

## Histoplasmosis diseminada en un paciente con lupus eritematoso sistémico

Cynthia Mustieles,\* Rocío Ramírez,\* Haiko Nellen,\*\* Brigitte Tejeda\*

### RESUMEN

Las infecciones ocasionadas por microorganismos oportunistas son frecuentes en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En algunos pacientes es difícil distinguir entre el proceso infeccioso y la gravedad del lupus eritematoso sistémico porque ambos pueden manifestar síntomas similares. Se informa el caso de una mujer con fiebre que evolucionó a: anemia hemolítica, linfopenia, poliartritis, serositis, anticuerpos antinucleares y anti-DNA positivos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que recibió tratamiento con esteroides y diagnóstico posterior de histoplasmosis diseminada. La fiebre, el cuadro clínico atípico y reacción insuficiente a la terapia inmunosupresora deben poner en alerta al médico sobre una posible infección en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

**Palabras clave:** histoplasmosis, lupus eritematoso sistémico.

### ABSTRACT

Opportunistic infection is common in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). In some patients, it is difficult to distinguish between the effect of infection and exacerbation of SLE because both can produce similar symptoms. We present a case of a woman with fever who developed hemolytic anemia, lymphopenia, pleural and pericardial effusion, serum antinuclear antibodies and anti-DNA antibodies. She was diagnosed with SLE and received corticosteroids. After this, she developed disseminated histoplasmosis. Clinicians should be alert to the possibility of opportunistic infection in patients with SLE in cases characterized by fever, atypical clinical patterns, or poor response to immunosuppressive therapy.

**Key words:** histoplasmosis, systemic lupus erythematosus.

**M**ujer de 52 años de edad, sin antecedentes personales (de la enfermedad o heredables) de importancia. Padecimiento de tres meses de evolución, con manifestación de fiebre persistente de predominio nocturno hasta de 39.5 °C; daño general al estado de salud, pérdida de peso de 13 kg, mialgias y artralgias generalizadas. Recibió tratamiento inicial con antiinflamatorios no esteroides y antibióticos. Requirió transfusión sanguínea por anemia de 8 g/dL. La exploración física reveló una paciente consciente y orientada, con temperatura de 39°C, palidez generalizada, hepatomegalia de 3x3x3

cm y esplenomegalia, artritis y artralgias generalizadas. Los exámenes de laboratorio determinaron anemia de 7.7 mg/dL, linfopenia de 600 e incremento de DHL (1226). Parámetros normales de la glucosa, la urea y la creatinina y Coombs directo positivo. Las pruebas serológicas para citomegalovirus, toxoplasma y rubéola tuvieron resultados positivos sólo para IgG; el ELISA contra el virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C fueron negativos y las pruebas de función tiroidea se reportaron normales. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena y los anticuerpos antinucleares se reportaron positivos. La radiografía de tórax demostró neumopatía crónica y cardiomegalia global. El ultrasonido abdominal y la tomografía axial computada corroboraron hepatomegalia y esplenomegalia. La panendoscopia y el ecocardiograma fueron normales.

Se estableció el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y se inició tratamiento con corticoesteroides intravenosos durante 15 días. Por la persistencia de los síntomas se realizó laparotomía exploradora protocolizada que informó hepatoesplenomegalia,

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Jefe del Departamento Clínico de Medicina Interna. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

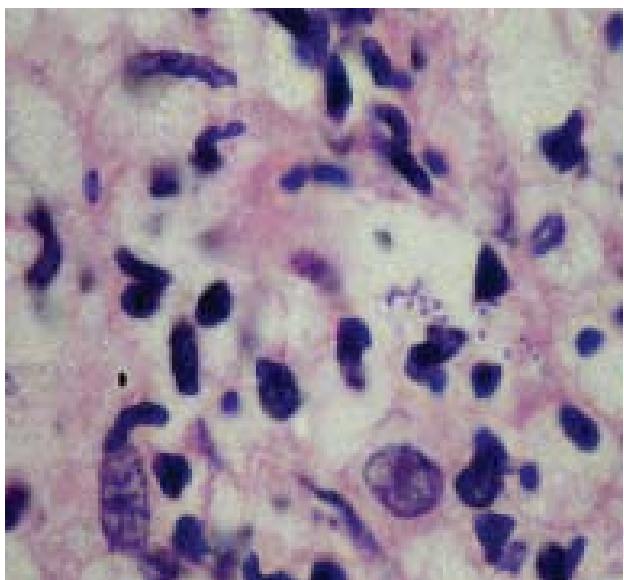
Correspondencia: Dr. Haiko Nellen. Departamento clínico de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06725, 4º piso, México, DF. Tel: 5627-6900 ext. 21909. E-mail: haiko.nellen@imss.gob.mx  
Recibido: junio, 2005. Aceptado: agosto, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

afectación en los ganglios mesentéricos; la biopsia se envió al laboratorio de patología.

Treinta y seis horas después de la cirugía, la paciente inició con incremento del trabajo respiratorio y taquicardia, con datos compatibles con edema agudo pulmonar; la radiografía del tórax mostró neumonía de focos múltiples. Se inició el tratamiento con vasodilatadores, diuréticos, heparina de bajo peso molecular y antimicrobianos, con mejoría parcial del cuadro clínico. Se realizó nuevo ecocardiograma que demostró derrame pericárdico de aproximadamente 170 cc, sin alteración sistólica o diastólica.

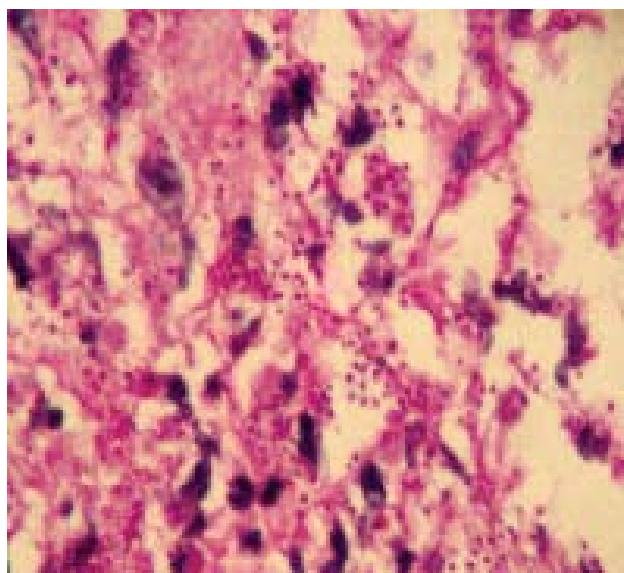
En el reporte histopatológico se observó la coexistencia de *Histoplasma capsulatum* en los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo (figuras 1 y 2). Se inició el tratamiento con anfotericina B, a dosis de 0.5 mg/kg/d durante cinco días. De igual manera, la paciente tuvo dificultad respiratoria que ameritó intubación orotraqueal, con paro cardiorrespiratorio irreversible y maniobras de reanimación cardiopulmonar.



**Figura 1.** Corte histológico del ganglio linfático con granulomas y estructuras ovoides de 2 a 4  $\mu$  con halo periférico.

## DISCUSIÓN

En 1950, las infecciones se consideraron causa importante de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico; en la actualidad muestran cifras del 21 al



**Figura 2.** Corte histológico del ganglio linfático con proliferación de estructuras ovoides de 2 a 4  $\mu$  en el citoplasma de los macrófagos o fuera de éste, positivo con la tinción de PAS (40x).

50% de incidencia.<sup>1</sup> Los pacientes con lupus eritematoso sistémico manifiestan numerosas alteraciones celulares y humorales que se expresan de manera heterogénea y contribuyen de forma variable a la susceptibilidad de agentes infecciosos. El uso de corticoesteroides y otros inmunosupresores es, en parte, responsable del alto índice de infecciones en estos pacientes.<sup>2</sup>

Los fármacos inmunosupresores se consideran el tratamiento primordial del lupus eritematoso sistémico; sin embargo, no están exentos de efectos adversos. Se deben considerar los procesos infecciosos,<sup>3</sup> como las principales causas de ingresos hospitalarios y quizás la principal causa de muerte en pacientes con esta enfermedad.<sup>4</sup>

Se han descrito defectos inmunológicos independientes del uso de fármacos inmunosupresores, como: en la fagocitosis por los macrófagos, disminución en función y número de neutrófilos, disminución de la producción de citocinas, anormalidades en el complemento y asplenia funcional.<sup>2,5</sup> Se considera que los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden tener defectos intrínsecos en la respuesta inmunológica innata y adaptativa contra los microorganismos.<sup>5</sup>

Staples y col. investigaron el efecto dosis-dependiente de los glucocorticoides para el padecimiento de infecciones. La tasa de infección fue dos a cuatro veces mayor

en pacientes que recibieron 20 a 50 mg de prednisona, respectivamente; comparados con pacientes que no la recibieron. Las dosis máximas y acumuladas de glucocorticoesteroides son importantes para incrementar el riesgo de las infecciones.<sup>3</sup>

En un estudio retrospectivo de 87 pacientes con lupus eritematoso sistémico se determinaron los factores de riesgo para el padecimiento de infecciones. Cincuenta y siete de estos casos manifestaron procesos infecciosos. El análisis multivariado demostró que los esteroides intravenosos e inmunosupresores, son factores de riesgo independientes (en la muerte) después de 10 años de evolución del lupus eritematoso.<sup>6</sup>

Los pacientes con esta enfermedad son susceptibles a infecciones bacterianas, virales y microorganismos oportunistas. Las infecciones ocasionadas por estos últimos son comunes e incluyen: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides* y *Pneumocystis carinii*;<sup>7</sup> sin embargo, hay pocos reportes de histoplasmosis diseminada en los casos de lupus eritematoso sistémico.<sup>8</sup>

La histoplasmosis diseminada es una manifestación poco frecuente de la enfermedad; por lo general, afecta individuos inmunocomprometidos.<sup>9</sup> Debido a que la inmunidad celular puede alterarse en los casos de lupus eritematoso sistémico, las deficiencias en el sistema inmunológico tienen función importante en la predisposición de estos pacientes a las infecciones oportunistas.<sup>8,10</sup>

En un estudio de 58 pacientes con *Histoplasma capsulatum*, 63% recibieron fármacos citotóxicos y 57% esteroides. La infección diseminada ocurrió en 88% de los pacientes, con afectación principal en los pulmones y el sistema reticuloendotelial.<sup>11</sup>

## CONCLUSIONES

Se presentó el caso de una mujer sin antecedentes de importancia con: fiebre, complicación general del estado de salud, poliartritis, derrame pericárdico, anemia hemolítica, linfopenia, anticuerpos antinucleares y anti-DNA positivos, con criterios diagnósticos para lupus eritematoso sistémico, por lo que se inició tratamiento con glucocorticoídes intravenosos sin mejoría de los síntomas, persistencia de hemólisis y fiebre que ameritó laparatomía exploradora protocolizada en la cual se

demostró la coexistencia de *Histoplasma capsulatum* y se inició tratamiento con anfotericina B.

Con base en lo anterior se concluye que el cuadro clínico de algunos procesos infecciosos es difícil de distinguir de los síntomas del lupus eritematoso sistémico.

Uno de los principales problemas en pacientes con fiebre y lupus eritematoso sistémico es distinguir si ésta es causada por la actividad de la enfermedad o por el proceso infeccioso; sin embargo, se debe tener en cuenta que ambas afecciones pueden coexistir.

Las infecciones ocasionadas por microorganismos oportunistas deben considerarse complicaciones importantes en el lupus eritematoso sistémico, ya que son síntomas difíciles de reconocer en pacientes con actividad de la enfermedad. Se debe tener principal atención en pacientes con afección tisular inexplicable, manifestaciones atípicas o pobre reacción al tratamiento inmunosupresor.

## REFERENCIAS

1. Staples PJ, Gerdin DN, Decker JL, Gordon RS. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974;17:1-10.
2. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-36.
3. Gescuk BD, Davis JC. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 2002;4:515-21.
4. Bouza E, García-Lechuz J, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infec Dis Clin North Am* 2001;15:1-28.
5. Kang I, Hwan Park S. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opinion in Rheumatol* 2003; 15:528-34.
6. Noel V, Loholary O, Casassus P, Cohen P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1141-4.
7. Sieving RR, Kauffman CA, Watanakunakorn C. Deep fungal infection in systemic lupus erythematosus- three cases reported, literature reviewed. *J Rheumatol* 1975; 2: 61-72.
8. Hansen KE, St Clair EW. Disseminated histoplasmosis in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:193-99.
9. Caplivski D, Salama C, Huprikar S, Bottone E. Disseminated histoplasmosis in five immunosuppressed patients: clinical, diagnostic, and therapeutic perspectives. *Rev Med Microbiology* 2005;16:1-7.
10. Lionakis M, Kontoyiannis D. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362:1828-38.
11. Kauffman CA, Israel KS, Smith JW, White AC, et. al. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J Med* 1978; 64:923-32.