

Histoplasmosis diseminada con manifestaciones cutáneas en un paciente con sida

DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS WITH CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN A PATIENT WITH AIDS



Abr - Jun 2014 | Vol. 95 N°2

Caso clínico patológico
 Rev. argent. dermatol. 2014; 95 (2): 55 – 63.
 Publicado en línea 2014, Junio / Published online June 2014.
 Histoplasmosis diseminada con manifestaciones cutáneas en un paciente con SIDA

Autores | Contacto

G Caballero Escuti *, V Chiesura *, E Valente **, M Kurpis *** y
 A Ruiz Lascano ****

* Residente del Servicio de Dermatología. Hospital Privado de Córdoba y Alumna Carrera de Posgrado. Universidad Católica de Córdoba.

** Médico de Planta del Servicio de Dermatología. Hospital Privado de Córdoba. Docente Carrera de Posgrado. Universidad Católica de Córdoba.

*** Médica de Planta del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Privado de Córdoba.

**** Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Privado de Córdoba. Director Carrera de Posgrado en Dermatología. Universidad Católica de Córdoba.

Hospital Privado de Córdoba. Naciones Unidas 346 (X5016KEH). Córdoba. Argentina. Teléfono: +54-351-4688810.

Autora Responsable: Guadalupe Caballero Escuti.
 E-mail: guadacaballero2704@gmail.com

Los autores no poseen conflicto de interés económico alguno.

Recibido: 11-05-2014

Aceptado para su publicación: 04-06-2014

RESUMEN

La histoplasmosis, es una micosis oportunista frecuente en pacientes con HIV/SIDA, en quienes suele presentarse con su variante diseminada progresiva. Las manifestaciones cutáneas son heterogéneas y a menudo, se acompañan de síntomas constitucionales inespecíficos. Los fármacos de elección para el tratamiento incluyen: la anfotericina-B y los compuestos azólicos como el itraconazol. Presentamos el caso de un hombre con SIDA, quien desarrolló una histoplasmosis diseminada subaguda, con manifestaciones cutáneo-mucosas.

PALABRAS CLAVES

Histoplasmosis diseminada;
 Histoplasma *capsulatum*; Manifestaciones cutáneas; SIDA.

SUMMARY

Histoplasmosis is a frequent opportunistic fungal infection in patients with HIV/AIDS, who often present with the progressive disseminated variant. Cutaneous manifestations are heterogeneous and often they are accompanied by nonspecific constitutional symptoms. Amphotericin B and azolic compounds such as itraconazole are the drugs of choice in the treatment of the disease. We report the case of a man with AIDS who developed a subacute disseminated histoplasmosis with mucocutaneous manifestations.

KEY WORDS

Disseminated histoplasmosis;
 Histoplasma *capsulatum*; Cutaneous manifestations; AIDS.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis, es una micosis profunda producida por el hongo dimórfico ubicuo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, saprófito del suelo, que a menudo se encuentra en terrenos ricos en materia fecal de pájaros y murciélagos. Esta zoonosis, presenta una distribución mundial con una gran prevalencia en zonas tropicales y templadas, siendo endémica en el oeste medio de los Estados Unidos, Latinoamérica, África ecuatorial y sudeste asiático.^{1,2,3}

La forma diseminada de la enfermedad, se ha constituido en una micosis oportunista emergente, que afecta predominantemente a pacientes con compromiso del sistema inmune, tales como: individuos con SIDA, neoplasias hematológicas, tumores sólidos, trasplantados, inmunosuprimidos por fármacos, entre otros.^{4,5}

A continuación, presentamos el caso de un hombre con SIDA, quien desarrolló una histoplasmosis diseminada subaguda, con manifestaciones cutáneo-mucosas.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 27 años de edad, oriundo de Laguna Larga, Córdoba, con antecedentes patológicos de VIH diagnosticado en 2009 en otra institución, de mala adherencia al tratamiento antirretroviral con: emtricitabina 200 mg/día, tenofovir 300 mg/día y efavirenz 600 mg/día. Cursaba internación en sala común de nuestro hospital, por fiebre de tres semanas de evolución, disnea, tos productiva y pérdida de peso. Se interconsultó al servicio de dermatología, debido a la aparición de lesiones cutáneas papulares eritemato-violáceas, generalizadas, asintomáticas que habían aparecido seis días antes (**Figs 1, 2 y 3**). Además, se observaban costras hemáticas en el labio inferior y fosas nasales y presentaba una adenopatía supraclavicular derecha palpable (**Fig 4**).



Fig 1: lesiones máculo-papulares eritemato-violáceas, en ocasiones descamativas, en dorso de mano izquierda.



Fig 2: lesiones maculares y papulares eritemato-descamativas en el dorso de antebrazo derecho.



Fig 3: lesiones maculares eritemato-violáceas en planta de pie derecho.



Fig 4: erupción acneiforme en rostro y costras hemáticas en fosas nasales y labios.

El laboratorio evidenció leucopenia, anemia y elevación de transaminasas, LDH y proteína C reactiva. La VDRL fue negativa y el recuento de CD4 fue de 12 células/mm³. La tomografía axial computada toraco-abdominal, reveló un escaso infiltrado intersticial en vidrio esmerilado póstero-basal izquierdo, por lo que se realizó un lavado bronquiolo-alveolar que arrojó resultados negativos. Se efectuó una biopsia de piel, que informó dermatitis micótica con microesferas encapsuladas PAS positivas, morfológicamente vinculable a histoplasmosis (**Figs 5 y 6**). La PCR para *Histoplasma capsulatum* de la biopsia cutánea fue positiva, pero el cultivo resultó negativo. Ante la presencia de citopenias, se llevó a cabo una biopsia de médula ósea, cuya histología reveló infiltración de histiocitos cargados de microorganismos PAS positivos, la PCR fue positiva para *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus ssp* y el cultivo desarrolló *Histoplasma capsulatum*. Asimismo, los hemocultivos resultaron positivos para *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium avium*. Con los datos clínicos, histopatológicos, microbiológicos y de biología molecular, se arribó al diagnóstico de histoplasmosis diseminada subaguda, aspergilosis diseminada y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium avium*, en un paciente con SIDA. Se indicó continuar con tratamiento antirretroviral e iniciar terapia con anfotericina-B 50 mg/24 hs por vía endovenosa (ev), la que luego fue rotada a itraconazol 400 mg/día vía oral (vo), ceftriaxona 2 gr/24 hs ev, claritromicina 500 mg/12 hs (ev) y voriconazol 200 mg/12 hs (vo). El paciente presentó buena respuesta a la terapéutica, fue dado de alta a los 30 días, pero decidió suspender la medicación por lo que presentó recaída de la enfermedad y finalmente falleció por sepsis, con fallo multiorgánico, en otra institución.

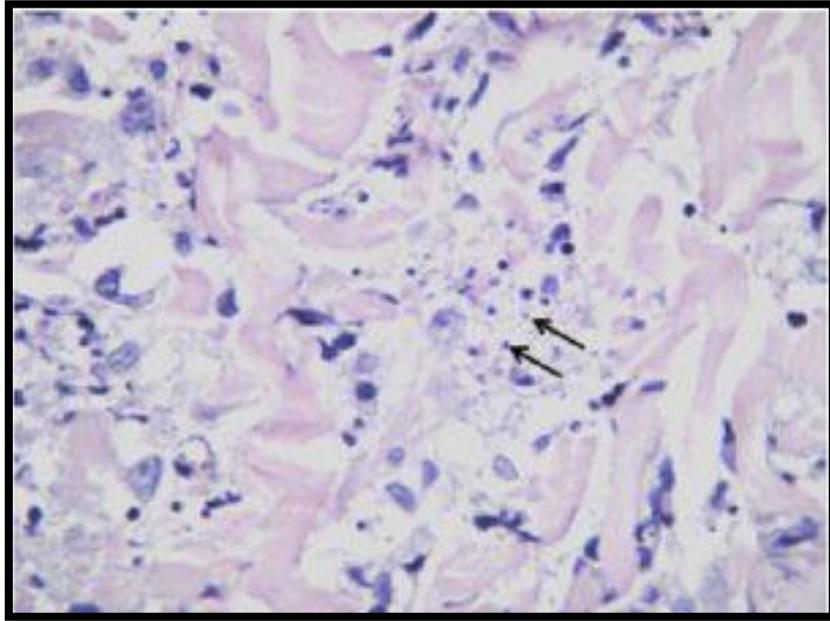


Fig 5: H & E 400X: presencia de infiltrado linfomononuclear y microesferas encapsuladas PAS positivas en el interior y exterior de macrófagos, dos de ellas señaladas con flechas.

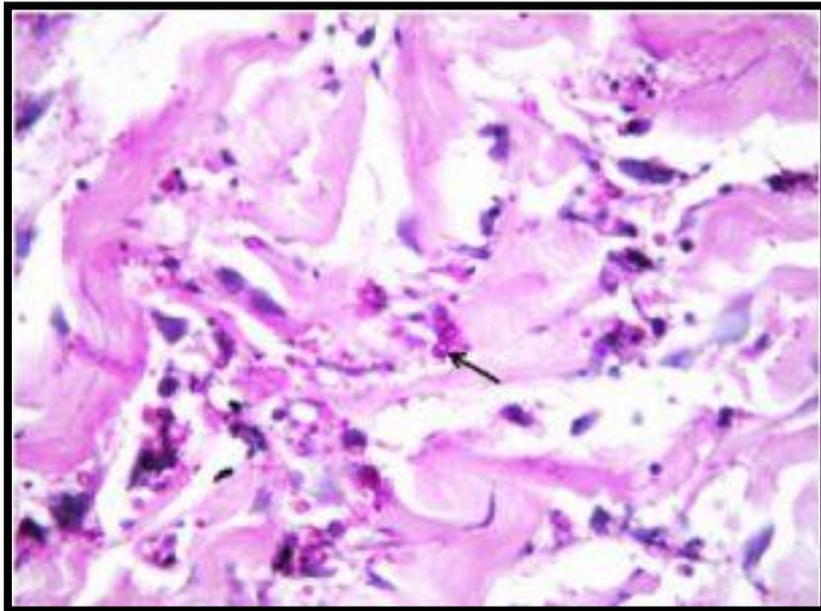


Fig 6: 400X: se observan elementos micóticos pequeños encapsulados PAS+, uno de ellos señalado con una flecha.

DISCUSIÓN

La infección por *Histoplasma capsulatum* en seres humanos, se produce por la inhalación de las microconidias de la forma micelial del hongo; la presentación clínica de la enfermedad dependerá del inóculo y del estado inmunológico del huésped. ^{5,6,7}

Luego de la primoinfección, que en general es asintomática, la enfermedad puede manifestarse clínicamente de dos formas: la pulmonar, que a su vez puede ser aguda o crónica y la diseminada progresiva. Esta última se asocia a inmunocompromiso y puede evolucionar de manera aguda,

subaguda o crónica. En el 99% de los casos, la infección se restringe al pulmón, mientras que en el 1% restante sobrepasa los mecanismos de defensa del huésped y progresa a las variantes sistémicas, que pueden comprometer a los pulmones, ganglios linfáticos, médula ósea, piel y mucosas.^{5,8,9}

La forma diseminada subaguda, como la observada en nuestro caso, es la que habitualmente se presenta en los pacientes con SIDA. Esta variante fue descrita por primera vez en los Estados Unidos, por Darling en 1905.^{2,5,9}

La afectación de la piel en la histoplasmosis, suele ser manifestación de una enfermedad diseminada, ya que, las formas cutáneas primarias son excepcionales y generalmente, son consecuencia de la inoculación directa accidental, a partir de una espina contaminada. La prevalencia comunicada de las lesiones cutáneas en pacientes con SIDA en los Estados Unidos, es de 2,5 a 10%, mientras que ésta se eleva hasta un 40% en países de Latinoamérica, posiblemente por la existencia de una cepa dermato-trópica en estas regiones.^{7,9}

Las lesiones cutáneas son muy variadas e incluyen: pápulas, placas, nódulos, vesículas, erupciones acneiformes o pápulo-escamosas, úlceras y lesiones moluscoideas, eccematosas, purpúricas o verrugosas. Se localizan preferentemente en: tronco, extremidades superiores, cara, agrupadas o dispersas. Puede existir afectación mucosa, principalmente a nivel oral como la observada en nuestro caso, con la presencia de nódulos, úlceras y/o costras.^{3,7,8,9,10}

Asimismo, los pacientes pueden presentar síntomas constitutivos como fiebre, astenia y pérdida de peso; el examen físico puede revelar hepatoesplenomegalia, adenopatías y compromiso pulmonar. Nuestro paciente refería fiebre prolongada, pérdida de peso y tenía clínica respiratoria.^{3,4,7}

Al igual que en el caso que comunicamos, en el laboratorio es frecuente encontrar citopenias, recuento de linfocitos CD4 menor a 200/mm³, elevación de LDH y transaminasas hepáticas. Si bien la radiografía de tórax, puede mostrar infiltrados retículo-nodulillares difusos bilaterales, hasta en el 50% de los casos, puede ser normal.⁹

Los métodos diagnósticos incluyen: cultivos y tinciones para hongos de los tejidos afectados, principalmente sangre periférica, médula ósea o piel y pruebas de detección de antígenos y anticuerpos específicos. Aproximadamente, el 78% de los casos asociados al VIH/SIDA, son diagnosticados por el estudio micológico o histopatológico de lesiones cutáneas o mucosas. El examen anátomo-patológico objetiva, un infiltrado inflamatorio granulomatoso y mononuclear, constituido por células epiteloideas, células gigantes multinucleadas tipo Langerhans, linfocitos e histiocitos. Las tinciones con ácido periódico de Schiff (PAS) o Gomori-Grocott, permiten detectar las estructuras micóticas en el interior de macrófagos o en menor medida, a nivel extracelular. Los pacientes con SIDA suelen presentar vasculitis leucocitoclástica secundaria, a manera de epifenómeno asociado.^{3,5,8,9}

Los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta, incluyen otras micosis profundas como: criptococosis, tuberculosis, micobacteriosis atípicas, foliculitis eosinofílica e infecciones diseminadas por herpes simple y molusco contagioso.^{3,9}

En cuanto al tratamiento, los compuestos azólicos, tales como el itraconazol y la anfotericina-B son considerados los medicamentos de primera línea. La elección del antimicótico, la dosis indicada y la vía de administración dependerán del estado inmunológico del paciente, al igual que de las manifestaciones clínicas y las patologías asociadas. En el caso de un paciente con histoplasmosis diseminada asociada al SIDA, se sugiere terapia con itraconazol 400 mg/día (vo) por 3 meses, para luego continuar con tratamiento supresivo con 200 mg/día por un lapso variable. Algunos autores sugieren aumentar la dosis de itraconazol a 600 mg/día, en las primeras 48 horas, para acelerar la estabilización de los valores plasmáticos del fármaco. Se recomienda continuar la administración de la droga, luego de la desaparición de las lesiones por lo menos 8 semanas más, para disminuir el riesgo de recaída, la que acontece en el 10-20% de los individuos con histoplasmosis diseminada y aumenta al 80% en las personas con SIDA. Nuestro paciente suspendió voluntariamente la

medicación antes del plazo indicado, por lo que la enfermedad se reactivó y lo llevó al óbito. Las razones para indicar anfotericina- B en lugar de itraconazol incluyen: la evolución aguda, el compromiso multisistémico severo, la afectación del sistema nervioso central, la intolerancia vía oral y/o diarrea y la tuberculosis activa con requerimiento de rifampicina.^{3,5,8}

El pronóstico de la histoplasmosis diseminada en un huésped inmunocomprometido es pobre, con una mortalidad del 80% sin tratamiento, la que disminuye al 25% con la terapia adecuada. Entre los factores de peor pronóstico, se incluyen el compromiso del sistema nervioso central y las glándulas suprarrenales.^{5,8}

CONCLUSIÓN

A manera de conclusión, podemos decir que la histoplasmosis diseminada es una micosis oportunista frecuente en pacientes con SIDA y que muchas veces, se manifiesta con síntomas generales inespecíficos y compromiso multisistémico, por lo que, el dermatólogo puede contribuir al diagnóstico precoz, al sospechar dicha enfermedad ante lesiones cutáneas en estos pacientes, permitiendo la instalación temprana de la terapéutica adecuada. Además, debemos recordar que un individuo inmunocomprometido severamente, como en nuestro caso puede padecer más de una entidad, por lo que habitualmente requiere un enfoque multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Myint T, Anderson AM, Sánchez A, Farabi A, Hage C, Baddley JW, Jhaveri M, Greener RN, Bamberger DM, Rodgers M, Crawford TN, Wheat LJ. Histoplasmosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine* 2014; 93: 11-18.
2. Carbó Amoroso EJ, Díaz MG, Federico D, Guardati MV, Reyes MA, Weidemann J, Eletti M, Méndez E, Nardín ME, Iribas JL. Úlcera de lengua como presentación del *Histoplasma capsulatum*. *Rev Argent Dermatol* 2008; 89: 112-118.
3. Negroni R. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la histoplasmosis diseminada, histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati. *Dermatol Argent* 2008; 14 (2): 104-112.
4. Rosado-Odom VM, Daoud J, Johnson R, Allen DS, Lockhart RS, Iqbal N, Shieh WJ, Zaki A, Sharfuddin AA. Cutaneous presentation of progressive disseminated histoplasmosis nine years after renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 64-69.
5. Garuti R, Carmona L, Capelli L, Sanz A, Oborski MR, Luna PC, Nocito MJ, Cañadas NG, Castellanos ML, Marchesi C, Carabajal G, Mazzini MA. Histoplasmosis diseminada subaguda en el contexto de VIH y porfiria cutánea tarda. *Arch Argent Dermatol* 2013; 63: 50-54.
6. Martínez Braga G, Agüero Zaputovich F, Di Martino Ortiz B, Bolla De Lezcano L. Úlceras orales y genitales como presentación de histoplasmosis diseminada en paciente inmunocompetente. Reporte de un caso. *Dermatol Venez* 2012; 50: 45-48.
7. Escalonilla P, Soriano ML, Grilli R, Gadea I, Fariña MC, Barat A, Martín L, Requena L. Histoplasmosis diseminada con afectación cutánea en paciente infectado por el VIH. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 591-594.

8. Vasudevan B, Ashish B, Amitabh S, AP M. Primary cutaneous histoplasmosis in a HIV-positive individual. *J Glob Infect Dis* 2010; 2: 112-115.
9. Reyes M, Arenas LR, Pichardo P, Vick R, Torres A, Zacarías R. *Gac Med Mex* 2003; 139: 270-274.
10. Pérez Molina A, Gala González A, Rodríguez Barreras ME, Capó de Paz V, Collazo Caballero S, Fernández Andreu C. Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH/SIDA. *Rev Cubana Med Trop* 2007; 59: 119-126.