

5

EL CASO DE INFECCIOSAS

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN PACIENTES CON EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA: Reporte de casos y revisión del tema +

• Amanda Maestre, M.D.

RESUMEN

Se presentan los datos clínicos y de laboratorio de 11 pacientes positivos para V.I.H., en los cuales se comprobó infección por *Histoplasma capsulatum*. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las de tipo inespecífico como adenomegalias, fiebre, pérdida de peso y lesiones de la piel; por ello, el laboratorio desempeña un papel importante al establecer el diagnóstico de la entidad.

Todos los pacientes cursaron con una forma diseminada de la micosis; es por esto que el médico debe estar alerta ante la presencia de un cuadro clínico inespecífico en el paciente V.I.H. positivo.

Palabras clave: Histoplasmosis Diseminada, SIDA.

SUMMARY

The clinical and laboratory aspects of 11 H.I.V. patients with *Histoplasma capsulatum* are the subject of this report. Non specific manifestations such as enlarged lymph nodes, fever, weight loss and skin lesions were the commonest; the laboratory played a main role in establishing the diagnosis.

The physician should be aware of the presence of non-specific signs and symptoms of histoplasmosis in a H.I.V. patient; because all patients have a disseminated form of the mycosis.

Key words: Disseminated Histoplasmosis, AIDS

+ Trabajo realizado como parte del curso de Micología Médica, C.I.B., Octubre de 1992. Con la asesoría de las Doctoras Lilliana Franco y Angela Restrepo.

* Residente del programa de Microbiología y Parasitología. Universidad Pontificia Bolivariana.

Separatas: Apartado Aéreo 7378, Medellín - Colombia S.A.

INTRODUCCION

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (S.I.D.A.), se ha caracterizado por un espectro de infecciones oportunistas causadas por virus, bacterias, parásitos y hongos.

En 1985 el Centro de Enfermedades Comunicables de los Estados Unidos CDC, amplió la definición de caso de SIDA para incluir la histoplasmosis diseminada como enfermedad marcadora de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (V.I.H.) (1).

La histoplasmosis es adquirida por la inhalación de las formas infectantes del hongo (conidias, fragmentos de micelio) (3); en el 90% de los casos se produce una infección subclínica autolimitada (2); sin embargo, pueden persistir en forma latente algunas levaduras viables, las que, al presentarse un evento inmunosupresor que comprometa la respuesta celular del huésped, estarán en capacidad de invadir los tejidos y diseminarse (3).

En los últimos años se han publicado numerosos informes sobre histoplasmosis en pacientes positivos para el V.I.H.

Colombia se encuentra incluida dentro del área endémica para esta micosis, área constituida por el Este de los Estados Unidos y la mayor parte de América Latina (2). Ello hace pensar que los pacientes con infección por VIH que han tenido contacto con *H. Capsulatum*, están en riesgo de desarrollar una afección diseminada de vía endógena.

Con el fin de definir el espectro de presentación clínica de la entidad entre nosotros y de determinar la efectividad de los métodos de diagnóstico, se analizaron los hallazgos clínicos y de laboratorio de once pacientes con histoplasmosis diseminada y S.I.D.A., obser-

vados en la Corporación para Investigaciones Biológicas (C.I.B.).

PACIENTES Y METODOS

Se revisaron las historias clínicas de once pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada que fueron diagnosticados en Noviembre de 1985 y Octubre de 1992.

Para el diagnóstico micológico se tomaron exámenes directos y cultivos de muestras clínicas tales como líquido cefalorraquídeo, orina, esputo, exudados de lesiones en piel y hemocultivos. Los exámenes directos fueron realizados con KOH y tinción de Wright, mientras que los cultivos se hicieron en agar Sabouraud - Glucosa y Sabouraud - Glucosa modificado con antibióticos y actidiona.

Las colonias obtenidas después de incubación a 23°C (3C), fueron observadas al microscopio con el fin de detectar las estructuras morfológicas características del *Histoplasma capsulatum* (2).

Los sueros provenientes de todos los pacientes, así como las muestras de líquido cefalorraquídeo disponibles, fueron analizadas con el fin de detectar anticuerpos contra *H. Capsulatum* por medio de la fijación de complemento y de la inmunodifusión en gel de agar, de acuerdo con técnicas previamente estandarizadas (4).

RESULTADOS

Los once pacientes eran hombres con edades comprendidas entre los 23 y 59 años, con un promedio de edad de 34 años.

El diagnóstico de S.I.D.A. había sido establecido con anterioridad al desarrollo de histoplasmosis diseminada en nueve pacientes, mientras que en dos

pacientes el diagnóstico de S.I.D.A. fue posterior a este evento.

Las manifestaciones clínicas encontradas en los pacientes al momento del diagnóstico fueron muy variadas (Tabla 1); sin embargo fue constante la presencia de adenopatías cervicales.

Las lesiones de piel encontradas en diez de los pacientes, exhibieron un gran polimorfismo, el que comprendió desde pápulas, pústulas, placas hasta nódulos; en ocasiones, las lesiones tenían apariencia acneliforme y estaban localizadas en cara, extremidades, o bien, generalizadas (ver Fig. 1). La presencia de compromiso de mucosas fue documentada en cinco casos, ya

fuera en forma de enantema o por medio de lesiones únicas en mucosa oral o nasal.

La fiebre de más de dos semanas de evolución se encontró presente en la mayoría de los pacientes (9/11), asociada o no a síntomas generales. La odinofagia fue relatada por seis pacientes, tres de los cuales presentaban simultáneamente candidiasis oral.

Los síntomas de compromiso pulmonar como tos, expectoración y disnea se relataron en menos de la mitad de los casos; sin embargo, la hipoventilación generalizada o de alguno de los campos pulmonares, se presentó en siete pacientes. De ellos, cuatro evidencia-

TABLA 1: PRESENTACION CLINICA DE LA HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN 11 PACIENTES CON SIDA

SIGNO O SINTOMA	NUMERO n = 11
Adenopatías cervicales	11
Lesiones de la piel	10
Fiebre	9
Pérdida de peso	9
Odinofagia *	6
Hipoventilación pulmonar	6
Astenia, Adinamia	6
Lesiones en mucosas	5
Tos	5
Anorexia	5
Alteraciones neurológicas	5
Hepatomegalla	4
Diarrea	3
Expectoración	3
Disnea	3
Esplenomegalla	0

* 3 pacientes tenían candidiasis oral concomitante



FIGURA 1

ron cambios radiológicos que incluían infiltrados reticulonodulares difusos que comprometían todo el parenquima pulmonar.

En 4 pacientes se encontraron signos clínicos de compromiso del sistema nervioso central (S.N.C.). Estos signos incluyeron la presencia de desorientación, irritación meníngea y alteraciones de los reflejos osteotendinosos. Uno de estos pacientes presentó un cuadro de afasia mixta y hemiparesia, el cual fue interpretado como una migraña parapléjica.

Los hemoleucogramas y exámenes de química sanguínea realizados al momento del diagnóstico revelaron anomalías en forma consistente. En general, la mayoría de los pacientes presentaron algún grado de anemia; el nivel promedio de hemoglobina fue de 10.26g/dL, pero cinco pacientes presentaron cifras de hemoglobina menores o iguales a 10 g/dL. La leucopenia fue un hallazgo predominante, encontrándose 4.371/mm³ como cifra promedio de glóbulos blancos en sangre; ocho pacientes tenían cifras inferiores a 5.000/mm³. En los cinco pacientes en los que se determinó el número de plaquetas, éste se encontró dentro del rango de normalidad. Las TGO estaban aumentadas en promedio, 33.94U, así como las fosfatasa alcalinas con 127.29U en promedio.

En todos los pacientes se logró el aislamiento del agente etiológico de algún tipo de muestra clínica, lo que confirmó así el diagnóstico. Las muestras de lesiones de piel y mucosas fueron de especial valor ya que contribuyeron al diagnóstico en siete de nueve pacientes (Tabla II).

TABLA 2: EXAMENES MICOLOGICOS QUE LLEVARON AL DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN 11 PACIENTES CON SIDA

TIPO DE MUESTRA	EX. DIRECTO	CULTIVOS
	Ex. positivos/total realizados	
Espuito o similar	0/3	2/3
Lesiones de piel o mucosas	6/10	10/10
L.C.R.	1/3	2/3
Orina	0/1	1/1
Sangre	-	3/3
TOTALES	7 / 17	18 / 20

En cinco de los pacientes el diagnóstico inicial de histoplasmosis fue realizado por biopsia, al examinarse muestras obtenidas de lesiones en piel, ganglios linfáticos, médula ósea y tabique nasal. Las pruebas serológicas contribuyeron en forma importante al diagnóstico, ya que ellas demostraron anticuerpos séricos a títulos significativos en ocho pacientes; en uno de ellos también se detectó la presencia de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo. Entre las condiciones clínicas asociadas al S.I.D.A. en estos pacientes, encontramos una variedad de entidades de origen infeccioso, dentro de las cuales la candidiasis oral ocupó el primer lugar (Tabla III).

Los pacientes recibieron tratamiento antimicótico; los agentes empleados fueron la Anfotericina B, el Ketoconazol, y los triazoles Itraconazol, Fluconazol y Saperconazol. Todos los pacientes fallecieron a consecuencia de complicaciones asociadas al SIDA.

DISCUSION

La infección por *Histoplasma capsulatum* ha sido reportada en diferentes partes del mundo; sin embargo hay regiones altamente endémicas en el Este de los Estados Unidos y en algunas regiones de Centro y Sur América; en tales regiones, la positividad para la histoplasmina es superior al 80% de la población general (3).

Los suelos con excretas de aves o murciélagos son ricos en nitrógeno y facilitan el desarrollo del hongo en la naturaleza; es allí que el hongo crece dando origen a la forma micelial infectante (4).

En la mayoría de los casos, la histoplasmosis pulmonar primaria es asintomática; sin embargo, en unos pocos puede cursar como un cuadro gripal agudo si el inóculo fue lo suficientemente grande. En un pequeño porcentaje la enfermedad aguda puede progresar

TABLA 3: CONDICIONES CLINICAS ASOCIADAS A LA HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN PACIENTES CON SIDA

CONDICION	NUMERO n = 11
Candidiasis oral	4
Sarcoma de kaposi	2
Estomatitis herpética	2
Salmonelosis	2
Criptosporidiosis	2
Sepsis por <i>Escherichia coli</i>	1
Criptococosis	1
Herpes Zoster	1
Tuberculosis	1
Neumonía por <i>Pseudomonas</i>	1
Inf. por <i>Pneumocystis carinii</i>	1
Inf. por <i>Branhamella catarrhalis</i>	1

a infección crónica pulmonar, generalmente si hay patología pulmonar de base. El compromiso pulmonar crónico suele ser progresivo con formación de cavernas y es clínicamente similar a la tuberculosis (5).

Antes del SIDA, la histoplasmosis diseminada ocurría en tan solo 1 de cada 5.000 ó 500.000 personas infectadas (6,7), de acuerdo con el área de residencia. Esta cifra es mayor en pacientes con SIDA, neoplasias, en los sometidos a quimioterapia con esteroides o agentes citotóxicos y en pacientes con deficiencias inmunes congénitas. En ellos, la respuesta inmune celular está alterada (8,9), lo que permite el desarrollo de la forma diseminada de la micosis. La diseminación del hongo ocurre por vía hematológica y todos los sistemas pueden verse comprometidos especialmente la piel, mucosas, riñones, glándulas adrenales, orofaringe, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario, sistema nervioso central, médula ósea y corazón (5).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la histoplasmosis diseminada incluyen fiebre persistente, pérdida de peso marcada y síntomas respiratorios menores como tos y expectoración (10). Este cuadro puede evolucionar a formas más graves, cuando se presenta disnea, expectoración hemoptoica, hipotensión ortostática, dolor abdominal, confusión y convulsiones.

En una serie de pacientes con histoplasmosis y SIDA, revisada en 1990 (11), se informó una alta frecuencia de fiebre (12); en la presente serie un 82% de los pacientes presentaba este síntoma. En los pacientes con histoplasmosis diseminada, las adenopatías son un síntoma frecuente tanto en presencia como en ausencia de S.I.D.A. En la presente serie las adenopatías cervicales

se encontraron en la totalidad de los pacientes, en ocasiones con compromiso de otras cadenas linfáticas; Johnson (11) ha señalado la presencia de adenopatías como un hallazgo poco frecuente; sin embargo, Salzman (10) lo reporta en casi la totalidad de la serie de pacientes revisada por su grupo. Esta divergencia podría deberse al estado avanzado de la histoplasmosis diseminada o bien, al grave deterioro del paciente con SIDA.

Otros hallazgos clínicos frecuentes en la entidad incluyen la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, úlceras en la mucosa oral, lesiones en piel, anemia, leucopenia, trombocitopenia y alteración de las pruebas de función hepática (11). En esta serie, el compromiso hepático se evidenció por hepatomegalia en el 45.5% de los pacientes; algunos de ellos inclusive, mostraron alteración de las pruebas de función hepática; este compromiso hepático ha sido documentado en mayor proporción por otros autores (13).

No fue posible demostrar esplenomegalia debido, probablemente, a la falta de ecografías o tomografías abdominales; sin embargo, este hallazgo ha sido señalado como de importancia en el 30% de los pacientes (11).

El compromiso de piel fue muy frecuente (91%) en nuestros casos y se manifestó por diferentes tipos de lesiones, entre las que se incluyen pápulas, nódulos, placas, úlceras crateriformes, lesiones purpúricas, pústulas o abscesos, lesiones impetiginizadas, dermatitis local o generalizada y nódulos, vegetaciones o ulceraciones orales. Informes previos relatan la presencia de compromiso de piel o mucosa entre 6% y 25% de los pacientes con enfermedad diseminada y aun, coexistiendo con lesiones cutáneas de sarcoma de Kaposi (14). Esta diferencia en la

frecuencia de los hallazgos cutáneos podría ser explicada por el diagnóstico de la enfermedad en estados avanzados.

Los síntomas relacionados con compromiso pulmonar como tos, expectoración y disnea, encontrados en menos de la mitad de nuestros pacientes, han sido reportados también con bajas frecuencias en otros estudios (11). La presencia a los Rayos X, de infiltrados reticulonodulares o nodulares, difusos o localizados ha sido documentada entre el 25% (11) y el 70% (10) en las diferentes series; estos infiltrados fueron encontrados en el 36% de nuestros pacientes.

Las enfermedades asociadas a SIDA, principalmente las de origen infeccioso, constituyen el marcador de esta entidad, pero recientemente, varios casos de Salmonelosis han sido reportados en pacientes con histoplasmosis diseminada. Se postula que la posible causa de esto sea un "bloqueo" del Sistema Retículo- Endotelial similar al que se presenta en pacientes con malaria (16).

El diagnóstico fue realizado por medio del examen directo en el 41% de los pacientes; las tinciones con plata-metamina, Wright, PAS, Giemsa o Hematoxilina-eosina permiten el reconocimiento de la levadura fagocitada por neutrófilos o monocitos (17,18); se confirma así que tal examen sería de utilidad en pacientes inmunosuprimidos con alto grado de parasitismo y que su omisión acarrearía un retraso en la instauración de una terapéutica adecuada.

En esta revisión se confirma que los cultivos para hongos son sensibles y específicos si se trata de realizar el diagnóstico en pacientes con enfermedad diseminada.

Llama la atención la positividad de un gran número de muestras obtenidas de lesiones de piel (90%) y el aislamiento realizado a partir de una muestra de orina y tres de sangre, hecho que confirma la diseminación de la micosis en este tipo de pacientes.

Las pruebas utilizadas para el diagnóstico serológico como la Inmunodifusión en gel de agar o la Fijación de complemento, han sido de gran valor diagnóstico y continúan siéndolo en los pacientes con la forma diseminada como lo demuestra el hallazgo de positividad en el 72% de los pacientes; sin embargo, la literatura reporta casos de desaparición o disminución de los títulos con el empeoramiento de la enfermedad, secundariamente al deterioro grave de la respuesta inmune (5,19).

El médico debe estar alerta ante la presencia de signos y síntomas inespecíficos de una infección diseminada, ya que el control de las infecciones oportunistas en los pacientes con SIDA permite mejorar su calidad de vida y aumentar su sobrevivencia.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control. Revision of the case definition of Acquired Immune Deficiency Syndrome for national reporting - United States. MMWR 1985; 34: 373-375.
2. Rippon J.W. Tratado de Micología Médica. Histoplasmosis. 3a. Ed. Interamericana, México 1990: 411-456.
3. Kwong-Chung K.J. Medical Mycology. Histoplasmosis. Lea & Febiger, USA 1992:464-513.
4. Restrepo A. Histoplasmosis. En: Fundamentos de Medicina, 4a. Ed. Servigráficas 1991:64-72.

5. Katter DC, Tschen TA, Klima M. Maculopapular rash in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1985; 121:1455-1463.
6. Davies SF, Khan M, Sarosi GA. Disseminated histoplasmosis in immunologically suppressed patients. *Am J Med* 1978; 64:94-100.
7. Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Desprez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine* 1980; 59:1-33.
8. Wheat LJ, Small CB. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1984; 144:2147-2149.
9. Bonner JR, Alexander WJ, Dismukes WE, App W, Griffin FM, Little R, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1984; 144:2178-2181.
10. Salzman SH, Smith RL, Aranda CP. Histoplasmosis in patients at risk for the acquired immune deficiency syndrome in a nonendemic setting. *CHEST* 1988; 93:916-921.
11. Arango M, Cano LE, De Bedout C, Estrada S y cols. Histoplasmosis y criptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Acta Médica Colombiana* 1990; 15:84-91.
12. Johnson PC, Khardori N, Najjar AF, Butt F, Mansel P, Sarosi G. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85:142-158.
13. Kurtin PJ, McKirsey DS. Histoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Path* 1990; 93:367-372.
14. Cole MC, Cohen PR, Satra KH, Grossman ME. The concurrent presence of systemic disease pathogens and cutaneous Kaposi's sarcoma coexisting in a single skin lesion in a patient with AIDS. *J Am Ac Derm* 1992; 26:285-287.
15. Chaisson RE, Volberding PA. Clinical Manifestations of HIV infection. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and practices of Infectious Disease*, 3th. Ed., Churchill Livingstone, New York 1990; 1059-1087.
16. Wheat LJ, Rubin RH, Harris NL, Smith EJ, Tewari R, et al. Systemic salmonellosis in patients with disseminated histoplasmosis. *Arch Intern Med* 1987; 147:561-564.
17. Tomita T, Chiga M. Disseminated histoplasmosis in acquired immune deficiency syndrome: light and electron microscopic observations. *Human Pathology* 1988; 19:438-441.
18. Bonner JR, Alexander WJ, Dismukes WE, App W, Griffin FM, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1984; 144:2178-2181.
19. Kauffman CA, Israel KS, Smith JW, White AC, Schwarz J, Brooks GF. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J Med* 1978; 64:923-932.
20. Wheat LJ, Conolly-Stringfield P, Blair R, Conolly K, Garrinder T, Katz BP. Histoplasmosis relapse in patients with AIDS: detection using *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen levels. *Ann Int Med* 1991; 115:936-941.