

Histoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Dres. Mónica Lowinger, Ignacio Mirazo, Horacio Corradi, Olga Hernández, Cristina Rizzi, Washington Scapiego, Héctor Purttscher, Adelina Braselli, Elbio Gezuele, Héctor Navarrete

Se presentan dos observaciones de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA.

La sintomatología fue fundamentalmente fiebre, repercusión general y elementos cutáneos.

Se destacan como exámenes de elección para la confirmación del diagnóstico el estudio de los materiales obtenidos por biopsia de las lesiones cutáneas y por aspiración de la médula ósea.

Se jerarquiza la importancia de tener en cuenta este agente etiológico para hacer un diagnóstico precoz que permita iniciar un tratamiento adecuado con el objeto de mejorar el pronóstico, que de por sí es malo.

Queda como comentario, sin una explicación satisfactoria, la rápida agravación con manifestaciones clínico-radiológicas e insuficiencia respiratoria que les ocasionó la muerte una vez que se inició el tratamiento específico.

Introducción

La histoplasmosis es una micosis profunda, originada por *Histoplasma capsulatum*. Cuando afecta a personas inmunocompetentes, generalmente determina una infección asintomática o una enfermedad leve y autolimitada. A pesar que el parásito siempre tiene una difusión al sistema retículo endotelial con abundante colonización de la médula ósea y bazo, los síntomas de difusión sistémica habitualmente no se presentan. Las formas sintomáticas comprenden sobre todo el aparato respiratorio, que es la puerta de entrada. Los síntomas que traducen la difusión son raros, salvo en aquellos expuestos a una inhalación masiva.

Trabajo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, de la Cátedra de Parasitología y del Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas.

Correspondencia:
Dra. Adelina Braselli
Uruguay 2125 apto. 702
Montevideo - Uruguay

Palabras clave:

Histoplasmosis

HTLV III

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Dra. M. Lowinger

Médico Asistente de la Cátedra y Departamento de Parasitología..

Dr. I. Mirazo

Médico Dermatólogo del Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas. Ministerio de Salud Pública. (MSP).

Dres. H. Corradi, O. Hernández,

W. Scapiego (†)

Médicos Asistentes de la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Dr. C. Rizzi

Ex-Profesor Adjunto de Clínica Médica.

Dr. H. Purttscher

Profesor Adjunto de la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Dr. A. Braselli

Profesor Agregado de la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Dr. E. Gezuele

Profesor Agregado de la Cátedra y Departamento de Parasitología.

H. Navarrete

Profesor Agregado de la Cátedra y Departamento de Anatomía Patológica.

Los niños, ancianos, enfermos crónicos e inmunodeprimidos pueden desarrollar formas diseminadas.

En los pacientes con SIDA es frecuente la histoplasmosis diseminada, ya que el mecanismo de defensa que actúa contra estos patógenos intracelulares, que es la inmunidad celular, se encuentra marcadamente disminuido. La comprobación de una histoplasmosis diseminada en un paciente con serología VIH positiva permite el diagnóstico de SIDA. Estas formas diseminadas obedecen sobre todo a reactivaciones de antiguas infecciones subclínicas y más raramente a una infección aguda. El curso evolutivo es grave, con una alta mortalidad aun bajo tratamiento adecuado.

Presentamos las dos primeras observaciones en nuestro



Figura 1



Figura 2



Figura 3

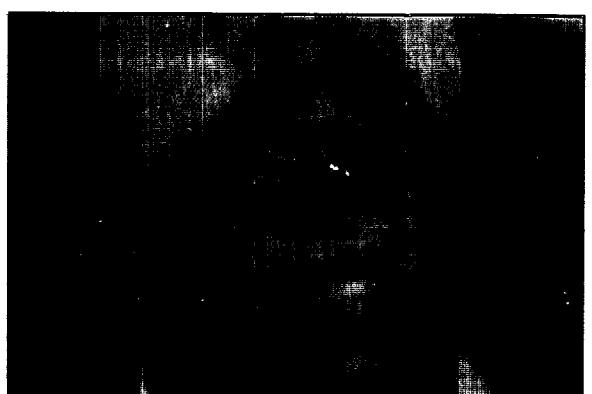


Figura 5



Figura 6

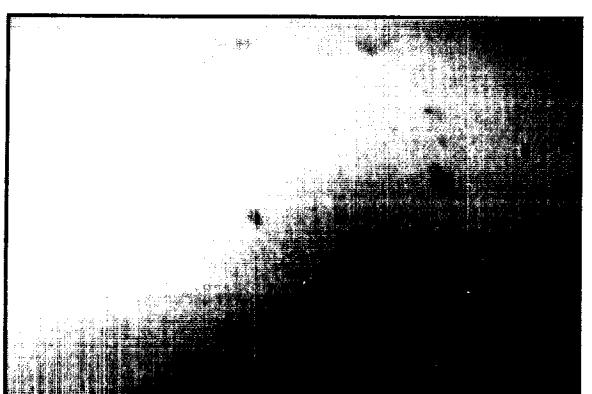


Figura 7

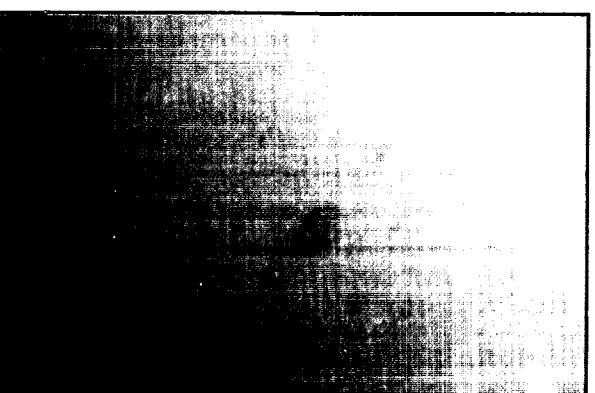


Figura 8

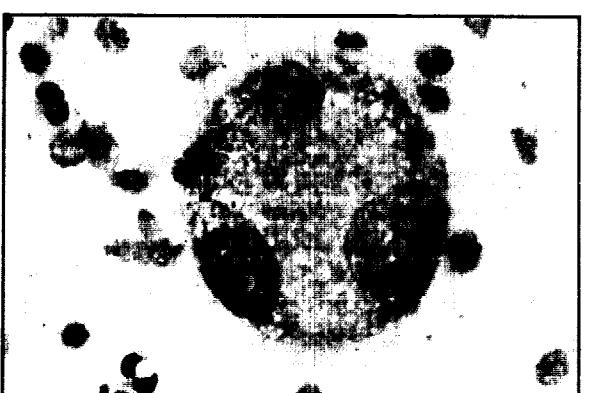


Figura 9

CUADRO I
Paciente 1

Sexo masculino. Bisexual, 26 años.	
Octubre/1988	VIH positivo. Asintomático.
Abrial/1989	Tos productiva Fiebre Epistaxis Lesiones cutáneas eritematopapulosas Muguet oral Diarréa (giardiasis)
Octubre/1989	Epigastralgia, pirosis, vómitos, disfagia
Diciembre/1989	Aumentan lesiones cutáneas Mal estado general. Anemia Hepatoesplenomegalia Biopsia cutánea (Histoplasma capsulatum) Mielocultivo Distress pulmonar. Insuficiencia respiratoria
Enero/1990	Fallece

país de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA.

Casuística

Corresponde a dos pacientes del sexo masculino asistidos en la Clínica de Enfermedades Infecciosas (Facultad de Medicina) y Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas (SEIC-MSP).

Observación N° 1

Paciente de 28 años, sexo masculino, bisexual, procedente de Montevideo. Detectado como portador de anticuerpos anti-VIH en octubre de 1988, encontrándose en ese momento asintomático. A partir de abril de 1989 consulta reiteradamente por diarreas, tos con expectoración mucosa, fiebre, epistaxis y lesiones cutáneas. Se comprueban pápulas eritematosas de 2 mm de diámetro, escasas, en ambos antebrazos, no infiltradas, indoloras y ligeramente pruriginosas, presentando además muguet oral intenso y en el coproparasitario *Giardia lamblia*. Recibe inicialmente nistatina en colutorio y luego ketoconazol V/O, metronidazol y cotrimoxazol. Mejora de la tos y la diarrea. En setiembre de 1989 reaparece el muguet y se agrega en la región nasogeniana una lesión nodular de 3 por 0.7 cm de color violáceo con hiperqueratosis central e infiltración firme y elástica. En octubre del mismo año consulta por epigastralgia, pirosis, vómitos y disfagia, interpretándose el cuadro como correspondiente a una esofagitis por *Candida*, por lo que comienza tratamiento con itraconazol. No presenta fiebre ni síntomas respiratorios. Está adelgazado. Se acentúan las lesiones de ante-

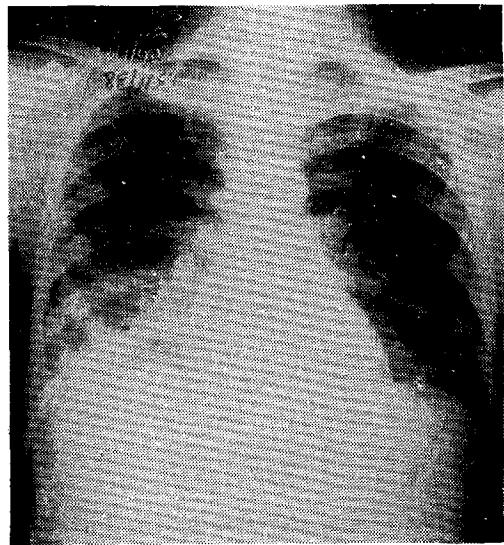


Figura 4

brazos y aparece una dermatosis eritemato-violácea en cara con similares características a las de antebrazos. En noviembre de 1989 la radiografía de tórax muestra aumento de la trama hilar y para hilar. La serología por técnica de inmunoprecipitación para *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Paracoccidioides* es negativa. La mejoría de su sintomatología digestiva induce a la suspensión del tratamiento con itraconazol (cuadro I).

A mediados de diciembre de 1989 presenta una rectorragia. Empeora el cuadro dermatológico, las lesiones de cara se hacen confluentes, disponiéndose en alas de mariposa, de color rojo violáceo e infiltradas (figura 1). Aumentan las lesiones de tronco y miembros que predominan en parte alta de dorso de tórax y caras de extensión de miembros, constituidas por pápulas y máculas eritemato-violáceas, algunas con costras serohemáticas centrales, otras con escamo-costras e hiperqueratosis configurando un clavo cárneo con ligera infiltración, indoloras y no puriginosas (figuras 2 y 3). Se realiza biopsia de la lesión de región nasogeniana derecha que muestra un infiltrado granulomatoso con histiocitos vacuolados que contienen corpúsculos de 1 micra de diámetro, anfófilos, sin plasmocitos ni células gigantes.

El 29 de diciembre ingresa para tratamiento. Presenta fiebre de 39,8°C, regular estado general, anemia clínica, astenia, anorexia, epigastralgia, muguet orofaringeo, epistaxis, acentuación de la dermatitis seborreica y de las lesiones difusas de la piel, poliadenomegalias pequeñas y generalizadas, hepatomegalia dolorosa a 6 cm del reborde costal y esplenomegalia grado III. La impronta en lámina de las lesiones de piel coloreada con Giemsa muestra levaduras intracelulares de 3 a 4 micras de diámetro, rodeadas de un halo claro compatible con *Histoplasma capsulatum*. La radiografía de tórax es normal. Hematócrito 35%, hemoglobina 11 g%, leucocitosis 2.800 elementos/mm³ con 21% de linfocitos. Hemocultivos estériles. Baciloscopía en expectoración negativa. Se realiza punción medular: a) citológico: eosinofilia medular, aumento de la relación gránulo-eritroide y megaloblasto-



Figura 10

sis leve; b) bacteriológico: estéril; c) cultivo en medio de Sabouraud: desarrolla *Histoplasma capsulatum*. El paciente continúa con itraconazol 200 mg/día y se agrega anfotericina B, comenzando con 10 mg/día por vía I/V, aumentando hasta 25 mg/día, debiendo suspenderla por intolerancia cuando totalizaba 105 mg.

En la evolución agrega tos intensa con escasa expectoración, disnea progresiva y estertores húmedos bibasales. La radiografía de tórax realizada a los 12 días de la anterior (figura 4) muestra una imagen reticulonodular que predomina en campos inferiores y es mayor a derecha. Dada su situación respiratoria no se puede realizar fibrobroncoscopia. El hematocrito desciende a 27%, la leucopenia es de 2.900 elementos/mm³ con 12% de linfocitos. Continúa febril, con disnea progresiva, falleciendo en insuficiencia respiratoria el 19 de enero de 1990.

Observación N° 2

Paciente de 31 años, sexo masculino, bisexual, procedente de Montevideo. Conocido y controlado como portador de anticuerpos anti-VIH desde diciembre de 1988 (cuadro II).

En marzo de 1989 consulta por hidroadenitis bilateral. Presenta una dermatosis con lesiones eritemato-escamosas configurando una dermatitis seborreica, una queilitis angular y muguet oral. El estudio serológico por inmunoprecipitación para *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Paracoccidioides* es negativo.

Todas las lesiones permanecen incambiadas hasta diciembre de 1989, teniendo una evolución fluctuante con empujes y remisiones vinculadas al tratamiento con ketoconazol 200 mg/día y nistatina local.

En agosto de 1989 presenta tos irritativa de 10 días de evolución. El estudio de la población linfocitaria muestra valores de T4 = 599/mm³ con una relación T4/T8 de 0.8. En setiembre del mismo año mejora la tos, presentando

CUADRO II

Paciente 2

Sexo masculino. Bisexual, 31 años.	
Diciembre/1988	VIH positivo. Asintomático
Marzo/1989	Dermatitis seborreica
	Muguet oral
	Hidroadenitis bilateral
Setiembre/1989	Tos irritativa
Diciembre/1989	Tos productiva
	Muguet oral intenso
	Dermatitis seborreica acentuada
	Lesiones cutáneas eritematopapulosas
Enero/1990	Fiebre. Anemia.
	Repercusión general
	Biopsia cutánea
	Lavado bronquial. (<i>Histoplasma capsulatum</i>)
	Mielocultivo
	Ictericia
	Insuficiencia respiratoria
	Fallece

además expectoración mucosa escasa. Agrega al cuadro clínico lengua de aspecto veloso que persiste durante toda la evolución. La radiografía de tórax muestra aumento de la trama hilar y parahilar. Una nueva radiografía de tórax de octubre no muestra cambios significativos. La VES es de 90 mm en la primera hora.

El 19 de diciembre consulta por la intensa expectoración mucosa, acentuación del muguet oral (figura 5) y exacerbación de la dermatitis seborreica (figura 6), sin fiebre ni repercusión general. El examen pleuro-pulmonar es normal. Se aumenta la dosis de ketoconazol a 400 mg/día.

El 22 de diciembre consulta nuevamente por persistencia del cuadro clínico. En la parte alta del tronco y en los miembros aparece un escaso número de lesiones sobre-elevadas, redondeadas, de 3 a 4 mm de diámetro mayor, eritematosas con una depresión central, cubiertas por una costra serohemática, de consistencia firme e indoloras que se asemejan a una lesión de *Molluscum contagiosum* (figuras 7 y 8). Se realiza biopsia de una de las lesiones. La radiografía de tórax persiste incambiada. La población linfocitaria muestra T4 = 329/mm³ y T8 = 386/mm³. Por la persistencia del muguet y la presencia de *P. orbicularis* en gran número en las lesiones de dermatitis seborreica de cara, se inicia itraconazol 200 mg/día por V/O. El 8/1/1990 mejoran las lesiones cutáneas, la radiografía de tórax es normal y la biopsia de piel muestra: a) histología: *granuloma histiocitario*, con histiocitos voluminosos conteniendo múltiples cuerpos redondeados, pequeños, basófilos, rodeados de un halo claro, y en la periferia linfocitos pequeños; b) microbiología: formas levaduriformes con aspecto de *Histoplasma* que en medio agar Sabouraud desarrolla *Histoplasma capsulatum* (figura 9). Se decide aumentar la dosis de itraconazol a 300 mg/día.

Ingresa el 11/1/90 con fiebre, tos no productiva, astenia, adelgazamiento de 3 kg en los últimos días y disnea de esfuerzo. Al examen se presenta con mal estado general, microadenomegalias en cuello y axilas, escasos estertores subcrepitantes en base de hemitórax derecho, habiendo remitido parcialmente la dermatitis seborreica de cara y el muguet. Persisten las lesiones de tronco y miembros con las mismas características. El hematocrito es de 35%, hemoglobina 9.9 g%, leucocitosis 4.200 elementos/mm³ con 18% de linfocitos. VES 100 mm en la primera hora. Serología para *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Paracoccidioides* es negativa. Radiografía de tórax normal. Fibrobroncoscopia normal. Se hace biopsia pulmonar transbróquica y lavado bronquial para estudio microbiológico. El material de biopsia es escaso, observándose sólo una mínima exudación linfocitaria. En el estudio microbiológico se observan levaduras con aspecto de *Histoplasma*. Se realiza mielograma: a) estudio citológico: franca disminución global de la celularidad; b) estudio microbiológico: desarrollo de *Histoplasma capsulatum* en medio de agar Saboureaud a 28° y 37°C.

El 16/1/90 se inicia tratamiento con anfotericina B 15 mg/día por vía I/V y rifampicina 600 mg/día por vía oral. Se aumenta progresivamente la anfotericina B hasta 50 mg/día con buena tolerancia. En la evolución aumentan la tos y la disnea, se ausultan estertores subcrepitantes finos bilaterales. La radiografía de tórax (10 días después de la última normal) muestra opacidades pulmonares bilaterales predominando en tercios medios (figura 10). Aparece ictericia con bilirrubina total de 2.17 mg % y 1.41 mg % de bilirrubina directa. TGO 55 mU/ml, TGP 60 mU/ml, fosfatasa alcalina 950 mU/ml, serología para virus de hepatitis A y B negativa. El 26/1/90 se agrega cotrimoxazol por la posible asociación con *Pneumocystis carinii*. Con insuficiencia respiratoria progresiva fallece el 28/1/90.

Comentarios

En la literatura internacional, la histoplasmosis diseminada es una infección oportunista frecuente en pacientes con inmunodepresión por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), especialmente en zonas donde esta micosis es endémica (1-2).

Los casos que referimos son los dos primeros diagnosticados en nuestro servicio. Ambos eran portadores de serología positiva para VIH conocida desde hacia más de un año, presentando elementos de inmunodepresión dados por el conteo disminuido de linfocitos T4 y una moniliasis intensa y persistente cuando se diagnosticó la histoplasmosis diseminada.

Síntomas tales como fiebre, sudoración, adelgazamiento, diarrea, observables en esta micosis generalizada, son inespecíficos y pueden confundirse con los de otras complicaciones infecciosas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), persistiendo por meses antes de hacerse el diagnóstico. La tos y la disnea son síntomas menos comunes (1). En nuestros pacientes los síntomas más relevantes al ingreso fueron fiebre, repercusión general, manifestaciones cutáneas y posteriormente respiratorias.

Los elementos dermatológicos en ambos pacientes fueron diferentes.

La distribución de las lesiones en las áreas más frías del cuerpo estaría de acuerdo con las experiencias realizadas en nuestro medio por el Prof. Mackinnon y cols., quienes demostraron por inoculaciones experimentales en animales de laboratorio que las lesiones de diseminación hemática se producían preferentemente en las partes más frías del animal.

Dado lo inespecífico del aspecto morfológico de las lesiones dérmicas, no se tuvo al inicio una orientación etiológica correcta a pesar que la dermatosis mejoraba parcialmente con itraconazol, que los pacientes estaban recibiendo por la presencia de otras micosis.

Fueron los estudios histológicos y microbiológicos del material biopsico obtenido de las lesiones cutáneas los que condujeron al diagnóstico etiológico.

Las lesiones cutáneas no siempre están presentes en la histoplasmosis generalizada. Cuando existen pueden adoptar el aspecto de un exantema o simular una foliculitis o una fistula perianal (3).

La hepatosplenomegalia presente en uno de los pacientes, fue probablemente una manifestación más de histoplasmosis generalizada y de la reacción del sistema retículo-endotelial.

No se pudieron confirmar en nuestros pacientes otras manifestaciones sistémicas descritas como hepatitis granulomatosa, pancitopenia, úlcera digestiva, insuficiencia suprarrenal, endocarditis, meningitis, etcétera.

No es posible afirmar que la tos y expectoración que presentaron al inicio asociadas a algunas alteraciones radiológicas mínimas correspondieran ya a la infección por histoplasma, aunque ello es muy factible.

Es de señalar que en uno de los pacientes se rescató el germe en el líquido del lavado bronquial.

En ambos pacientes las Rx de tórax realizadas al ingreso fueron normales. En la bibliografía revisada (1) y según distintas estadísticas, entre 50 y 69% de los casos de histoplasmosis diseminada tienen imágenes radiológicas que pueden ser de tipo miliar, nodular, infiltrativo alveolar o intersticial con o sin adenopatías intratorácicas (1).

En lo referente a las manifestaciones clínicas y radiológicas que se desarrollaron luego de la internación y del inicio del tratamiento con anfotericina B, queda la duda de si deben adjudicarse a algún otro agente, a un efecto toxicomedicamentoso o a una reacción de tipo inmunológico frente a una exposición masiva a los antígenos del hongo, una vez destruido éste.

El *Histoplasma* se aisló de la médula ósea y de las improntas de las lesiones de piel de ambos pacientes, presentando el segundo una enorme cantidad de parásitos dentro de los histiocitos.

El hecho de que la serología específica para *Histoplasma* haya sido negativa es debido a que existe en estos enfermos una depresión del aparato inmune con alteración de la respuesta inmunohumoral. Sin embargo, algu-

nos autores encuentran serología positiva en 83% de los casos observados (2).

La confirmación etiológica y de diseminación se hace por métodos directos de aislamiento del hongo de las lesiones, dando especial valor al hallazgo en la médula ósea, sangre y piezas de biopsia (4).

La histoplasmosis diseminada es de mal pronóstico de por sí y más aún con el SIDA.

El tratamiento de elección de la histoplasmosis generalizada en pacientes con SIDA es la anfotericina B, que debe ser administrada precozmente (2-5).

Si bien no existe un criterio unánime, hay autores que afirman que los imidazoles tienen un efecto antagonista cuando se asocian a la anfotericina B.

Existen casos publicados en los cuales la anfotericina B resultó ser eficaz. Como ella no cura la infección, las recaídas son frecuentes. Por eso, terminado el tratamiento con anfotericina B, se aconseja mantener un tratamiento de por vida con imidazólicos (2-5).

El estudio necrópsico quizás hubiera permitido aclarar el motivo por el cual estos pacientes que tenían un curso lentamente progresivo con escasas alteraciones clínico-radiológicas del aparato respiratorio, sufrieron un rápido deterioro una vez que comenzó el tratamiento específico; es decir, si ello se debió a la reactivación de otra infección asociada, como por ejemplo *Pneumocystis carinii*, o a un agente bacteriano hospitalario, o fue determinado por un efecto toxicomedicamentoso o una reacción inmune por los antígenos micóticos liberados.

Agradecimientos

Al Prof. Agregado de la Clínica Neumológica Dr. Luis Piñeyro, por la realización de las fibrobroncoscopías a estos pacientes, a la Prof. Agregada Dra. Griselda de Anda y al Asistente Dr. José Bruno, ambos docentes de la Clínica Dermatológica, quienes realizaron el estudio anatomopatológico de los materiales de las biopsias de piel.

Résumé

On présente deux observations d'histoplasmosis disséminée chez des patients SIDA.

Les symptômes furent surtout fièvre, éléments cutanés et répercussion générale.

L'étude des biopsies réalisées des lésions cutanées et des aspirations de la moelle osseuse, est présentée comme possible examen pour confirmer le diagnostic.

Pour faire un diagnostic précoce qui permette de commencer un traitement adéquat pour améliorer le pronostic (forcément mauvais), on remarque l'importance de cet agent étiologique.

Sans avoir une explication satisfaisante, on fait un commentaire sur l'aggravation à manifestations cliniques et radiologiques et insuffisance respiratoire qui a provoqué la mort des patients, une fois commencé le traitement spécifique.

Summary

Two observations of disseminated histoplasmosis in AIDS patients are submitted.

The symptomatology consisted mainly of fever, general repercussion and skin components.

Study of materials obtained from biopsia of skin lesions and aspiration of bone marrow are pointed out as examinations of choice in the confirmation of diagnosis.

Stress is laid on the importance of taking into account this etiologic agent in order to attain an early diagnosis enabling the initiation of an adequate treatment for the improvement of an intrinsically poor diagnosis.

There remains as a comment with no satisfactory explanation, the rapid deterioration with clinico-radiologic manifestations and respiratory failure which caused their death once specific treatment was started.

Bibliografía

1. **Fils AOS.** Bacterial and fungal pneumonias. *Clin Chest Med* 1988; 9 (3): 449-57.
2. **Wheat LJ, Slama TG, Zeckel ML.** Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1985; 203-10.
3. **Fischer B, Warner LC.** Cutaneus manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 1987; 26: 615-30.
4. **Dietrich PY, Pugin P, Regamey C.** Disseminated histoplasmosis and AIDS in Switzerland. *Lancet* 1986; 2 (8509): 752.
5. **Wheat LJ, Butkus Small C.** Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1984; 144:2147-9.

Agradecemos la colaboración del Laboratorio Farmaceútico Uruguayo (Squibb) en la impresión color de las figuras de este artículo.