



# Caso clínico

Histoplasmosis diseminada en un  
paciente con el VIH

Dr. Martín López

Residente de Cátedra de Enfermedades Infecciosas



# Historia Clínica:

- SM 44 años, situación de calle, se desempeña zafralmente como monteador y en cosechas.
- AP: test de ELISA + para VIH en 2011, no se realizó estudio confirmatorio, sin controles posteriores. Ex UDIV, tabaquista intenso, alcoholista. Niega otros AP patológicos a destacar.
- MC: Enviado desde Hospital del interior por cuadro de tres meses de evolución de lesiones de piel, síndrome poliadenomegálico y repercusión general.



# Historia Clínica:

- EA: comienza hace 3 meses con la aparición de lesiones en piel y mucosa yugal, polimorfas, que se distribuyen en todo el cuerpo y tienden a la ulceración.
- Concomitantemente artromialgias intensas y adenopatías en múltiples territorios, no dolorosas, móviles, sin adherencia a planos superficiales ni profundos.
- 15 días antes del ingreso agrega sensación febril, chuchos de frío, sin predominio horario, tos con expectoración escasa mucosa.
- Se constata muguet oral.



# Historia clínica:

Internado en hospital del interior del país, se realiza:

- ELISA x 2: positivo y Western Blot confirmatorio de VIH positivos.
- RxTx: infiltrado intersticial bilateral.
- LDH: 499, FA: 346
- LBA: con examen positivo para *P. jirovecii*
- Se inicia tto con TMP-SMX y con Fluconazol.



# Examen físico:

Al ingreso al servicio se destaca:

- Pte adelgazado.
- PyM: normocoloreadas, a nivel de piel sobre toda la superficie corporal se observan lesiones de variados tamaños, polimorfas, muchas de ellas ulceradas, sin compromiso de mucosas. No se observan lesiones rojo-vinosas.
- BF: no se observan lesiones ni muguet.



# Examen físico:

- LG: adenomegalias en múltiples territorios, firme-elásticas, móviles, no dolorosas, satélites a territorios con lesiones de piel descritas.
- PP: se destaca la presencia de estertores crepitantes en cara axilar derecha. SatO<sub>2</sub>:98% VEA, en reposo, no disminuye la saturación O<sub>2</sub> post-esfuerzo.
- Resto del EF sin particularidades.



# Examen físico:





# Examen físico:







# EN SUMA:

PTE SM 44 AÑOS, VIH/ INMUNODEPRESIÓN CLÍNICA SEVERA


EXANTEMA CUTÁNEO POLIMORFO

SD FEBRIL PROLONGADO

SD POLIADENOMEGÁLICO

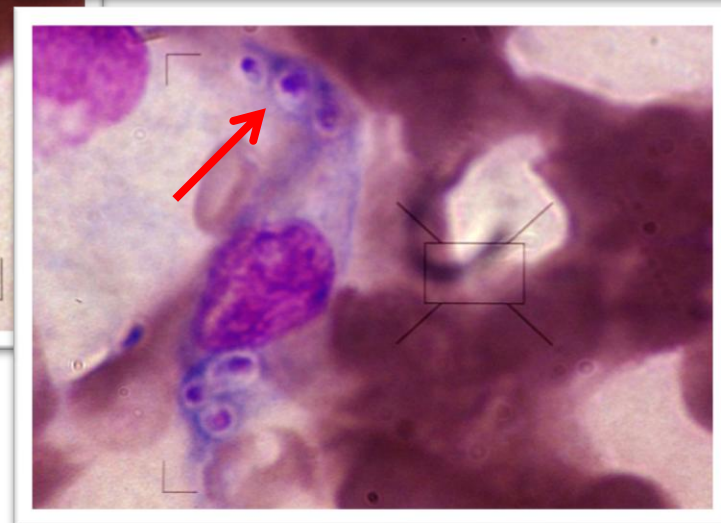
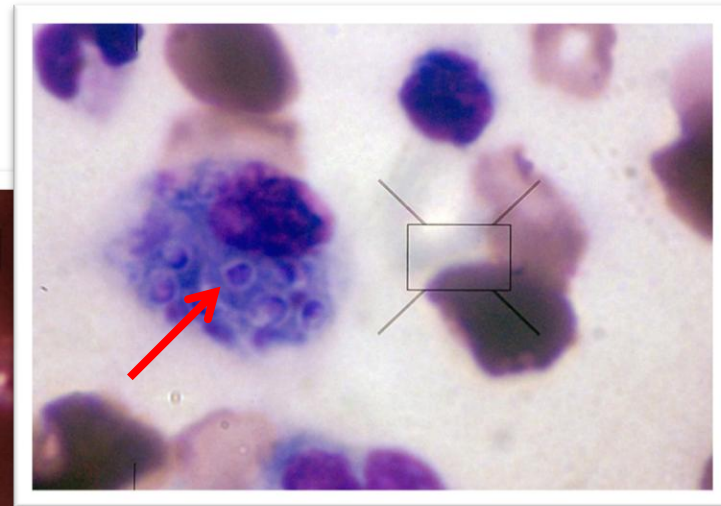
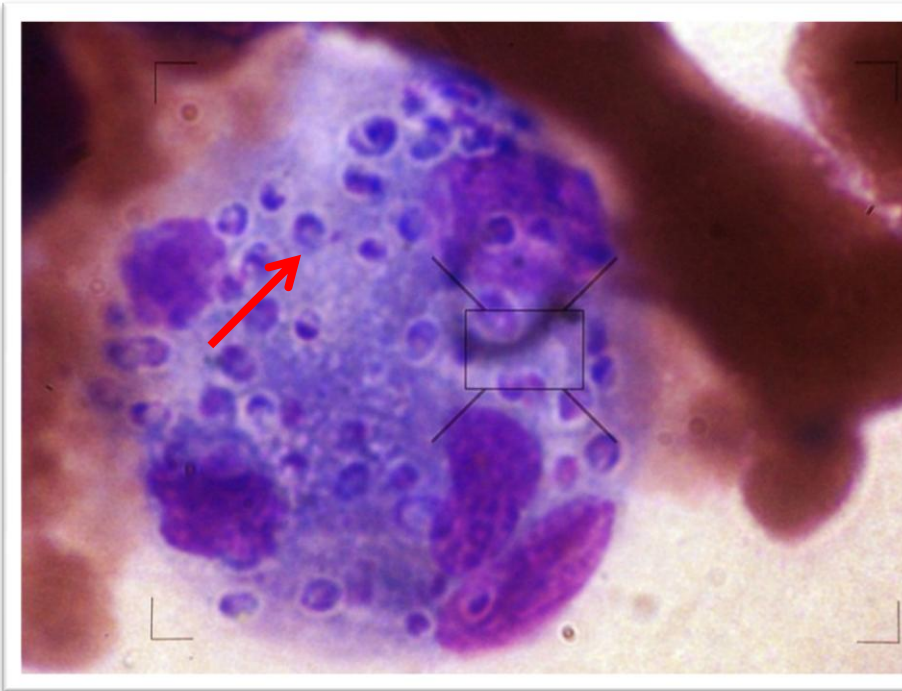
SD REPERCUSIÓN GENERAL



- PLANTEOS:
- Micosis sistémicas: 
  - 1° Histoplasmosis
  - 2° Criptococosis
- Micobacteriosis
  
- SE REALIZA EXAMEN MICOLÓGICO DIRECTO Y BIOPSIA DE LESIONES CUTÁNEAS, ADEMÁS DEL RESTO DE PARACLÍNICA PARA VALORACIÓN.



Estudio micológico directo con coloración Giemsa :



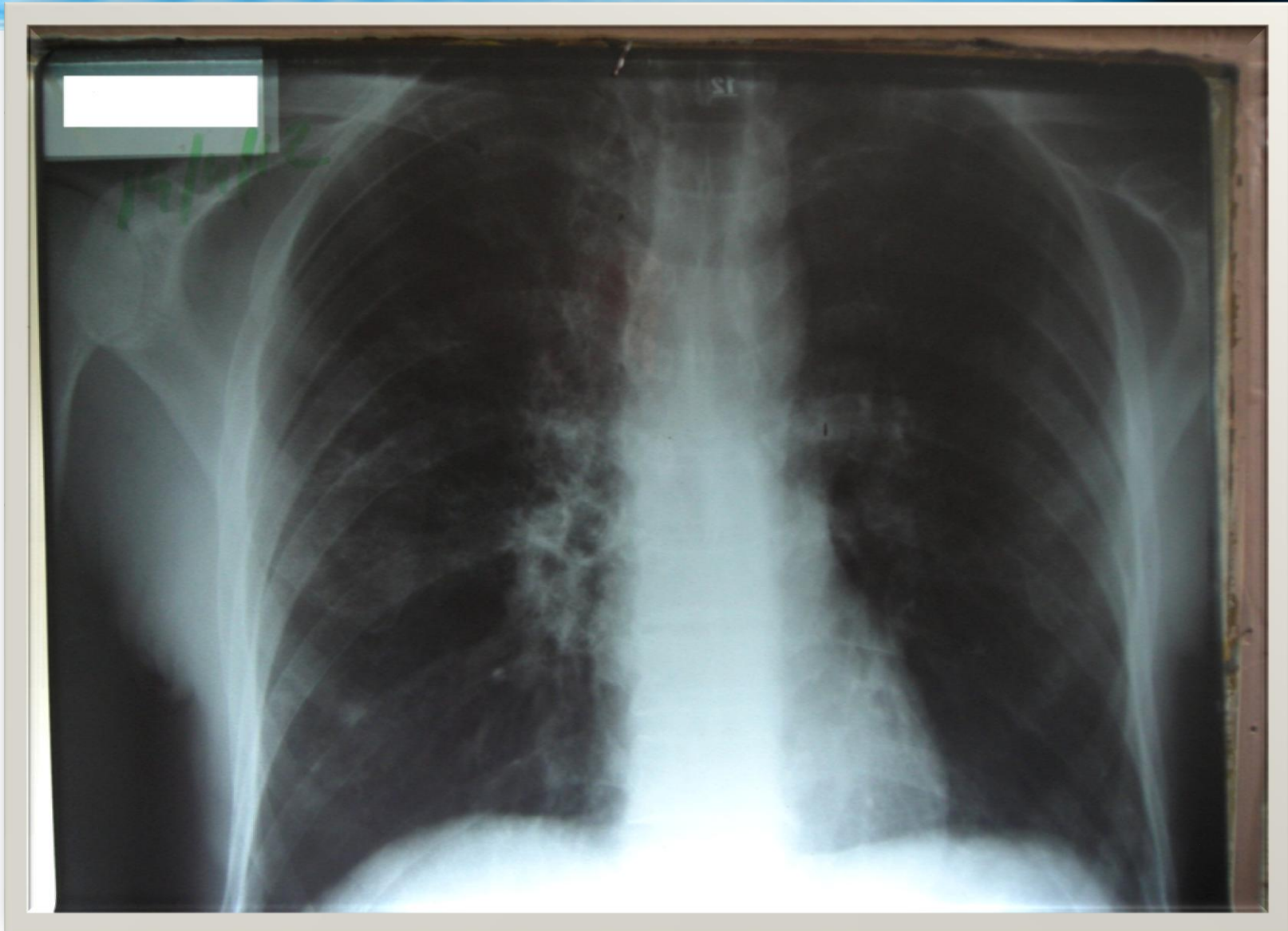


# Paraclínica:

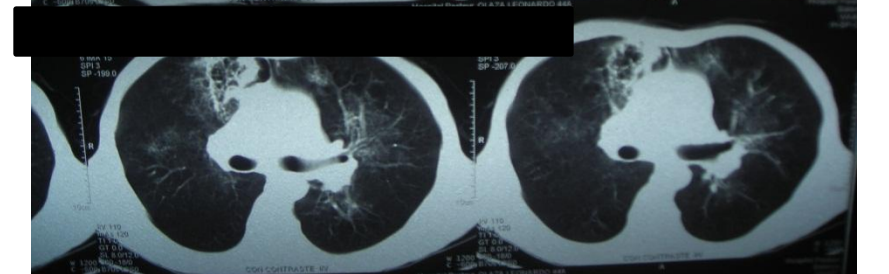
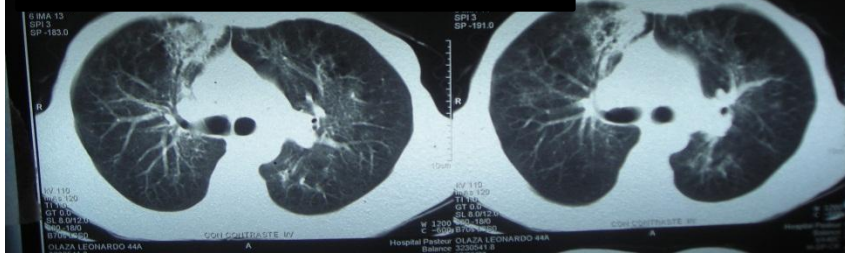
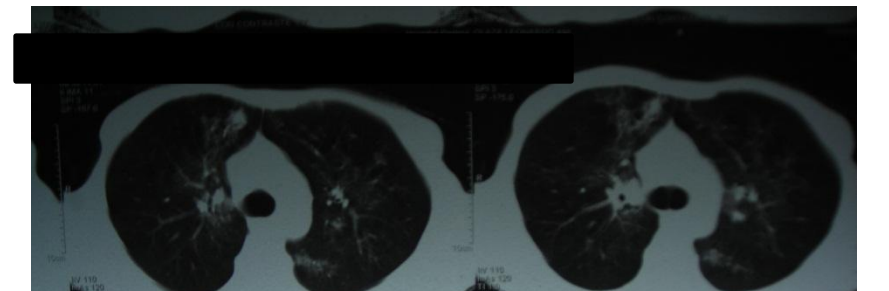
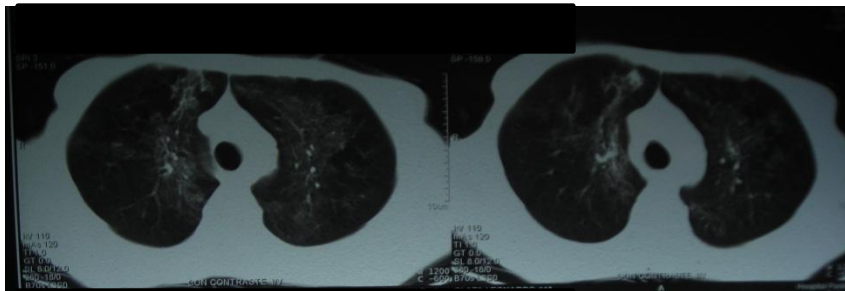
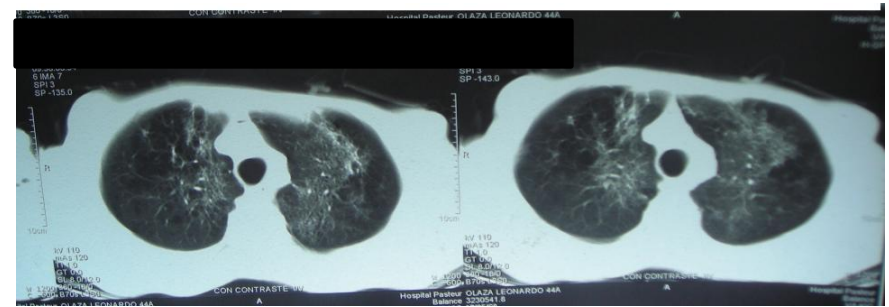
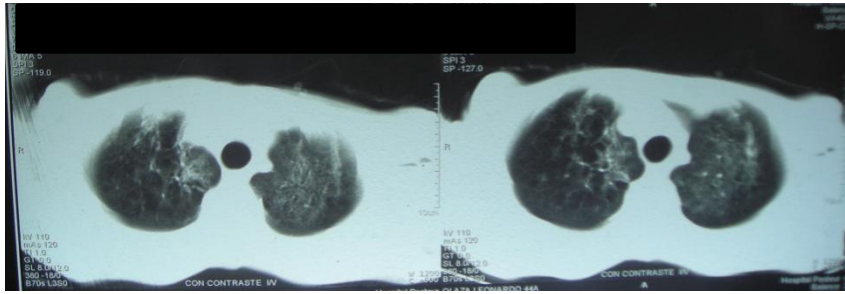
- Biopsia de lesiones cutáneas: se observan levaduras intracelulares con características morfológicas y tintoriales de *Histoplasma capsulatum*.
- CV:  $\gt 500.000$  copias ( $\log \gt 5.69$ )
- PL: CD4 48/ml



# RxTx:



# Tomografía de tórax:





# Paraclínica:

- Informe tomografía:

Infiltrado intersticial bilateral en vidrio deslustrado a nivel de ambos lóbulos superiores con algún sector de consolidación en lóbulos superior derecho a nivel paramedial basal, con bronquios dilatados en su interior y en sector antero-basal de lóbulo medio. Enfisema centrolobulillar en ambos vértices.



# Tratamiento:

- Una vez confirmado el diagnóstico se comienza tto con Anfotericina B 50 mg iv día para Histoplasmosis, y se comienza tratamiento para *Pneumocystis* con TMP-SMX 15 mg/kg/día.





# Evolución:

- En apirexia desde el ingreso.
- Buena evolución de lesiones cutáneas, que comienzan a disminuir de tamaño y desaparecer.
- Disminución de tamaño y número de adenopatías.
- A los 14 días de tto con Anfotericina B se rota el tto a Itraconazol vo 200 mg/12 hs.



# Evolución:





# Histoplasmosis

## Etiología:

- Infección producida por el hongo *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*.
- Hongo dimorfo: se presenta en su forma filamentosa (saprofítica) se cultiva en Sabouraud a 28°C; y la forma levadura (parasitaria) se cultiva en medios enriquecidos a 37°C y es la responsable de las lesiones en el huésped.



# Histoplasmosis

- De distribución mundial, endémico en todo Uruguay.
- Habita en suelos enriquecidos con excretas de aves y guano de murciélagos.
- La infección por la inhalación de las partículas infectantes (conidias), las cuales llegan al pulmón que se considera el órgano blanco, son fagocitadas por los macrófagos alveolares, donde se transforman en su forma de levadura y desarrollan la enfermedad.
- Se disemina vía linfática al torrente sanguíneo parasitan principalmente el sistema Retículo endotelial (linfáticos, hígado, bazo, pulmón ).



## Distribución mundial de Histoplasmosis



disponible en: <http://www.eiialdia.com/2010/09/vol-9-num-2-enfermedades-asociadas-%E2%80%93-infecciones-por-hongos-un-reto-diagnostico-y-terapeutico/>



# Histoplasmosis

- Presentación clínica depende del número de conidias inhaladas, estado inmune del hospedero y la edad.
- Desde una infección pulmonar localizada autolimitada (asintomática) hasta forma diseminada aguda fatal, particularmente grave en individuos inmunosuprimidos, especialmente, aquéllos con sida.

Wheat LJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis*. **2007**; 45 (7):807-825



# Histoplasmosis:

- SIDA, efecto significativo en la epidemiología de histoplasmosis en áreas de alta endemicidad.
- Incidencia de la enfermedad en ha disminuido notablemente con el TARV.
- Mayoría de casos de histoplasmosis en pacientes con SIDA en aquéllos que no reciben TAV.
- Enfermedad puede ser consecuencia de infección aguda o reactivación de una infección previa.



# Histoplasmosis:

- **Formas clínicas:**
  1. Histoplasmosis pulmonar aguda.
  2. Histoplasmosis pulmonar crónica.
  3. Histoplasmosis diseminada progresiva.
  4. Histoplasmosis cutánea.
  5. Histoplasmosis ocular.





# Histoplasmosis pulmonar:

## Entre las manifestaciones clínicas agudas más frecuentes:

- Fiebre, cefalea, pérdida de peso, anorexia, diarrea o vómitos,
- Malestar general, mialgias, debilidad, fatiga.
- En ocasiones síntomas respiratorios, como tos seca.
- 6% presentan artralgias, eritema nodoso, eritema multiforme.



# Histoplasmosis diseminada:

- Es aquella que no mejora luego de 3 semanas de tratamiento, o en la que hay evidencia de compromiso extrapulmonar.
- Incidencia 1/2000 casos de Histoplasmosis.
- La infección extrapulmonar o diseminada es marcadora de estadio SIDA en los ptes VIH+. Existe riesgo aumentado de la enfermedad con recuentos de  $CD4 < 100/mm^3$ .
- FR: edad (frec en niños y ancianos), inmunodepresión.
- Evolución: curso agudo fulminante, o curso crónico (granulomas tisulares).



# Histoplasmosis diseminada:

## Manifestaciones clínicas:

- Fiebre, malestar general, pérdida de peso, tos, diarrea.
- EF: hepatoesplenomegalia, adenomegalias, estertores crepitantes a nivel PP. Menos frecuentes, ictericia, úlceras orofaríngeas. Las lesiones cutáneas son frecuentes y diversas.
- LAB: Anemia (90%), leucopenia, plaquetopenia, aumento de FA, y enzimas hepáticas.
- RxTx: neumonitis asimétrica, aumento de densidad a nivel hilar.
- Sin tratamiento alta mortalidad, cercana al 100%.



# Diagnóstico:

CLÍNICO

EPIDEMIOLÓGICO

MICOLÓGICO

SEROLÓGICO



# Diagnóstico micológico:

Examen micológico:

- Directo: tinción con Giemsa.
- Presencia de macrófagos con levaduras en su interior.
- Gemación polar y típica tinción en casquete.
- Otras tinciones que pueden utilizarse son: PAS, Gomori-Grocott, o hematoxilina-eosina.



# Diagnóstico micológico:

- ▶ Para confirmar el dimorfismo sembrar paralelamente en medios típicos como agar Sabouraud a 28°C y en medios enriquecidos a 37°.
- ▶ El tiempo de incubación de las muestras debe ser mayor a 6 semanas.
- ▶ A menudo se obtienen resultados a las 3 semanas, y cerca del 90% exhiben crecimiento a los 7 días.



# Diagnóstico x detección de Ag.

- Búsqueda de Ag capsular mediante ELISA, positivo en 90% en enfermedad diseminada aguda, 40% en enfermedad pulmonar cavitada, y 20% en enfermedad pulmonar aguda.
- Mayor sensibilidad que la búsqueda de anticuerpos para valorar recurrencias.
- Útil para seguimiento en enfermedad diseminada aguda.
- No se realiza en nuestro país.



# Diagnóstico serológico:

- Métodos más usados: fijación de complemento, búsqueda de Anticuerpos, y bandas de precipitación.

## Limitaciones:

1. Las elevaciones de Ac muchas veces son tardías.
2. Muchas veces no pueden distinguir entre infección pasada o aguda.
3. **Negativos hasta en un 50% en ptes inmunodeprimidos.**

Guimaraes AJ, et al. Diagnosis of histoplasmosis. Braz J Microbiol. **2006**; 37(1) 1-13.





# Diagnóstico por PCR:

- PCR: recientemente se ha desarrollado la determinación de ácidos nucleicos por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, la cual ha demostrado ser un método sensible y rápido, pues puede realizarse directamente sobre la muestra.
- Resultados en 24 hs de obtenido la muestra.

Rickerts V, et al. Rapid PCR-Based Diagnosis of Disseminated Histoplasmosis in an AIDS Patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2002**; 21:821–823.



**Table 2. Indications for antifungal therapy.**

---

Definite indication, proven or probable efficacy

Acute diffuse pulmonary infection, moderately severe symptoms, or severe symptoms

Chronic cavitary pulmonary infection

Progressive disseminated infection

CNS infection

Uncertain indication, unknown efficacy

Acute focal pulmonary infection, asymptomatic case, or mild symptoms that persist for >1 month

Mediastinal lymphadenitis

Mediastinal granuloma

Inflammatory syndromes, treated with corticosteroids

Not recommended, unknown efficacy or ineffective

Mediastinal fibrosis

Pulmonary nodule

Broncholithiasis

Presumed ocular histoplasmosis syndrome

---



# Tratamiento:

- Formas moderadas a severas de enfermedad pulmonar o diseminada así como del SNC, el tto: Anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día iv x 1-2 semanas, y luego Itraconazol 200 mg c/8hs x 3 días y luego 200 mg c/12 hs hasta completar 12 semanas.
- Formas pulmonares y diseminada moderadas, así como formas crónicas tto: Itraconazol: 200 mg c/8hs x 3 días y luego 200 mg c/12 hs por 6-12 semanas para la forma pulmonar y por lo menos un año para las formas crónicas y diseminadas.

Wheat LJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Inf Dis. **2007**; 45 (7):807-825



# Monitorización:

- Los niveles plasmáticos de Ag en suero y en orina sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento. La no disminución de los títulos de los mismos o su aumento indican falla del tratamiento.
- Los niveles de antígeno deben ser medidos antes del tratamiento, a las 2 semanas, al mes, y luego aproximadamente cada 3 meses durante la terapia y durante al menos 6 meses después de terminar el tratamiento.



# Consideraciones en ptes VIH:

- No se debe interrumpir el TARV dado que la respuesta al tto en mejor en ptes bajo el mismo.
- La terapia con Itraconazol debe mantenerse por lo menos 1 año, y antes de suspenderse deben:
  1. Niveles de Ag en sangre y/o orina  $\leq 2\text{ng/ml}$ .
  2. Niveles de CD4  $\geq 150\text{ cel/mm}^3$ .
  3. Estar recibiendo TARV



# Profilaxis:

- La profilaxis secundaria se realiza con Itraconazol 200 mg/día de por vida o hasta que el nivel de linfocitos CD4  $>200/\text{mm}^3$  mantenido por 6 meses.