

## Formas de presentación de la histoplasmosis en pacientes con SIDA

### Presentations of histoplasmosis in AIDS patients

*Dr. Aldo Ruiz Díaz, Dra. Cristina Vicenti, Dra. Aurelia Taboada, Dr. Gustavo Benítez. Servicio de Clínica Médica - IMT*

---

**Introduction:** histoplasmosis, is a systemic fungal infection endemic in our country, caused by *Histoplasma capsulatum*. It is the second systemic fungal infection in AIDS patients. It is most often disseminated with fever, loss weight, hepatosplenomegaly with involvement of multiple organs, with lives compromising in the most serious cases. The 90% occur in patients with CD4 <100 cells/mm<sup>3</sup>. It may be located in different organs.

**Objective:** To characterize the various presentations of histoplasmosis in AIDS patients admitted in the IMT. **Design:** descriptive, observational, retrospective cross-sectional.

**Materials and Methods:** We studied 28 patients with AIDS and histoplasmosis, during 01/2007 to 06/2009. The variables studied was: age, sex, origin, presence and evolution of fever and CD4 count, diagnosis methods. The data were loaded into a spreadsheet in Excel (R), and analyzed by Epi Info version 3.5.1 system (R).

**Results:** Of the 28 patients, 19 (67.9%) were males, mean age 29.5 years (22-44). They come from Asunción and Central 14 (50%). The CD4 count was performed in 25 (89.28%) of these 20 pts (80%) with less than 50, 2 (8%) between 50 and 100, and 2 (8%) between 100 and 150. With fever 21 (75%) (15 (71.42%), prolonged fever). Skin lesions were found in 17 (60.7%) (5 involving oral mucosa and 1 nodal); mucosal lesion 1, mucosal lesion and nodal 1, lymph node 6 (21.42%) (1 Aspirates from Bone Marrow [ABMP] and 1 biopsy [Bx] transbronchial positive) without skin lesions, mucosal or lymph node 3 (10.34%) (2 ABMP and 1 Bx positive duodenal).

Of the 15 patients with prolonged fever: 9 (60%) do not presented skin lesion or mucosal (all with pulmonary infiltrates, 4 with splenomegaly, hepatomegaly and 1 with ABMP 3 with positive). 7 (25%) die, all with systemic disease and prolonged fever. The Dx was performed by scarification of skin and/or mucosa, Bx (nodal, duodenal and transbronchial) and ABMP culture-positive (1 with positive blood culture).

**Key words:** Histoplasmosis, ABMP, AIDS.

## Resumen

**Introducción:** La histoplasmosis, micosis sistémica endémica en nuestro país, producida por *Histoplasma capsulatum*. Es la segunda micosis sistémica en pacientes con SIDA. Es más frecuentemente diseminada con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia con compromiso de múltiples órganos, comprometiendo la vida de los casos más graves. El 90% se presenta en pacientes con  $CD4 < 100$  cel/mm<sup>3</sup>. Puede ser localizada en diferentes órganos.

**Objetivo:** Caracterizar las diferentes formas de presentación de la histoplasmosis en pacientes con SIDA, internados en el IMT. Diseño: descriptivo, observacional, retrospectivo, de corte transversal. Materiales y métodos: se han estudiado 28 historias clínicas de pacientes con diagnóstico (Dx) de SIDA e histoplasmosis, internados de 01/2007 a 06/2009. Las variables: edad, sexo, procedencia, presencia y evolución de la fiebre y recuento de CD4, métodos Dx. Los datos fueron cargados en una planilla de Excel 2003, y analizados por el Sistema Epi Info version 3.5.1.

**Resultados:** de los 28 pacientes, 19 (67,9%) del sexo masculino, la media de edad 29,5 años (22-44). Proceden de Asunción y Central 14 (50%). El recuento de CD4 se realizó en 25 (89,28%), de estos 20 pctes (80%) con menos de 50, 2 (8%) entre 50 y 100, y 2 (8%) entre 100 y 150. Con fiebre 21(75%) (15(71,42%) fiebre prolongada). Se encontró lesiones en piel en 17(60,7%) (5 de con participación de mucosa oral y 1 ganglionar); lesión mucosa 1; lesión mucosa y ganglionar 1; afectación ganglionar 6 (21,42%) (1 Punción aspirativa de Médula ósea [ABMP] y 1 Biopsia [Bx] transbronquial positivas); sin lesiones en piel, mucosa ni ganglionar 3 (10,34%) (2 ABMP y 1 Bx duodenal positivas). De los 15 pacientes con fiebre prolongado: no presentaron lesión de piel ni mucosa 9 (60%) (todos con infiltrado pulmonar, 4 con esplenomegalia, 1 con hepatomegalia y 3 con ABMP positiva). Óbitos 7(25%) todos con afectación sistémica y fiebre prolongado. El Dx se realizó por escarificación de piel y/o mucosa, Bx (ganglionar, duodenal y transbronquial) y ABMP con cultivo positivo (1 con hemocultivo positivo).

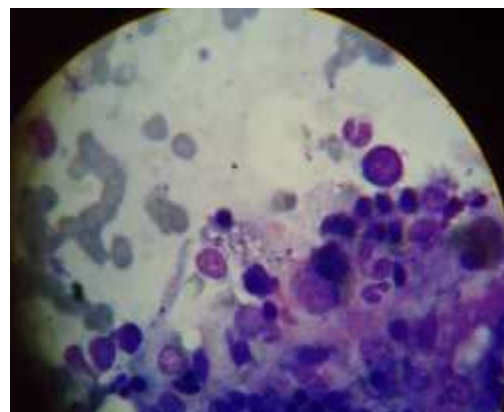
**Conclusión:** En este grupo existe un franco predominio de la histoplasmosis con lesiones cutánea, siendo la forma sistémica menos de la mitad, teniendo como principal manifestación la fiebre prolongada con una alta mortalidad.

**Palabras claves:** Histoplasmosis, ABMP, SIDA.

## Introducción

La Histoplasmosis es una micosis sistémica causada por un hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* (Imagen 1).

Constituye la segunda micosis sistémica que compromete la vida de pacientes con SIDA. En la tierra presenta una forma micelial, además



presenta su fase teleomorfa o sexuada llamada *Ajellomyces capsulatus*. Es de predominio en América y África, pero de distribución universal con dos variedades: *H. capsulatus* var *capsulatus* agente de la forma clásica e *H. capsulatus* var *duboisii* causante de la *Histoplasmosis duboisii* o *Histoplasmosis africana* (1). Este hongo vive en la tierra a pH ácido, rica en restos orgánicos, como heces de pájaros negros, aves de corral y los murciélagos, en clima subtropical o templado, en lugares oscuros y húmedos (1-2).

El viento es el principal agente dispersor especialmente de las microconidias que es el elemento infectante, ingresa al organismo por vía inhalatoria y los esporos llegan al alveolo pulmonar, donde se transforman en levaduras, son fagocitados por neutrófilos y macrófagos alveolares, pudiendo crecer dentro de la célula sobre todo del sistema monocito-histiocitario.

La mayoría de las infecciones son asintomáticas o autolimitadas formando granulomas que con el descenso de la inmunidad se reactiva, siendo probablemente éste el mecanismo más común en los pacientes con SIDA, aunque no resulta claro si la patogenia de la histoplasmosis diseminada en estos pacientes responde a una infección aguda o a la reactivación de una infección latente, se considera que ambos mecanismos pueden estar presentes (1-5). El agente productor de la casi totalidad de los casos asociados a SIDA es el *Histoplasma capsulatus* var *capsulatus*. Afecta por igual a todas las razas y a ambos sexos antes de la pubertad, pero en los adultos predomina en los hombres mayores de 50 años, fumadores crónicos y alcohólicos. Es considerado un hongo oportunista también en los pacientes inmunosuprimidos debido a transplante de órganos, linfomas, leucemia y administración de corticoesteroides o inmunosupresores.

En el huésped comprometido por defectos en la inmunidad celular aparecen las formas graves de la histoplasmosis. Las formas diseminadas agudas de la enfermedad resultan de la reactivación de la infección latente y son mucho más graves en sujetos con SIDA que en personas con otras inmunodeficiencias 4-6. Las manifestaciones clínicas presentes en el 40% de los casos son fiebre prolongada, astenia, anorexia, pérdida de peso, anemia, lesiones cutáneas papulo-ulceradas (Imagen 2), hepatomegalia, esplenomegalia, intersticiopatia pulmonar micronodular, tos, disnea, expectoración mucopurulenta y adenomegalias.



Menos frecuentemente puede haber diarrea, úlceras bucofaríngeas o laríngeas, leucopenia, plaquetopenia y compromiso del sistema nervioso central. En éste último caso la incidencia es de menos de 5 %, con una meningoencefalitis con LCR claro y compromiso de los pares craneanos, de difícil diagnóstico, porque rara vez es cultivado en este material. Se debe sospechar en pacientes con histoplasmosis diseminada con manifestaciones neurológicas, especialmente parálisis del motor ocular externo y que revierte con el tratamiento antifúngico específico, su presentación es similar a la tuberculosis o criptococosis (1,4)

Debe tenerse en cuenta que un 5% a 10% de los pacientes con histoplasmosis diseminada y sida presentan también criptococosis. Por lo que el estudio de LCR debe ser siempre minucioso e incluir la determinación de antígeno para *Cryptococcus neoformans* (7) Una proporción variable, aunque minoritaria de pacientes, se presentan en estado de shock séptico con elevada mortalidad. El diagnóstico de histoplasmosis en un paciente HIV reactivo requiere el inicio de terapia antirretroviral en el mínimo plazo posible. La forma clínica más frecuente en el paciente con SIDA es la diseminada aguda y se incluye entre las patologías marcadoras del síndrome. El nivel de inmunodeficiencia en que aparece esta infección es severo, menos de 100 cel/ml., incluso menos de 50 cel/ml. Los autores reportan una mortalidad inmediata del 27%, que se eleva al 46% a los 2 años.4,6.

Con estos antecedentes tuvimos como objetivo caracterizar las diferentes formas clínicas de presentación de la histoplasmosis en pacientes con SIDA internados en el IMT.

## **Materiales y métodos**

Se han estudiado 28 historias clínicas de pacientes con diagnóstico (Dx) de SIDA e histoplasmosis, internados en IMT desde enero del 2007 hasta junio del 2009. Las variables analizadas fueron: la edad, sexo, procedencia, presencia y evolución de la fiebre, recuento de CD4, manifestaciones clínicas principales y métodos Diagnósticos. Los datos fueron cargados en una planilla de Excel 2003, y analizados por el Sistema Epi Info version 3.5.1

## **Resultados**

Fueron del sexo masculino 19 pacientes (67,9%) Figura 1, la media de edad fue de 29,5 años (22-44). Proceden de Asunción y Central 14 pacientes (50%) Figura 2. El recuento de Linfocitos (Lc) T CD4 se realizó en 25 (89,28%), de estos 20 pts (80%) presentó Lc CD4 menor de 50 cel/ml, 2 (8%) Lc CD4 entre 50 y 100 cel/ml, y 2 (8%) Lc CD4 entre 100 y 150 cel/ml. Figura 3. Presentaron historia de fiebre previa al ingreso 21 pacientes (75%) de estos 15 pacientes (71,42%) referían antecedente de fiebre prolongada.

Figura 1. Frecuencia de sexo



Figura 2. Procedencia

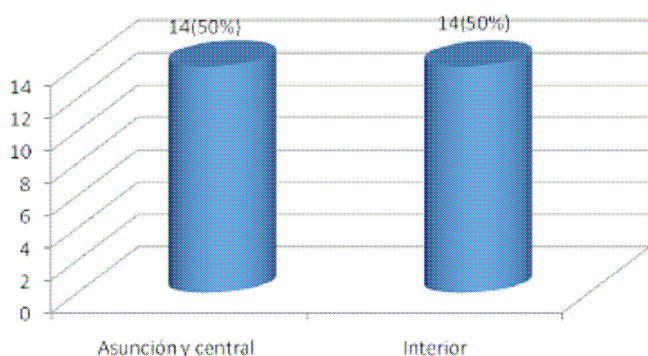
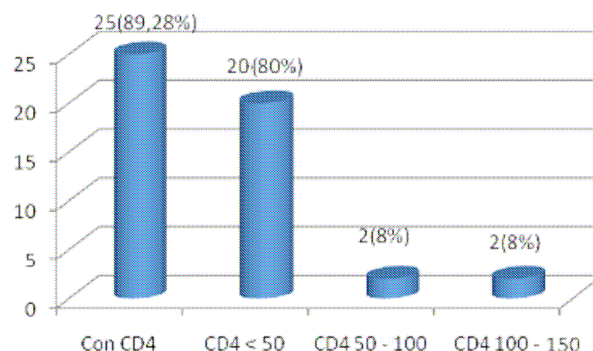


Figura 3. Conteo de CD4



Se encontró lesiones en piel en 17(60,7%) de éstos 5 pacientes además con participación de mucosa oral y 1 con participación ganglionar. Lesión mucosa 1 paciente. Lesión mucosa y ganglionar 1 paciente. Afectación ganglionar 6 pacientes (21,42%) de los cuales 1 con ABMP y 1 con Bx transbronquial positivas. No presentaron lesiones en piel, en mucosa ni ganglios 3 pacientes (10,34%) de los cuales el diagnóstico se realizó por ABMP y 1 por Bx duodenal positivas (Tabla 1). De los 15 pacientes con fiebre prolongado: no presentaron lesión de piel ni mucosa 9 (60%) todos con infiltrado pulmonar, 4 de ellos con esplenomegalia, 1 con hepatomegalia y 3 con hallazgo del hongo en Médula ósea por ABMP.

Óbitos se registraron en 7 pacientes (25%) todos con afectación sistémica y fiebre prolongado (Tabla 2). El Dx se realizó por escarificación de piel y/o mucosa, Bx (ganglionar, duodenal y transbronquial) y ABMP con cultivo de cédula ósea positivo de los cuáles 1 presento además hemocultivo positivo.



Tabla 1. Afectación concomitante de otros órganos según la manifestación clínica.

Manifestaciones clínicas	N° de pte	Afectación concomitante de otros órganos	N°
Lesiones en piel	17 (60,7%)	Participación de mucosa oral	5
		Afectación ganglionar	1
Lesión mucosa	1		
Lesión mucosa y ganglionar	1		
Afectación ganglionar	6 (21,42%)	Con ABMP positiva	1
		Con biopsia transbronquial positiva	1
Sin lesión de cutáneo mucosa ni ganglionar	3 (10,34%)	Con ABMP positiva	2
		Con biopsia duodenal positiva	1

Tabla 2. Hallazgos clínicos de los pacientes incluidos en la serie según presencia de fiebre.

Presencia de fiebre	N°/%	Hallazgos clínicos	N°
Fiebre	21(75%)	Sin lesión cutáneo-mucosa	9
Fiebre prolongada	15 (71,42%)	Infiltrado pulmonar	9
		Esplenomegalia	4
		hepatomegalia	1

## Discusión

El advenimiento del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), ha cambiado la historia natural del VIH/SIDA, con disminución de las hospitalizaciones y la mortalidad, así como la incidencia de infecciones oportunistas 8. Sin embargo, todavía una proporción significativa de pacientes, 44,5% en nuestro hospital, 9 conoce su infección por HIV a partir del diagnóstico de su infección oportunista, y muchos pacientes no tienen acceso adecuado a los cuidados médicos, mientras que otros no presentan una respuesta sostenida a la terapia HAART por diversas razones como mala adherencia toxicidad e interacciones de drogas, y resistencia a las drogas antirretrovirales. En estos pacientes, las micosis y otras infecciones oportunistas siguen produciendo elevada mortalidad si el tratamiento específico no es iniciado rápidamente (10).

En esta serie de pacientes la histoplasmosis se presentó en menos del 5% de los ingresos hospitalarios en el periodo del estudio. Si bien se describe que la forma sistémica es la forma de presentación más frecuente de la histoplasmosis, en este grupo representó menos de la mitad, teniendo como

principal manifestación la fiebre prolongada, con compromiso pulmonar, evidenciado a la radiografía de tórax y presencia de organomegalias con una alta mortalidad.

Predominantemente la forma de presentación fue la cutánea con lesiones variadas. En número significativo de pacientes e encontró el hongo en médula ósea. Se evidencia la agresividad de este hongo en estos pacientes, su facilidad de diseminarse afectando múltiples órganos, con diferentes manifestaciones, y su presencia sobre todo en aquellos con compromiso severo de la inmunidad, presentándose en más del 80% en pacientes con CD4 menos de 50 cel/ml. Si bien no es objeto del presente estudio es importante recalcar la importancia de los métodos diagnósticos, sobre todo las escarificaciones de las lesiones de piel y las biopsias de múltiples órganos que son los dos elementos que nos proveen un Dx rápido, sobre todo aquellos pacientes con formas graves y diseminadas en quienes un Dx y tto precoz son importantes en vista a que la respuesta del Histoplasma a la anfotericina B y al itraconazol es muy buenas.

## **Conclusión**

Los cultivos tanto mielo como hemocultivos tiene una positividad del 70% pero tardan 2 semanas y la búsqueda de anticuerpos específicos son negativos en el 65% en los pacientes con SIDA. (1)

No encontramos en esta serie ningún paciente con compromiso del Sistema Nervioso Central.

## **Referencias**

1. Jorge A. Benetucci. SIDA y enfermedades asociadas. Tomo 1. 3º Edición
2. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Taborda A. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, su evolución y tto. Rev. Arg. De micología. 14: 5-12
3. Sarodi G., Davies A, Fungal diseases of the lung 3º edi. Filadelfia Baltiore, Estadod Unidos. 2000
4. Enfermedades Infecciosas. Principio y Prácticas. Mandell, Benett, Dolin.. Tomo II. 5ta Edición. 2004.
5. United States Public Health Service (USPHS)-Infectious Disease Society of America (IDSA) Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infections in Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. MMWR 2004 (En prensa).
6. Corti M, Negroni R, Esquivel P, Villafañe M. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. Enfermedades Emergentes, España, Ed. Nexus (En prensa)

7. Arechavala López A, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnósticos de las micosis sistémicas asociadas a SIDA. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2005, 35:163-9
8. Pedro Cahn. Histoplasmosis en pacientes con VIH en la era HAAR. *Enf Emerg* 2004;6(1):5-7.
9. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60

---

Solicitud de Sobretiros:

Dr. Gustavo Benítez  
Clínica Médica  
Instituto de Medicina Tropical  
Asunción, Paraguay  
clinica.medica@imt.edu.py