclusivamente en pacientes con SIDA sin control de la viremia plasmática con una historia de pérdida de peso, adenopatías o dermatosis y en ausencia de anomalías bioquímicas significativas. Con un tratamiento basado en itraconazol y TAR efectivo el pronóstico de la infección por *Histoplasma capsulatum* fue favorable.

**Palabras clave:** diseminación, *Histoplasmosis*, Itraconazol, SIDA, subclínico, VIH.

a. Médico adscrito de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Médico Especialista en Medicina Interna, Infectología y Medicina de la infección por VIH.

b. Médico Pasante en Servicio Social de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Editor de la Revista Medica MD, sección: Pediatría.

c. Médico Pasante en Servicio Social de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Editor de la sección de Medicina Interna de la Revista Medica MD. Instructor de Laboratorio de Ciencias Fisiológicas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud CUCS.

d. Médico Pasante en Servicio Social de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

e. Médico Internista. Maestra en Ciencias en Inmunología. Médico Adscrito de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

f. Médico Infectólogo, Jefe de la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Profesor Investigador Titular "B" del CUCS, U de G. Investigador Nacional Nivel I del SIN. Director de la División de Disciplinas Clínicas del CUCS, U de G.

Contacto al correo electrónico: arielrash@hotmail.com

Campos-Loza AE, Arellano-Contreras D, López-Iñiguez A, González-Landeros M, González-Hernandez LA, Andrade-Villanueva JF. Histoplasmosis subclínica en una cohorte de pacientes con VIH/SIDA: descripción de una serie de casos. *Rev Med MD* 2011; 3(2):67-71.

# Subclinical Histoplasmosis in a cohort of patients with HIV/AIDS: description of a series of cases.

## Abstract

**Background:** *Histoplasma capsulatum* is the main dimorphic fungus responsible of significant morbidity and mortality on patients with AIDS living on the western hemisphere tropical regions. The clinical characteristics typically reflect a disseminated disease including fever as a cardinal sign. However, there are cases of histoplasmosis with an atypical presentation in which clinical characteristics have been rarely determined..

**Objective:** To describe a series of cases of patients diagnosed with subclinical histoplasmosis (SCH) of a cohort of patients with HIV/AIDS..

**Methods:** A Retrospective review was done in the definitive cases of histoplasmosis that were diagnosed between the years of 2004 and 2011; Cases that clearly excluded the presence of fever, were included. Their pertinent demographic, clinical, immunological, and laboratorial data, as well as their history of antiretroviral therapy (ART), antifungal treatment administrated and survival were analyzed.

**Results:** 14 cases (12, males) were identified, diagnosed with (SCH) through a histopathological study during the period of study representing 7% of the definitive cases of histoplasmosis. The age of presentation was 29 (RIC 24-40 years). No patient had control of the infection by HIV: 7 patients (50%) with suboptimum adherence to ART and 7 (50%) had never received ART. The T CD4<sup>+</sup> lymphocytes level was 129 cells/mm<sup>3</sup> (RIC 64-299). The anatomic locations of SCH were ganglionic (12 cases, 85.7%), and cutaneous (2 cases, 14.3%).The history of weight loss (9 cases, 64%) and lymphadenopathy through physical exploration were the most common clinical characteristics (12 cases, 86%). None of the patients had a significant biochemical disorder. All, except one patient, were treated with itraconazole and no relapse or deaths were registered during the period of 203 days to follow. After receiving ART, 10/14 (71%) patients managed to suppress the CV-VIH with a favorable immunological reconstitution of T CD4<sup>+</sup> lymphocytes in 9/14 (64%) of +120 cells/mm<sup>3</sup> (RIC -119 - +292).

**Conclusions:** In a cohort of mexican patients with HIV, the SCH was observed exclusively on patients with AIDS with no plasmatic viremia control, with a history of weight loss, adenopathies or dermatosis and the absence of significant biochemical abnormalities. With a treatment based on itraconazole and active ART, the prognosis of infection by *Histoplasma capsulatum* was favorable.

**Palabras clave:** dissemination, histoplasmosis, HIV, itraconazole, AIDS, subclinical.

## Introducción

La infección por *Histoplasma capsulatum* es una micosis endémica de las regiones tropicales del mundo y representa una de las principales infecciones invasivas asociada a hongos dimórficos. En México, la histoplasmosis americana ha sido reportada en el 2%-53% de las micosis sistémicas en la población general, mientras su incidencia acumulada se estima entre 0.1 a 0.29 casos por cada 100 000 habitantes, principalmente en forma de una enfermedad pulmonar autolimitada y muchas veces desapercibida. Sin embargo, la histoplasmosis asociada a SIDA es una enfermedad significativamente más frecuente y con mayor morbilidad y mortalidad relacionada a una enfermedad extrapulmonar. La densidad de incidencia de la histoplasmosis asociada a SIDA en el Hospital Civil de Guadalajara, México oscila entre 13-26 casos por cada 1000 pacientes-año (datos no publicados) y es similar a la reportada en otros países tropicales.

La presentación clínica de la histoplasmosis americana es muy variada y se caracteriza por tener fiebre en el 77-90%, por lo que representa el signo cardinal en el diagnóstico de la

histoplasmosis asociada a SIDA; la linfadenopatía se presenta en el 42-55% y las manifestaciones cutáneas en 12%-50% de los casos; los síntomas respiratorios varían en frecuencia según la presentación entre las que se incluyen la tos (35%-75%) y disnea (16%-33.4%). Los síntomas y signos gastrointestinales reportados incluyen el dolor abdominal (28.6-75%), diarrea con o sin sangre (27%-58%), hepatomegalia (32%-83%); las alteraciones neurológicas se reportan en el 15% de los casos. Estos signos y síntomas muy frecuentemente están asociados a un síndrome de sepsis de severidad variable y se han identificado en estudios analíticos aquellas características clínicas y laboratoriales predictoras de mortalidad así como su tratamiento. Sin embargo, en la práctica clínica existen pacientes en quienes el diagnóstico de histoplasmosis se hace por haber reportado signos o síntomas sutiles sin presentar fiebre u otros datos de respuesta inflamatoria sistémica. Estos casos de histoplasmosis subclínica no han sido claramente caracterizados en la literatura por lo que nosotros presentamos las características clínicas y laboratoriales de una serie de casos de histoplasmosis subclínica.

## Material y métodos

Se revisó el expediente clínico electrónico de la Unidad de VIH (U-VIH) del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde (HCGFAA) en búsqueda de los casos de histoplasmosis diagnosticados entre enero de 2004 a noviembre de 2011. Un caso definitivo de histoplasmosis subclínica (HSC) se definió como aquel paciente que fue diagnosticado a través de un estudio histopatológico o citológico que revelara la presencia de levaduras cuya morfología fuera compatible con *Histoplasma capsulatum*, o a través de cultivo micótico y cuya historia clínica y exploración física a la presentación excluyera claramente la presencia de fiebre. En los casos seleccionados se extrajo la información relacionada al sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), tiempo transcurrido entre el diagnóstico de infección por VIH y el diagnóstico de HSC, historial de apego al TAR, infecciones oportunistas asociadas a VIH/SIDA coexistentes, signos vitales y características clínicas. Los estudios laboratoriales incluyeron niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y carga de ARN viral de VIH-1 más cercanos al diagnóstico de la HSC. Un paciente con infección por VIH en control se definió como aquel con TAR y una carga viral de VIH-1 <50 copias ARN/ $\mu$ l. También se recopilaron los niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, deshidrogenasa láctica, transaminasas hepáticas y creatinina, cuyas anormalidades han sido previamente reportadas en la literatura como predictoras del diagnóstico y pronóstico de la histoplasmosis asociada a SIDA. Por último, se registró el tratamiento antimicótico y antirretroviral suministrado así como el tiempo de seguimiento médico, cambio de niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, carga viral de VIH, supervivencia y recaída de histoplasmosis posterior al diagnóstico de la HSC. Se utilizó el programa de cómputo SPSS v16 para reportar números absolutos, porcentajes, medianas y rangos intercuartilares (RIC) según fuera apropiado para la descripción estadística de las variables.

## Resultados

Se identificaron 14 casos confirmados de HSC diagnosticados en su totalidad a través de estudio histopatológico cuyas características clínicas y bioquímicas se sintetizan en la tabla 1. La mediana de edad de la totalidad de los casos identificados de HSC fue de 29 años (RIC 24-40) predominantemente en hombres (12 pacientes, 86%). Las localizaciones de la histoplasmosis fueron principalmente ganglionares en 12 pacientes (86%) y en dos pacientes (14%) la HSC se diagnosticó a través de una biopsia de piel de sujetos que reportaron la aparición de lesiones cutáneas. Seis pacientes (43%) fueron diagnosticados con HSC en el primer año posterior al diagnóstico de la infección por VIH con una mediana de 17 meses (RIC 5-133). Al momento del diagnóstico de HSC, ningún paciente tenía control de la viremia plasmática debido a un apego subóptimo o abandono del TAR (7 pacientes, 50%) o no haber recibido TAR debido a un diagnóstico simultáneo de infección por VIH e HSC (6 pacientes, 43%). Un paciente había elegido permanecer sin TAR hasta el momento del diagnóstico de la HSC a pesar de conocer su infección por VIH por más de un año. El conteo de

linfocitos T CD4<sup>+</sup> al diagnóstico de HSC fue de 129 células/mm<sup>3</sup> (RIC 74-251) y tres pacientes (21.4%) padecían una patología asociada a SIDA (1 candidiasis esofágica, 1 tuberculosis pulmonar y 1 neurotoxoplasmosis) en coexistencia a la HSC. En adición al crecimiento ganglionar y la dermatosis previamente descrita, se identificó una historia de pérdida de peso en 9 de 13 pacientes (69%) y un estado de desnutrición (IMC <18.5 Kg/m<sup>2</sup>) en 5 de 12 pacientes (42%) en quienes se registró su peso y la talla al momento del diagnóstico de la HSC. Además de la ausencia de historia de fiebre, ningún paciente presentaba otras anormalidades en los signos vitales.

Las anormalidades en la citometría hemática más comunes fueron: leucopenia (4 casos, 28.57%), anemia (1 caso, 7.14%), trombocitopenia (1 caso, 7.14%) y bicitopenia (1 caso, 7.14%), dichas anormalidades fueron clasificadas en grado I en 100% de los casos. La mediana de hemoglobina, leucocitos totales y plaquetas en la totalidad de los pacientes fueron de 13.3 g/dL (RIC 10.8-14.9), 5,080 células/mm<sup>3</sup> (RIC 2,425-6,420) y 220,000 células/mm<sup>3</sup> (RIC 189,000-271,000), respectivamente.

Se observó una deshidrogenasa láctica anormalmente elevada en 3 (30%) de 10 pacientes, siendo de grado I en los tres casos, con una mediana de 180 UI/L (RIC 142-227). De manera similar, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) se reportaron en 12 casos, siendo de 30 UI/L (RIC 23-48) y 30 UI/L (RIC 14-45), respectivamente. Finalmente, los niveles de creatinina se reportaron en 13 pacientes, de los cuales ninguno se encontraba en niveles anormales, con una mediana de 0.87 mg/dL (RIC 0.74-0.96). No se reportaron anormalidades radiológicas pulmonares de relevancia en ningún caso.

Todos los casos fueron tratados farmacológicamente de manera ambulatoria sin requerir hospitalización. El tratamiento antifúngico elegido por el médico tratante fue el itraconazol en 13 casos (93%) y sólo un paciente fue manejado con desoxicolo de anfotericina B por 2 semanas, seguido por itraconazol. En todos los casos se ofreció TAR y tras una mediana de seguimiento de 203 días, todos los pacientes habían sobrevivido sin recaída de la histoplasmosis. El cambio de los niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup> desde el diagnóstico de HSC hasta la fecha de último contacto en los 14 pacientes fue de +120 células/mm<sup>3</sup> (RIC -119 - +292); el conteo final absoluto de linfocitos T CD4<sup>+</sup> fue de 224 células/mm<sup>3</sup> (RIC 119-456). Finalmente, en 10 (71%) pacientes fue posible documentar la supresión de la viremia plasmática de VIH-1 a <50 copias ARN/ $\mu$ l tras el inicio del TAR.

## Discusión

En este estudio presentamos una serie de casos de histoplasmosis asociada a SIDA en una variante subclínica de pacientes sin control de la infección por VIH y que se caracterizaron por adenopatías, historia de pérdida de peso o dermatosis y en la que el diagnóstico se hizo a través de una biopsia ganglionar de cadena cervical y biopsia cutánea cuya eficacia diagnóstica ha sido demostrada. La presentación localizada y relativamente benigna de la actual serie de casos



Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con histoplasmosis subclínica.

	Sexo	Edad	CD4	Supresión de VIH	Apego al TAR	Localización	Pérdida de Peso	Coinfecciones	Hb	Leu	PTL	DHL	AST	ALT	Tratamiento agudo	Supervivencia 30 días
1	Hombre	40	137	No	No	Ganglionar	No	No	13.7	6330	290000	253	71	79	Itraconazol	Si
2	Mujer	47	403	No	Naive	Ganglionar	No	No	10.3	4380	82600	169	37	49	Itraconazol	Si
3	Hombre	30	178	No	Naive	Ganglionar	Si	Candidiasis esofágica	12.3	2450	234000	238	70	55	Itraconazol	Si
4	Hombre	41	209	No	No	Cutánea	No	No	13.7	6140	255700	143	23	29	Itraconazol	Si
5	Hombre	41	18	No	No	Ganglionar	Si	No	13.1	6220	195000	224	25	13	Itraconazol	Si
6	Hombre	34	100	No	Naive	Cutánea	Si	Tuberculosis	17.2	5080	220000	187	14	13	Itraconazol	Si
7	Hombre	25	427	No	Naive	Ganglionar	Si	No	-	-	-	-	18	11	Itraconazol	Si
8	Hombre	28	121	No	Naive	Ganglionar	Si	No	13.3	2880	183000	180	-	-	Itraconazol	Si
9	Hombre	25	66	No	Naive	Ganglionar	Si	No	10.9	2010	215000	131	32	31	Itraconazol	Si
10	Hombre	20	98	No	No	Ganglionar	Si	No	14.4	6590	304000	-	-	-	Anfotericina B	Si
11	Hombre	23	630	No	Naive	Ganglionar	No	No	8.67	2400	196000	181	52	24	Itraconazol	Si
12	Mujer	40	17	No	No	Ganglionar	Si	No	10.8	2260	241000	-	37	34	Itraconazol	Si
13	Hombre	26	57	No	No	Ganglionar	Si	Toxoplasmosis Cerebral	15.4	6880	181500	-	27	35	Itraconazol	Si
14	Hombre	21	265	No	No	Ganglionar	Si	No	15.5	6510	287000	141	28	16	Itraconazol	Si

Hb. Hemoglobina. Valores en gr/dl, Leu. Leucocitos. Valores en células/ $\mu$ l, PTL. Plaquetas. Valores en células/ $\mu$ l, DHL. Deshidrogenasa láctica. Valores en (Unidades Internacionales) UI/Lt, AST. Aspartato transaminasa. Valores en (Unidades Internacionales) UI/Lt, ALT. Alaninoaspartato transaminasa. Valores en (Unidades Internacionales) UI/Lt.

contrasta con la presentación previamente reportada en la literatura latinoamericana, donde la fiebre en asociación a síntomas respiratorios, hepatooesplenomegalia e infiltrados pulmonares son los signos predominantes que reflejan una forma de infección diseminada. De manera similar con lo reportado en la literatura en la que una pérdida de peso se presenta en el 62-84% de los casos, esta manifestación también se presentó en más de la mitad de nuestros pacientes.

Las anormalidades laboratoriales vistas en este reporte fueron raras y generalmente leves. Una serie de 57 casos de histoplasmosis asociada a SIDA en Brasil mostró importantes trastornos hematológicos que incluyeron la pancitopenia y un nivel de deshidrogenasa láctica 3 veces por encima de los límites superiores normales en 35% y 74% de los casos, respectivamente; esta falta de anormalidades clínicas y bioquímicas sugieren una ausencia de diseminación micótica lo que puede explicar el buen pronóstico observado durante su curso de la infección, ya que no compartían los factores relacionados a mal pronóstico y elevada mortalidad que han sido previamente reportados en la literatura y que incluyen la insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, anemia severa, trombocitopenia marcada, niveles de DHL y transaminasas hepáticas 2 veces por encima de los límites superiores normales, albúmina <3.5 gr/dL, enfermedades médicas preexistentes e historia de enfermedad por virus de herpes simple. Esta falta de diseminación puede estar relacionada a una relativamente preservada función inmunológica, reflejada por unos niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup> de 129 células/mm<sup>3</sup> que contrasta con la severa depleción linfocitaria reportada en otras series, típicamente inferiores a las 50 células/mm<sup>3</sup>. Adicionalmente, el tratamiento antirretroviral cuya efectividad en el control de la infección por VIH fue demostrada en esta serie por la significativa reconstitución inmunológica y supresión viral en al menos ¾ partes de los casos, probablemente jugó un papel crucial en el buen pronóstico observado durante el periodo de seguimiento, aun cuando los pacientes fueron tratados con itraconazol y sin anfotericina B en la mayor parte de las veces como es recomendado por las guías estadounidenses de diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis.

## Conclusiones

Los pacientes con histoplasmosis subclínica representan una mínima parte de los casos de histoplasmosis observados en nuestra región y se caracterizan por presentar pérdida de peso, muchas veces con adenopatías y dermatosis de aparición subaguda en ausencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica. Las anormalidades laboratoriales son muchas veces ausentes y por lo general de mínima severidad. En esta pequeña serie de casos, el pronóstico de los pacientes tratados con itraconazol y tratamiento antirretroviral fue favorable.

## Referencias bibliográficas

- Couppie P, Aznar C, Carme B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:443-9.
- Nacher M, Adenis A, Adriouch L, et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:239-40.
- Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:421-5.
- Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses* 2008;51:136-40.
- Casotti JA, Motta TQ, Ferreira Jr CU, Cerutti Jr C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). *Braz J Infect Dis* 2006;10:327-30.
- Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000;30:877-81.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;45:807-25.
- Ramos CG, Goldani LZ. Biopsy of peripheral lymph nodes: a useful tool to diagnose opportunistic diseases in HIV-infected patients. *Trop Doct* 2011;41:26-7.
- Cunha VS, Zampese MS, Aquino VR, Cestari TF, Goldani LZ. Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: particular aspects in a Latin-American population. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:250-5.
- Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis* 2001;32:1215-20.
- Couppie P, Sobesky M, Aznar C, et al. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis* 2004;38:134-8.
- de Francesco Daher E, de Sousa Barros FA, da Silva Junior GB, et al. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:600-3.