

# Histoplasmosis diseminada aguda en un paciente con infección VIH

## Acute disseminated histoplasmosis in a patient with HIV infection

Mabel Leiva<sup>1</sup>, Elisa Cubilla<sup>1</sup>, Antonio Guzmán<sup>1</sup>, Gloria Mendoza<sup>1</sup>, Gustavo Aguilar F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio y postgrado de dermatología. Hospital Central del Instituto de Previsión Social y Universidad Católica de Asunción.

<sup>2</sup> Microbiólogo. Hospital Central del Instituto Paraguayo de Previsión Social.

Fecha de aceptación: junio 2011

### RESUMEN

La histoplasmosis es una micosis sistémica de distribución mundial que se origina por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, var. *Capsulatum*. Existe otra variedad en Africa que es el *H. duboisii*. Las formas clínicas más frecuentes son la pulmonar y la diseminada. Es frecuente en pacientes con SIDA, en los cuales se manifiesta con una variedad de lesiones cutáneas o mucosas, y síntomas generales. En la piel hay erupciones pustulosas, papulares, moluscoides, rosaceiformes, placas psoriasiformes o vegetantes, y eritema nodoso o polimorfo.

Presentamos el caso de un varón portador del SIDA de 49 años de edad, con antecedentes de diarrea, fiebre y, en piel: lesiones diseminadas e histoplasmosis, constituidas por pápulas, nódulos y placas eritematovioláceas, de 30 días de evolución. Fue tratado satisfactoriamente con anfotericina B 1 mg/kg por 1 mes y, posteriormente, con itraconazol.

**PALABRAS CLAVE:** *histoplasmosis diseminada aguda, VIH, lesiones moluscoides, anfotericina B.*

### ABSTRACT

Histoplasmosis is a worldwide systemic fungal infection, caused by a dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, and in Africa, by *H. duboisii*. The most frequent clinical forms are pulmonary and disseminated, the latter is common in patients with AIDS, affecting cutaneous or mucous membranes with pustules, papules, molluscoid, psoriasiform or vegetating plaques, and erythema nodosum or multiform-like plaques.

We report a 49 year old male patient with AIDS with a 30 day history of diarrhea, fever and disseminated papules, nodules and erythematous lesions. Diagnosis of disseminated histoplasmosis was done by serology and culture, and he was treated with amphotericin B, 1 mg/kg for 1 month, with a good response. Later on he was treated with itraconazole for several months, and after 18 months he is in complete remission.

**KEYWORDS:** *Acute disseminated histoplasmosis, HIV, trauma, molluscan, amphotericin B.*

### Introducción

La histoplasmosis es una enfermedad sistémica ocasionada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum* (americana), o bien por la variedad *duboisii* (africana). Se aísla de los suelos enriquecidos con altas cantidades de nitrógeno y fósforo, debido al guano de aves y murciélagos.<sup>1,2</sup>

La histoplasmosis se clasifica en: 1) pulmonar, aguda y crónica, y 2) diseminada, aguda, subaguda, y crónica.<sup>2</sup> La enfermedad ocurre por exposición a pequeños números

de conidios y suele ser asintomática. Sin embargo, cuando ocurre una exposición a un gran número de conidios en presencia de alguna inmunosupresión, como el SIDA, linfomas, trasplante renal, y otras deficiencias inmunes, se puede presentar la enfermedad pulmonar, o bien la reactivación de un foco primario que origina la enfermedad diseminada.<sup>1,2,3,4</sup> En piel no hay manifestaciones específicas.<sup>1,5</sup>

Presentamos el caso de un paciente infectado por VIH, portador de histoplasmosis.

### CORRESPONDENCIA

Elisa Cubilla ■ elcubill@hotmail.com; angufa1954@hotmail.com.

Servicio de Dermatología. Hospital Central Instituto de Previsión Social (HCIPS).

25 de mayo 1344, entre Curupayty y Paí Pérez, Distrito San Roque, Asunción, Paraguay.

Telefonos: (595-21)225-315; (595-21)206-287; (595-21)206-369. Fax: (595-21)208-587.

### Caso clínico

Paciente masculino de 49 años de edad, casado, empleado de una cooperativa, natural y residente de Coronel Oviedo (área urbana del interior de Paraguay).

*Motivo de consulta:* dermatosis polimorfa y diseminada.

*Antecedentes de importancia:* heterosexual, no diabético, no asmático, no alérgico, portador de gastritis crónica (*Helicobacter pylori*), ex tabaquista hasta hace siete años, con amigdalectomía, y herpes zoster desde hace dos años. Diarrea y fiebre de 30 días de evolución.

*Examen dermatológico:* dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades tanto superiores como inferiores, constituida por pápulas, nódulos y placas eritematovioláceas, con centro necrótico de aspecto varioliforme y purpúrico, de 30 días de evolución (fotografía 1).

Los exámenes complementarios revelaron los siguientes resultados de importancia:

- Hb: 11gr/dl.
- Leucocitos: 3300
- N: 96%
- L: 3%
- Perfil renal: normal
- GOT: 489 U/L
- GPT: 89 U/L
- GGT: 406 U/L
- DHL: 9699 U/L
- FA: 1231 U/L
- VSG: 63 primera hora
- Exámen general de orina: 18-20 leucocitos/campo, bacterias: ++.
- Coproparasitológico: se observan formas vacuoladas de *Blastocystis hominis* y quistes de *Giardia lamblia*.
- La serología para VIH por el método de ELISA resultó positiva y, posteriormente, se confirmó con el Western Blot. Su recuento de linfocitos CD4 fue de 2 cel/mm<sup>3</sup> y la carga viral fue de 757.020 copias/ml. Serología para CMV IgG: positivo, 102,9 U/ML.
- Se envía muestra de esputo para búsqueda de BAAR, que fue negativo. En el frotis y los cultivos para gérmenes comunes se aisló *Acinetobacter baumannii*, sensible a minociclina y colistina. En el examen micológico directo y el cultivo en Sabouraud-Mycosel se aislaron colonias de *Histoplasma capsulatum*.<sup>2</sup>

En nuestro servicio, antes de dar cualquier medicación, se tomó biopsia con sacabocados núm. 3. A la anatomía patológica se describió: epidermis con leve acantosis de las crestas interpapilares e hiperqueratosis. En dermis papilar, reticular superficial, y reticular media, infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, histiocitos, ma-



Fotografía 1. Histoplasmosis: pápulas, nódulos y placas eritematovioláceas.

crófagos, neutrófilos, y extensas áreas de necrobiosis. A la tinción de hematoxilina y eosina se observan macrófagos que en su interior contienen estructuras intracitoplasmáticas de 4 a 5  $\mu$  con núcleos hiper cromáticos, halo claro, y una pseudocápsula bien definida, compatibles con elementos fúngicos en relación con *Histoplasma* (fotografías 2 y 3).

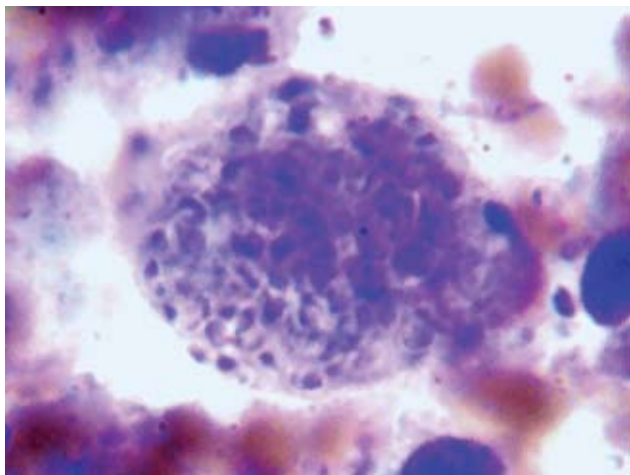
En los estudios imagenológicos (TAC de tórax) se encontró una imagen opaca, no homogénea por nivel hidro aéreo en su interior de 3 x 4 cm, ubicada aproximadamente en el nivel de la región paravertebral del lóbulo inferior izquierdo, y acompañada de pequeños nódulos (fotografías 4 y 5).

En el presente caso, debido a las lesiones cutáneas, al compromiso pulmonar, a la asociación con el SIDA, y a los estudios de laboratorio, se realizó el diagnóstico de histoplasmosis diseminada aguda. Por consiguiente, se decidió iniciar con anfotericina B convencional a 1 mg/kg/día vía endovenosa por 30 días y, posteriormente, se rotó a itraconazol 600 mg/día por 3 días, y se continuó con 400 mg/día.

El servicio de infectología inició terapia HAART (TARGA) tres semanas después de su internamiento, y dos semanas después de la medicación antimicótica. Los parámetros que se tuvieron en cuenta para el inicio del tratamiento antirretroviral fueron: un conteo de linfocitos CD4 menor a 350 cel/ml y una carga viral mayor a 1000 copias/ml, que el paciente cumplió íntegramente. Padecía anemia de grado leve (el AZT produce como efecto adverso anemia

y neutropenia El caso se trató con D4T (Estavudina) 50 mg c/24hs; 3TC (Lamivudina) 150 mg c/12hs y NVP (Nevirapina) 200 mg c/12hs. A los 2 meses se rotó del D4T a AZT (Zidovudina) 300 mg c/12hs, y continuó con 3TC (Lamivudina) 150 mg c/12hs, y NVP (Nevirapina) 200 mg c/12hs.

La evolución dermatológica fue favorable, con notable mejoría clínica, y en sus lesiones cutáneas presentaba hiperpigmentación residual a los 30 días de la terapia antifúngica (fotografía 6). Dos meses posteriores al alta, y al acudir a un nuevo control, no presenta nuevas lesiones activas en piel. Después de 18 meses de haber finalizado el tratamiento no presenta recidiva alguna.



Fotografía 2. Cultivo de *Histoplasma capsulatum*.



Fotografía 3. Frotis con levaduras pequeñas intracelulares (Giemsa 100x).



Fotografía 4. Cavity de pared gruesa en segmento anterobasal izquierdo, de 3 mm de diámetro, con claridad en su interior, contorno regular y límite neto. Infiltrado tipo vidrio esmerilado parahiliar izquierdo.



Fotografía 5. Imagen de aspecto nodular en segmento posterobasal izquierdo, de 2 mm de diámetro, con claridad central, sin nivel. Pared interna gruesa, de contorno regular y límite neto.

## Discusión

La histoplasmosis es una micosis sistémica granulomatosa que afecta: piel, mucosas, pulmones, sistema fagocítico mononuclear (bazo, hígado, glándulas suprarrenales, ganglios, y médula ósea) y, en su forma severa, al sistema nervioso central.<sup>1,5</sup>

La histoplasmosis americana es originada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*, y la forma africana de la enfermedad la produce el hongo *Histoplasma capsulatum* variedad *duboisii*. Este patógeno vive en climas tropicales y subtropicales, siendo su hábitat natural los suelos con alto contenido de nitrógeno y fósforo; también puede estar presente en el guano de pollos, murciélagos y otras aves, así como en alimentos balanceados y fortificados para el ganado.<sup>1,2</sup>

En Argentina y Paraguay constituye la micosis endémica más frecuente en individuos con SIDA, en quienes la enfermedad se presenta en 95% de los casos, bajo su forma diseminada aguda.<sup>6</sup> La infección inicia con la inhalación de esporas del hongo. El período de incubación es de 5 a 18 días. Posteriormente, pueden desarrollarse las formas: pulmonar aguda o crónica, y la diseminada aguda, subaguda o crónica, según el estado inmunitario del huésped.<sup>1</sup>

Luego de la exposición al agente, inician los síntomas, originándose una primoinfección respiratoria, con fiebre intermitente, cefalea y dolores musculares que semejan una gripe. Suele presentarse neumonía atípica, de sintomatología más marcada en la fase moderada. En la fase grave, asemeja una tuberculosis, con tos severa, expectoración abundante, y fiebre alta.

La mayor parte de las personas inmunocompetentes cursan la enfermedad de manera asintomática, debido a que la infección es controlada por el sistema inmunológico. Se ha descrito que algunas levaduras intracelulares persisten en células permisivas, debido a que el control del sistema inmune es fungistático más que fungicida. Con base en lo anterior, se origina una infección latente, la cual puede reactivarse cuando el sistema inmune se ve comprometido (edad avanzada, utilización de inmunosupresores, SIDA, y enfermedades crónicas, como cáncer e incluso alcoholismo crónico). Por esta razón, en la histoplasmosis puede haber una reactivación endógena que inicia nuevamente la enfermedad en su forma diseminada.<sup>4</sup>

En la forma diseminada, la infección compromete otros órganos, como pulmones, bazo, hígado, glándulas suprarrenales, sistema linfático, médula ósea y sistema nervioso central.<sup>1,5</sup> El paciente cuyo caso se presenta aquí manifestó una sintomatología compatible con la for-



Fotografía 6. Mejoría a los 30 días de tratamiento.

ma diseminada aguda y con lesiones papulares de tipo varioliforme. Además, presentaba afección pulmonar, evidenciada por la TAC.

La forma diseminada es más común en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en enfermos de SIDA, con conteos de CD4 menores a 200 cel/mm<sup>3</sup>, donde se observan lesiones cutáneas (5-25%) o mucosas, así como síntomas generales, tales como fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, e incluso meningitis y endocarditis.<sup>1,2,5</sup> Para algunos autores, la histoplasmosis es la tercera micosis, en frecuencia, en pacientes con SIDA.<sup>1,2,5</sup>

El diagnóstico se realiza por medio de métodos diversos: cultivo de tejidos, ganglios linfáticos, y médula ósea, así como de secreciones respiratorias y sangre periférica. La biopsia de piel es un procedimiento rutinario y obligatorio. Otros estudios importantes son las pruebas serológicas para determinar anticuerpos contra esta levadura, la detección de sus antígenos, y pruebas de hipersensibilidad tardía.<sup>2,4</sup>

Las pruebas serológicas son positivas en 90% de los casos, a partir de la cuarta semana después del contacto, y la presencia de anticuerpos puede perdurar durante algunos años, por lo que muchas veces es difícil diferenciar si la infección es reciente o tardía. Existen dos tipos de pruebas serológicas: la inmunodifusión con antígenos M y H, y la fijación del complemento.<sup>4</sup> Los antígenos se pueden determinar en sangre, secreciones pulmonares, líquido alveolar, cerebrospinal, y en orina, donde suele alcanzar mayor sensibilidad. Este método se utiliza para evaluar la efectividad del tratamiento.<sup>2,4</sup>

Para evaluar hipersensibilidad tardía, se utiliza histoplasmina, con la que se mide la respuesta inmunitaria de

tipo celular. Una respuesta positiva indica infección presente o pasada, y su negatividad indica anergia. La respuesta positiva permanece de por vida en el individuo. La prueba puede tener utilidad en el pronóstico. Suele haber reacción cruzada con la blastomicosis y la coccidiodiomicosis. Hay positividad en 50-80% de personas residentes en áreas endémicas, y es negativa en la enfermedad diseminada. Por estas razones, en la práctica tiene poco valor diagnóstico. Existe una variedad del antígeno, la histolisina, mucho más sensible y tal vez más útil.<sup>4</sup>

De las pruebas moleculares, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también es de mucha ayuda para las investigaciones clínicas.<sup>4</sup>

Varios artículos citan niveles elevados de deshidrogenasa láctica. Existe una relación inversa entre los niveles de DHL sérica y los recuentos de linfocitos CD4. Si bien no se utiliza como diagnóstico, es un marcador sugestivo de histoplasmosis dentro del contexto clínico del paciente.<sup>5,7,8</sup>

Es interesante conferir que algunos pacientes con SIDA pueden presentar el síndrome inflamatorio de restitución inmune (SIRI), que se define como una reacción inflamatoria que ocurre cuando el sistema inmunológico de una persona mejora al iniciar la terapia anti-VIH y experimenta una elevación del conteo de linfocitos CD4+9. El SIRI puede presentarse cuando el paciente: *a)* ha sido tratado previamente por una infección oportunista que ya se había curado antes de recibir tratamiento antirretroviral; *b)* inicia la terapia antirretroviral y se hace manifiesta una infección oportunista subclínica; *c)* está bajo tratamiento para una infección oportunista y se agrava al iniciar la terapia antirretroviral.<sup>9</sup>

A partir de la recepción de la terapia antirretroviral y de la supresión del virus VIH se restablece la repuesta inmune a algunos patógenos. No obstante, al inicio hay, paradójicamente, un aparente deterioro clínico<sup>10</sup> que aparece de 2 a 12 semanas, o incluso hasta un año después del inicio de dicha terapia, y su duración puede extenderse semanas o meses. Los microorganismos implicados en las afecciones sistémicas relacionadas con el SIRI son: *Micobacterium avium*, *M. tuberculosis*, *Citomegalovirus*, *Cryptococcus neoformans*, e *Histoplasma capsulatum*.<sup>9</sup> El tratamiento del SIRI consiste en continuar la terapia antirretroviral y tratar las infecciones oportunistas. Dentro de las micosis profundas, la histoplasmosis suele presentarse con formas menos agresivas y con una respuesta instantánea a los antimicóticos clásicos. El caso que nosotros presentamos aquí no fue considerado un SIRI, ya que el cuadro de histoplasmosis apareció antes de la terapia antirretroviral

y, al haber iniciado dicho tratamiento junto con la terapia antimicótica, se presentó una mejoría clínica notable del paciente.

## Conclusión

Exponemos este caso de SIDA por la patología infecciosa concomitante que presentaba.

Además demostramos que, dentro del contexto clínico del paciente, los niveles elevados de DHL y la relación inversa con recuento de linfocitos CD4 nos orientaron a pensar en histoplasmosis en paciente con SIDA. Estos son valores fáciles de obtener y que pueden ser útiles en la práctica diaria.

En nuestro país, Paraguay, que está inserto en la franja subtropical, existe un síndrome infeccioso de tipo varioliforme que incluye: histoplasmosis, paracoccidiodiomicosis y criptococosis, mismo que debemos identificar de manera clínica y con el apoyo de estudios de laboratorio. Lo anterior, con el fin de facilitar el diagnóstico definitivo y oportuno, y brindar el tratamiento temprano para estas micosis profundas, tanto si se presenten aisladamente o asociadas al SIDA.

## REFERENCIAS

1. Arenas R. *Histoplasmosis. Atlas Diagnóstico y Tratamiento*. 4ª Ed, México, McGraw-Hill, 2009: 190-198.
2. Acuña S, Sehtman A, Donatti L, et al. "Histoplasmosis Diseminada Crónica". *Act Terap Dermatol* 2008; 31(1): 38-42.
3. Ramdial PK, Mosam A, Dlova NC, Satar NB, Aboobaker J, Singh SM. "Disseminated Cutaneous H with human immunodeficiency virus". *J Cutan Pathol* 2002; 29: 215-225.
4. Sánchez Alemán MA. "Histoplasmosis, la micosis del viajero". *Enf Inf Microbiol* 2009; 28(3): 111-116.
5. Peching G, Kuno Kawa Z, Galarza C. "Histoplasmosis Diseminada Aguda: Enfoque de manifestaciones Cutáneas". *Folia Dermatol (Perú)* 2004; 15(3): 172-175.
6. Pietrobon D, Negro L, Kiltein J, Galindez J, Greca A, Battagliotti C. "Histoplasmosis diseminada y SIDA en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento". *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2004; 22(3): 156-159.
7. Luther JM, Lakey DL, Larson RS, Kallian Pur Ar, Dagata E, Cousar JB, et al. "Utility of bone marrow biopsies for rapid diagnosis of febrile illnesses in patients with human immunodeficiency virus infection". *South med J* 2000; 93(7): 692-697.
8. Díaz García M, León Mora C, Waleska M, Hernández D. "Histoplasmosis Diseminada Progresiva y Tuberculosis en pacientes con Sida". *Medicina Intema* 2004; 20(4): 187-210.
9. Fernandez-Martinez RF, Arenas R. "Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Una revisión para entenderlo." *Med Cutan Iber Lat Am* 2008; 36(3): 113-119.
10. Fernández Bussy R, Gatti CF, Porta Guardia C. "Infecciones de transmisión sexual y SIDA: Síndrome de restauración autoinmune". En: Fernández Bussy R, *Fundamentos en Dermatología clínica*. 1ª Ed, Buenos Aires, Journal, 2011: 182.