

Histoplasmosis diseminada subaguda con lesiones iniciales en cavidad oral en un paciente con sida. Reporte de un caso y revisión de la literatura

SUBACUTE DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS IN A PATIENT WITH AIDS. EARLY ORAL LESIONS. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE



Oct - Dic 2014 | Vol. 95 N°4

Caso clínico y revisión

Rev. argent. dermatol. 2014; 95 (4): 17 – 26.

Publicado en línea 2014, Diciembre / Published online December 2014.

Histoplasmosis diseminada subaguda con lesiones iniciales en cavidad oral en un paciente con sida. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Autores | Contacto

M Corti *, **, MF Villafañe *, **, C Richardson ***, E Valeriano Gómez *** y F Messina ****

* División B. VIH-Sida. Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Buenos Aires. Argentina.

** Departamento de Medicina. Orientación Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

*** Internado Anual Rotatorio. Departamento de Medicina. Orientación Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

**** Unidad de Micología. Hospital de Infecciosas FJ Muñiz. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: Marcelo Corti. Puán 381, 2º Piso (C1406CQG). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

E-mail: marcelocorti@fibertel.com.ar

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Recibido: 27-10-2014

Aceptado para su publicación: 01-12-2014

RESUMEN

La histoplasmosis es una micosis endémica producida por un hongo dimorfo: el *Histoplasma capsulatum*. La histoplasmosis es una de las enfermedades fúngicas de mayor prevalencia, en pacientes con enfermedad HIV/Sida avanzada y recuentos de linfocitos T CD4 + menores de 100 cel/uL. Las formas diseminadas agudas y subagudas de la enfermedad, resultan de la reactivación de una infección latente y son mucho más graves en sujetos con Sida, en comparación con otras inmunodeficiencias. En algunos casos, las lesiones orales pueden ser primera o la única manifestación de la enfermedad y pueden asentar en la lengua, el paladar y la mucosa bucal. Se presenta un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que desarrolló una histoplasmosis diseminada subaguda con lesiones ulcerosas en la mucosa oral, como manifestación inicial de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Histoplasma capsulatum; Úlceras de cavidad oral; VIH/Sida.

SUMMARY

Histoplasmosis is an endemic mycosis caused by a dimorphic fungus, *Histoplasma capsulatum*. Histoplasmosis is a fungal disease most prevalent in patients with advance HIV/AIDS disease and CD4 +T cell counts less than 100 cells/uL. Acute and subacute disseminated forms of the disease result from reactivation of latent infection and are much more severe in patients with AIDS compared with other immunodeficiencies. In some cases, oral lesions appear to be the only primary manifestation of the disease and may compromise the tongue, palate or the oral mucosa. Here we present a patient with infection by the human immunodeficiency virus (HIV) who developed a subacute disseminated histoplasmosis with ulcerative lesions in the oral mucosa as the initial manifestation of the opportunistic disease.

KEY WORDS

Histoplasma capsulatum; Oral cavity ulcers; HIV/AIDS.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis endémica de áreas subtropicales y húmedas, cuyo agente etiológico es el *Histoplasma capsulatum var capsulatum*. La enfermedad es endémica del continente americano y predomina en: Estados Unidos, Brasil, Venezuela, Argentina y Uruguay. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde formas asintomáticas hasta la enfermedad grave y diseminada, en pacientes inmunocomprometidos.

La histoplasmosis diseminada aguda o subaguda, se incluyó como enfermedad marcadora del Sida en el año 1987. Habitualmente, se presenta como un síndrome infeccioso inespecífico, acompañado de síntomas respiratorios y lesiones cutáneo-mucosas. Un pequeño porcentaje de pacientes, desarrollan formas graves diseminadas con manifestaciones clínicas de shock séptico y elevada mortalidad.

Se presenta un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que desarrolló una histoplasmosis diseminada subaguda con lesiones ulcerosas en la mucosa oral, como manifestación inicial de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 36 años, nacido en el partido de Moreno, Provincia de Buenos Aires, Argentina, con infección por VIH diagnosticada hacía diez años, sin antecedentes de enfermedades marcadoras del Sida. Ingresó a la División B, de VIH/Sida del Hospital de Enfermedades Infecciosas "FJ Muñiz" por síndrome de impregnación, tos productiva y lesiones ulceradas en paladar duro, úvula y pilares anteriores que le provocaban odinofagia y disfagia, de nueve meses de evolución.

Al ingreso, se constató síndrome de impregnación con pérdida de 15 kg de peso, regular estado general y palidez de piel y mucosas. El examen semiológico de la piel, mostró lesiones papulosas de aspecto perlado en cuello y hemicara izquierda, compatibles con moluscos contagiosos y lesiones cicatrizales de herpes zoster intercostal, en hemitórax izquierdo. Además, se palpaban múltiples y pequeñas adenopatías indoloras y móviles en cadena latero-cervical, bilaterales, submaxilares y occipitales.

Al examinar la cavidad bucal, se comprobó la presencia de varias úlceras de fondo sangrante localizadas en paladar duro, úvula y pilares anteriores (**Figs 1, 2 y 3**). Al examen del aparato respiratorio, se constató disminución global de la entrada de aire y murmullo vesicular disminuido, con presencia de escasos rales crepitantes bilaterales. Se palpaba hepatoesplenomegalia dolorosa. El examen cardiovascular y neurológico no mostró alteraciones de significación.



Fig 1: lesión ulcerosa debida a *Histoplasma capsulatum* en paladar duro.



Fig 2: lesión ulcerativa cubierta por secreción amarillenta en paladar.



Fig 3: histoplasmosis diseminada: múltiples lesiones ulcerosas en pilares anteriores y úvula.

Los resultados obtenidos de los exámenes bioquímicos de ingreso revelaron: una anemia microcítica e hipocrómica, Hto 25%, Hb 7,8g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 77,6 fL, hemoglobina corpuscular media (HCM) 24,3 pg, concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) 31,3 g/dl, recuento de glóbulos blancos: 3000/mm³. El recuento de linfocitos T CD4 + fue de 37 células/μL. La serología para virus de hepatitis B y C y la VDRL fueron negativas. La radiografía de tórax presentaba un patrón intersticio alveolar bilateral (**Fig 4**).

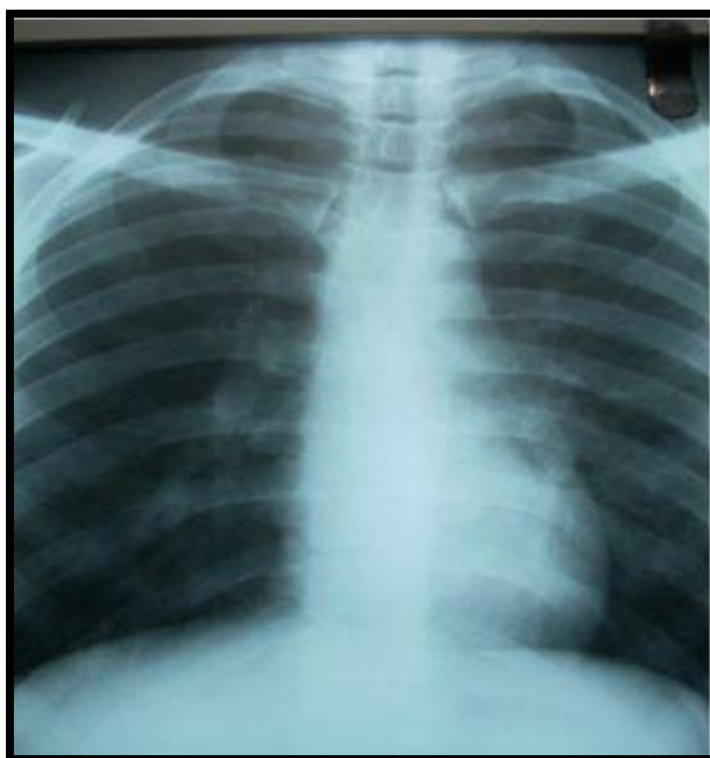


Fig 4: Rx tórax: infiltrado intersticial hiliofugal bilateral.

La ecografía abdominal, confirmó la existencia de hepatoesplenomegalia y presencia de múltiples adenopatías isoecoicas en retroperitoneo, región precava y ligamento hepatoduodenal e imágenes

hipoecoicas en bazo, mesenterio y retroperitoneo.

Se realizó escarificación de las lesiones de paladar y en el examen directo con la tinción de Giemsa, se observaron múltiples elementos redondeados en el interior de los macrófagos, rodeados de un típico halo claro compatibles con levaduras de histoplasma y levaduras ovals, teñidas de color marrón oscuro con la metenamina plata de Grocott (**Fig 5**).

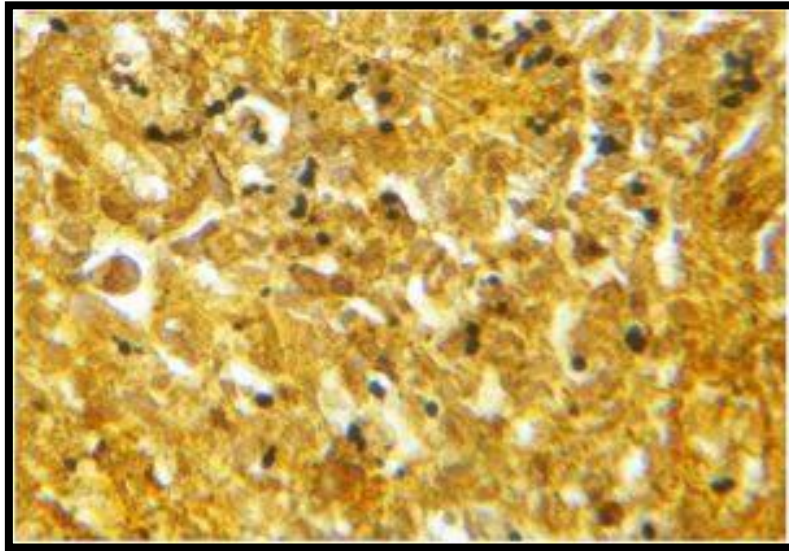


Fig 5: escarificación de la lesión de paladar: levaduras ovaladas de color marrón con la tinción de metenamina plata de Grocott.

Los hemocultivos para la identificación de hongos resultaron negativos y la serología para histoplasmosis, por técnica de inmunodifusión en gel de agar, también resultó negativa. Con los hallazgos clínicos y microbiológicos se diagnosticó histoplasmosis diseminada subaguda, con compromiso de la mucosa oral.

Se instauró tratamiento con itraconazol a la dosis de 400 mg/día por vía oral y tratamiento antirretroviral, de gran actividad (TARGA). Al cabo de catorce días el paciente presentó mejoría clínica, además de marcada mejoría de las úlceras del paladar (**Fig 6**).



Fig 6: marcada mejoría de la lesión de paladar luego de dos semanas de tratamiento con itraconazol.

DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una micosis sistémica debida al hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, del que se describen dos variedades: *Histoplasma capsulatum var capsulatum* agente causal de la histoplasmosis *capsulati* y el *Histoplasma capsulatum var duboisii*, productor de la histoplasmosis africana ¹.

Los defectos de la inmunidad celular, favorecen la aparición de las formas diseminadas de la enfermedad, las que son particularmente graves en personas que reciben quimioterapia, corticoides en forma prolongada, inmunosupresión por trasplantes y sujetos con Sida ².

Las formas diseminadas agudas y subagudas de la enfermedad, resultan de la reactivación de una infección latente y son mucho más graves en sujetos con Sida, en comparación con otras inmunodeficiencias ^{3,4}.

Por lo general, se presenta con síntomas generales de un síndrome infeccioso inespecífico, acompañados de lesiones cutáneas y mucosas, compromiso pulmonar, hepato-esplenomegalia y adenomegalias como el paciente que se describe. Con menos frecuencia, se observan úlceras perianales induradas, compromiso de la mucosa de la laringe, del tubo digestivo y del sistema nervioso central ^{5,6}.

Las manifestaciones cutáneas son variadas; las más frecuentes tienen un aspecto pápulo-necrótico, acneiformes y con menor frecuencia, moluscoide o variceliforme. Excepcionalmente se han descrito lesiones de aspecto rupioide ^{7,8}. En su evolución suelen cubrirse de costras y se localizan, sobre todo, en cuello, cara y tronco. En algunos pacientes, el aspecto poco llamativo y el hecho de ser asintomáticas, retrasan la consulta ^{5,9,10}.

Las lesiones mucosas son menos frecuentes, en las formas diseminadas subagudas y se presentan como úlceras parcialmente cubiertas con secreciones, que comprometen la mucosa oro-faríngea, laríngea o del glande ¹¹. Dentro de la cavidad bucal pueden localizarse en la lengua, el paladar, la mucosa bucal, gingival y faríngea ^{12,13}.

Las lesiones cutáneas y mucosas, proporcionan una alternativa importante para el diagnóstico no invasivo, como quedó demostrado en el paciente que se presenta. La escarificación de las mismas es útil, para llevar a cabo el citodiagnóstico de Tzanck, empleando los colorantes de anilina como el Giemsa, que permite observar las levaduras intracelulares con el típico halo claro y que se tiñen de marrón oscuro, con la metenamina de plata de Grocott ^{14,15}. El diagnóstico también puede establecerse, por el examen directo y el cultivo de muestras obtenidas por biopsia de las lesiones cutáneas y de las mucosas, de secreciones respiratorias (esputos o lavado bronquioalveolar) y de nódulos linfáticos.

El mielocultivo y la biopsia de la médula ósea, son con frecuencia positivos, aunque su realización no se efectúe en forma sistemática y se limita a los pacientes con pancitopenia.

Entre los métodos diagnósticos deben destacarse los hemocultivos, con la técnica de lisis centrifugación, utilizando sangre venosa anticoagulada. Dan resultados positivos en 50% a 70% de los pacientes con histoplasmosis y Sida y en alrededor del 20% de ellos, constituye el único método de diagnóstico ^{16,17,18}. Corti y col ¹⁹ en una serie que incluyó 26 pacientes con histoplasmosis asociada con el Sida, obtuvieron desarrollo en el 28.3% de los hemocultivos y en el 27%, este método resultó el único elemento para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de elección es el itraconazol, un triazólico de segunda generación de alto peso molecular, sintetizado en 1980. Se absorbe bien por vía oral, un 99% se une a proteínas plasmáticas y es altamente lipofílico. Tiene una vida media de 15 horas y se elimina casi sin cambios por orina y heces. El itraconazol es fungicida por acción selectiva sobre el sistema enzimático citocromo P-450, inhibe la enzima que transforma el lanosterol en ergosterol y de esta forma, interfiere con los principales sistemas enzimáticos, que permiten la supervivencia de los hongos sensibles. Se aconseja

iniciar el tratamiento, con una dosis de 300 mg de itraconazol después del almuerzo y cena durante los tres primeros días; luego se continúa con 200 mg dos veces por día, después de las comidas durante tres meses^{19,20}. En este momento, si el enfermo se encuentra asintomático, se rota a la profilaxis secundaria, con dosis de 200 mg por día hasta que, como consecuencia del tratamiento antirretroviral, el paciente alcance dos recuentos de linfocitos T CD4 + mayores de 200 células/ μ L, separados por tres meses de intervalo²¹. Estas dosis no se modifican en casos de insuficiencia renal. El itraconazol tiene una baja concentración en sistema nervioso central (inferior al 5%). Los efectos adversos más frecuentes son: las alteraciones gastrointestinales, el aumento de las transaminasas, la hepatitis colestásica, la alopecia, los trastornos cerebelosos, la hipertrigliceridemia, la hipopotasemia y la insuficiencia suprarrenal (con dosis de 600 mg/día o superiores). El itraconazol ha permitido obtener la remisión clínica en el 75% de los casos tratados y la mejoría se comprueba, a partir de los diez a quince días de iniciado el tratamiento²⁰.

En aquellos pacientes, que no pueden recibir tratamiento por vía bucal o presentan alguna contraindicación para la terapia con itraconazol, se indica anfotericina B desoxicolato (AMB). Descubierta en 1955, por Gold, Vandeputte y col a partir del *Streptomyces nodosus*, es un heptaeno con un peso molecular de 924. Por vía oral se absorbe menos del 5% y no se absorbe por vía intramuscular. Por lo tanto, la única vía de administración es la intravenosa. Tiene una vida media de 24 horas y el 95% circula unida a proteínas plasmáticas, pero no se acumula en plasma; un 4 a 5 % se excreta por el riñón en forma activa. La AMB se une a los esteroides (ergosterol) de la membrana del hongo, lo que altera la permeabilidad de la misma, al generar poros y cráteres que permiten la salida de iones intracelulares y ocasionan la muerte por lisis celular. Se utiliza en dosis de 0,5 a 0,8 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis total acumulada de 1,5 a 2 g. Se trata de una droga nefrotóxica, por lo que se debe disminuir la dosis cuando los niveles séricos de creatinina superen los 2.0 mg/mL. Los efectos adversos incluyen: insuficiencia renal, fiebre, flebitis, hipopotasemia, hipotensión arterial, hipomagnesemia, dolor abdominal, vómitos, leucopenia, hipocolesterolemia y anemia normocítica normocrómica. La perfusión rápida de la forma convencional (en menos de 1 hora), puede provocar hipotensión arterial y taquicardia. Excepcionalmente, se ha comunicado shock anafiláctico, hipoacusia, vértigo e insuficiencia hepática aguda²⁰.

El fluconazol es un derivado triazólico hidrosoluble de bajo peso molecular. Se absorbe bien por vía oral y tiene una biodisponibilidad que excede el 90%. La vida media plasmática es de 30 horas y se prolonga en pacientes con insuficiencia renal. Penetra bien en el espacio subaracnoideo y alcanza concentraciones útiles, en el líquido cefalorraquídeo y estructura oculares como la córnea y el humor acuoso. Tiene escasa metabolización hepática y el 80% se excreta en 4 a 5 horas por orina. El fluconazol es fungistático y actúa inhibiendo la síntesis de esteroides de la membrana del hongo. En casos de insuficiencia renal, cuando el clearance de creatinina es de 50 a 10 mL/minuto, la dosis se administrará cada 48 horas; si el clearance es menor de 10 mL/min, la administración deberá ser cada 72 horas. Los efectos adversos más comunes son: náuseas, vómitos, aumento de las transaminasas, exantemas de distinto tipo, molestias abdominales y sobreinfección por *Candida krusei* y *Candida glabrata*, que habitualmente son resistentes a fluconazol. Se lo ha propuesto para el tratamiento de las formas neurológicas (meningoencefálicas) de la histoplasmosis en dosis de 1200 a 1600 mg el primer día de tratamiento, seguidas de la mitad de esta dosis inicial durante ocho semanas. Sin embargo, los resultados son inferiores a los obtenidos con el uso de itraconazol. Debido a la buena respuesta al tratamiento con itraconazol y AMB desoxicolato, la AMB liposomal así como las otras formulaciones lipídicas, son poco utilizadas por su alto costo. Se indican en pacientes graves con insuficiencia renal o en aquellos, en los que los tratamientos anteriores han fracasado. La dosis de la AMB liposomal es de 3 a 5 mg/kg/día y la de la AMB en complejo lipídico es de 2,5 a 5 mg/kg/día. Con estas dos últimas presentaciones, al igual que con la AMB desoxicolato, la dosis

acumulada máxima es de 1,5 a 2 g²⁰.

La profilaxis primaria no está indicada en la histoplasmosis asociada al Sida.

La profilaxis secundaria se indica a todo paciente, que haya completado el tratamiento de la etapa aguda de la enfermedad. La droga de elección es el itraconazol en dosis de 200 mg diarios por vía oral. En pacientes que no pueden recibir este compuesto azólico, se indica AMB por vía intravenosa en dosis de 50 mg dos o tres veces por semana. La profilaxis secundaria puede interrumpirse en pacientes, que alcancen valores de linfocitos T CD 4 + mayores de 200 células/ μ L, en dos determinaciones sucesivas en un lapso de tres meses con cargas virales plasmáticas, indetectables en el mismo período²².

REFERENCIAS

1. George RB, Penn RL. Histoplasmosis. En: Sarosi GA, Davies SF, Editores. Fungal Diseases of the Lung. New York: Grune and Stratton. 1986; 69-85.
2. Wheat LJ, Slama TG, Zeckel ML. Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 1985; 78: 203-210.
3. Minamoto G, Armstrong D. Fungal infections in AIDS. Histoplasmosis and coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am 1988; 2: 447-456.
4. Raza J, Harris MT, Bauer JJ. Gastrointestinal histoplasmosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Mt Sinai J Med 1996; 63: 136-140.
5. Corti ME, Cendoya CA, Soto I, Esquivel P, Trione N, Villafañe MF, Corbera KM, Helou S, Negroni R. Disseminated Histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. AIDS Patient Care 2000; 14: 149-154.
6. Stover DE, White DA, Romano PA, Gellene RA, Robeson WA. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 1985; 78: 429-437.
7. Corti M, Villafañe MF, Palmieri O, Negroni R. Rupoid histoplasmosis: first case reported in an AIDS patient in Argentina. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2010; 52: 279-280.
8. Corti M, Villafañe MF, Negroni R, Palmieri O. Erythematous crusty lesion on the face of a patient with AIDS. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 131-132.
9. Negroni R. Avances en el diagnóstico de las micosis profundas. Rev Arg Micol 1994; 17: 3-13.
10. Negroni R, Robles AM, Arechavala A. Histoplasmosis diseminada en pacientes con Sida, su evolución y tratamiento. Rev Arg Micol 1991; 14: 5-12.
11. Solari R, Corti M, Cangelosi D, Escudero M, Negroni R, Saccheri C y col. Disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the larynx in a patient with AIDS. Report of a case and review of the literature. Rev Iberoam Micol 2007; 24: 164-166.
12. Dietrich PY, Pugin P, Regamey C, Bille J. Disseminated histoplasmosis and AIDS in Switzerland. Lancet 1986; 2: 752.

13. Studdard J, Smeed WF, Taylor MR. Cutaneous histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 689.
14. Hazelhurst JA, Vismer HF. Histoplasmosis presenting with unusual skin lesions in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Br J Dermatol* 1985; 113: 345-348.
15. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi MH, Taborda A. Value of direct and indirect diagnostic methods in systemic mycoses associated with AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993; 35: 163-169.
16. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeasts from lysis-centrifugation and a conventional blood culture system. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 300-304.
17. Bille J, Stockman L, Roberts GD, Horstmeier CD, Ilstrup DM. Evaluation of a lysis-centrifugation system for recovery of yeasts and filamentous fungi from blood. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 469-471.
18. Bianchi M, Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Helou S, Corti M. Comparative study of three blood culture systems for the diagnosis of systemic mycoses associated with AIDS. *J Med Mycol* 1997; 7: 134-136.
19. Corti M, Negroni R, Esquivel P, Villafañe MF. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. *Enf Emerg* 2004; 6: 8-15.
20. Negroni R. Histoplasmosis. En: Corti M, editor. *Profilaxis y tratamiento de las Infecciones Oportunistas, Neoplasias y otras complicaciones de la Enfermedad HIV/SIDA*. Buenos Aires 2013; 81-85.
21. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R y col. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16: 100-107.
22. Negroni R, Helou SH, López-Daneri G, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interruption of antifungal secondary prophylaxis in AIDS-related histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 75-78.