

Diagnóstico de la histoplasmosis diseminada asociada al sida

AIDS-related disseminated histoplasmosis diagnosis

Dr. Luis Ángel Trombetta Durante,^I Dr. Amadeo Javier Bava de Soto^{II}

^I Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz". Buenos Aires, Argentina.

^{II} Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

En un paciente con histoplasmosis asociada al sida y lesiones cutáneas, se procedió a realizar el diagnóstico de la micosis mediante la metodología habitualmente empleada, la cual se describe. En estos pacientes, el empleo de la escarificación de las lesiones cutáneas ofrece un método rápido, sencillo y económico para el diagnóstico de esta micosis endémica. La severa inmunodeficiencia de estos pacientes eleva la carga microbiana presente en los tejidos y materiales clínicos, lo cual facilita la aplicación de los métodos directos de diagnóstico micológico como microscopía y cultivo. La observación en las preparaciones microscópicas de levaduras intracelulares, que se tiñen de manera defectuosa con la técnica de Giemsa, orienta a un diagnóstico micológico rápido, confirmado luego a través por los cultivos y permite la administración inmediata del tratamiento antifúngico, lo cual mejora las posibilidades de éxito terapéutico.

Palabras clave: histoplasmosis, sida, histoplasmosis cutánea, diagnóstico micológico.

ABSTRACT

In a patient with AIDS-related histoplasmosis, and skin lesions, the diagnosis of mycosis through usual methodology was made, which was described in this paper. The use of skin lesion scarification in these patients offers an economic, fast and simple method for diagnosis of endemic mycosis. The severe immunodeficiency of these patients raises the microbial charge present in tissues and clinical materials, which facilitates the application of direct mycological diagnosis methods such as microscopic analysis and culturing. The observation of intracellular yeast in microscopical preparations, which are irregularly stained through the Giemsa

technique, leads to rapid mycological diagnosis, later confirmed by the culturing, and allows the immediate administration of antifungal treatment. All this improves the possibilities of a successful treatment.

Key words: histoplasmosis, AIDS, cutaneous histoplasmosis, mycological diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis sistémica endémica de la Pampa húmeda argentina y la de mayor prevalencia entre estas micosis en los pacientes con sida en Argentina.¹⁻⁴ En ellos, la presentación clínica más común es la forma diseminada aguda, la cual tiene un pronóstico ominoso de no mediar un tratamiento antifúngico inmediato.^{3,4}

En los pacientes con sida, la incidencia global de la histoplasmosis diseminada es cercana al 1 %, cifra que se eleva en las áreas endémicas. En la Argentina, cerca del 4 % de los pacientes con sida presenta histoplasmosis diseminada, no obstante, en nuestro hospital esta cifra puede ser más elevada.⁵

El diagnóstico de la histoplasmosis en estos pacientes se basa principalmente en la aplicación de la microscopia y los cultivos de materiales obtenidos de las diferentes localizaciones de la enfermedad: sangre (hemocultivos), punción aspiración de médula ósea, escarificación de lesiones cutáneas, secreciones respiratorias, etc.^{1,2,6,7} El diagnóstico rápido facilita la administración de un tratamiento antifúngico temprano y aumenta sensiblemente las posibilidades de éxito terapéutico.^{3,4,7}

Se presenta el caso de un paciente con sida e histoplasmosis diseminada, con múltiples lesiones cutáneas.

CASO CLÍNICO

El paciente, varón de 35 años de edad, VIH(+) diagnosticado 7 años atrás, sin tratamiento antirretroviral, fue hospitalizado por padecer fiebre, diarrea, vómitos y deterioro del estado general. Presentó lesiones diseminadas eritemato-máculo-papulares, descamativas y costrosas, localizadas de modo predominante en la cara y en los miembros superiores (Figs. 1 y 2). Se encontraba lúcido, eupneico, sin adenomegalias palpables y con candidiasis oral, micológicamente determinada.



Fig. 1. Lesiones eritemato-máculo-papulares, descamativas y costrosas, localizadas en el miembro superior derecho.



Fig. 2. Detalle de las lesiones presentes en el miembro superior derecho.

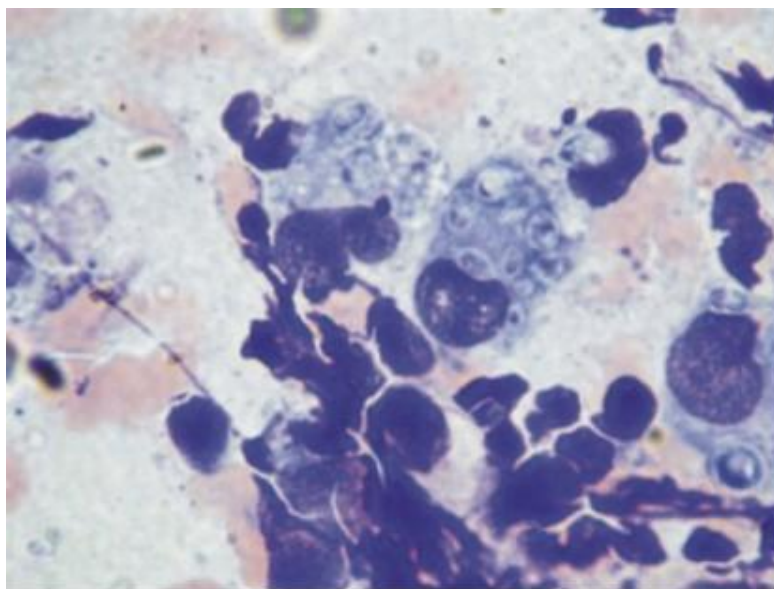
La ecografía abdominal reveló hepatoesplenomegalia homogénea y los exámenes de laboratorio al momento de la internación mostraron bicitopenia (eritrocitos: 3 100 000/mm³, Hemoglobina: 8,4 g/dL, Hematocrito: 26 %, leucocitos: 3

300/mm³), plaquetas: 383 000/mm³ y velocidad de segmentación globular: 76 mm en la primera hora. El recuento de linfocitos T CD4+ en sangre venosa periférica fue de 14 células/ μ L (11%).

La VDRL fue negativa, al igual que las serologías para el virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B y Chagas. La serología para toxoplasmosis (realizada por inmunofluorescencia indirecta) reveló un título 1/1.024 para IgG y fue negativa para IgM.

La radiografía de tórax reveló un mínimo infiltrado intersticial en el campo pulmonar superior izquierdo.

En los hemocultivos, practicados con una modificación de la técnica de lisis-centrifugación,⁸ desarrolló tanto a 28 °C como a 37 °C, *Histoplasma capsulatum*, y el material obtenido por escarificación de las lesiones cutáneas reveló, microscópicamente tras aplicar la coloración de Giemsa, la presencia de levaduras intracelulares, teñidas "en casquete", con un halo claro a su alrededor (Fig. 3); todas ellas características micromorfológicas compatibles con *H capsulatum*. En la biopsia de las lesiones cutáneas no se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), cuando se aplicó a ellas la coloración de Ziehl-Neelsen. La serología para histoplasmosis realizada por inmunodifusión (ID) fue positiva con un título 1/2 y la contraelectroforesis (CIEF) mostró 1 banda anódica y 2 catódicas.



Tinción de Giemsa (100x).

Fig. 3. Levaduras presentes en el citoplasma de células fagocitarias, algunas con tinción en casquete y un halo claro, micromorfológicamente compatibles con *Histoplasma capsulatum*.

Tras el diagnóstico micológico, se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato (50 mg/día endovenoso), hasta una dosis total de 700 mg, para continuar luego con 400 mg/día vía oral (VO) de itraconazol. Igualmente comenzó el tratamiento antirretroviral con Zidovudina/Lamivudina (300/150 mg, 2 veces al día, VO) y Nevirapina (200 mg, 2 veces/día VO).

El paciente evolucionó favorablemente con remisión de la fiebre, los síntomas digestivos y las lesiones cutáneas.

DISCUSIÓN

La gran carga microbiana presente en los materiales clínicos procedentes de los pacientes con sida, producto de la inmunodepresión que los afecta, favorece la aplicación de métodos directos en el diagnóstico de las infecciones intercurrentes. En el caso de la histoplasmosis, puede recurrirse a la microscopia y los cultivos de diversos materiales clínicos, en dependencia de las manifestaciones clínicas y las localizaciones de la enfermedad.^{1,6}

Los hemocultivos (sobre todo con el método de lisis-centrifugación) poseen gran utilidad (son positivos en más de 70 % de los pacientes con histoplasmosis asociada al sida y en alrededor de 20 % de ellos constituye el único elemento de diagnóstico), teniendo en cuenta que en estos pacientes la diseminación hemática es la regla, con localizaciones en variados tejidos y órganos. También la punción aspiración de médula ósea tiene una utilidad similar, aunque la toma de la muestra requiere de un procedimiento invasor.^{1,6} La punción aspiración y la extirpación de adenopatías constituyen un método apropiado para el diagnóstico de la histoplasmosis asociada al sida, aunque su empleo no es habitual.^{1,5,6} De manera excepcional, se ha observado la presencia de levaduras intracelulares con características micromorfológicas de *H. capsulatum*, en extendidos hemáticos de pacientes con histoplasmosis asociada al sida muy enfermos, realizados con motivo de un estudio hematológico (Tkach A, comunicación personal).

Las secreciones respiratorias son de elección en las formas pulmonares, ya sean extraídas por expectoración espontánea o bien mediante métodos invasores, como el lavado broncoalveolar.^{1,5,6} Este último permite diferenciar, tras la microscopia realizada con la técnica de *Grocott*, las formas pulmonares de histoplasmosis de la neumocistosis, enfermedad extremadamente frecuente en los pacientes con sida y que puede presentarse con características clínicas y radiológicas similares o bien coexistir.⁸

En el caso particular de la presencia de lesiones cutáneas (muy frecuentes entre nuestros pacientes), a estos se les pueden realizar biopsias; no obstante, su escarificación aparece como una posibilidad para obtener el diagnóstico más rápido.⁹ En Sudamérica, cerca de 70 % de los pacientes poseen lesiones cutáneas o mucosas. Las manifestaciones cutáneas más habituales tienen aspecto moluscoide o variceliforme o pápulo-necrótico⁵ Pérez Molina y otros, en Cuba, refieren la presencia de lesiones pápulo-costrosas (43,5 %) y de pápulas aisladas (39,1 %) como manifestaciones cutáneas predominantes de la histoplasmosis en los pacientes con sida.¹⁰

Los resultados de la microscopia del material obtenido por este método se encuentran disponibles en un tiempo mucho menor que las biopsias, lo cual acelera la administración del tratamiento antifúngico.

La microscopia de las preparaciones teñidas con Giemsa, permite identificar mediante su micromorfología característica a *H capsulatum* y establecer un diagnóstico presuntivo de histoplasmosis que después es corroborado con los resultados de los cultivos.⁶ *Fernández Andreu* y otros advierten sobre la importancia de la microscopia en el reconocimiento de *H. capsulatum* en los estudios histopatológicos, aplicando a estos la tinciones especiales, como las de PAS y *Grocott*.¹¹

La coloración de *Grocott* o sus modificaciones rápidas, también pueden aplicarse a extendidos fijados, pero la primera posee una técnica más complicada y los reactivos pueden no estar disponibles en los laboratorios de diagnóstico micológico.⁶

El aislamiento mediante cultivos confirma el diagnóstico, pero requiere de medios enriquecidos (infusión de cerebro y corazón adicionado de sangre al 5 %), incubados a 28 y 37 °C (hongo termodimórfico) por un lapso no menor a los 30 días (antes de ser descartados como negativos). Más aún, el reconocimiento de la fase saprobiótica del hongo requiere de preparaciones por disociación, para visualizar el micelio filamentosos hialino tabicado acompañado de las típicas macroconidias tuberculadas. Procedimientos inmunológicos y moleculares, mediante la identificación de antígenos¹² y secuencias de ácidos nucleicos específicos, permiten la identificación en forma mucho más rápida de los aislamientos.¹³

Las pruebas serológicas pueden no ser, por razones obvias, tan útiles en estos pacientes como en los inmunocompetentes, donde el sistema inmune humoral produce anticuerpos específicos de manera casi constante. *En los pacientes con sida producen resultados negativos en cerca de 60 % de los casos.*^{5,6}

La determinación del antígeno glucoproteico de *Histoplasma capsulatum* en sangre y orina puede realizarse por la técnica de ELISA, procedimiento que si bien permite el diagnóstico en 90 % de los casos (aun cuando otros métodos son negativos), su empleo no es habitual en nuestro medio. Así mismo, con este método se detectan reacciones cruzadas con otras micosis sistémicas.⁵

La administración rápida de un tratamiento específico, tras el diagnóstico etiológico inmediato en el paciente aquí descrito, posibilitó una marcada mejoría clínica, incluida la remisión de las lesiones cutáneas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bava AJ. Histoplasmosis in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995;37:531-5.
2. Trombetta L, Bava AH. Laboratorio clínico y micológico en pacientes con histoplasmosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Acta bioquim clin latinoam*. 2005;39:471-6.
3. Sarosi GA, Davies SF. Endemic mycosis complicating human immunodeficiency virus infection. *West J Med*. 1996;164:335-40.

4. Negroni R. Histoplasmosis. Monografías de Dermatología. 1999;7:271-84.
5. Negroni R. Histoplasmosis. Micosis asociadas al sida. Parte 2; 1990. [citada Nov 2003]. Disponible en:
<http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeNueve/Articulos/Micologia/Micosis/ArchivosPDF/MicosisII.PDF>
6. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al sida. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1993;35:163-9.
7. 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.
8. Romero M de las M, Robles M, Prieto R, Bava AJ. Coinfección con *Pneumocystis* y otros patógenos respiratorios. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2011;45:471-4.
9. Bava AJ, Restifo E. Micosis cutáneas y manifestaciones cutáneas de las micosis sistémicas en pacientes con sida. Arch Argent Dermatol. 1999;49:181-7.
10. Pérez Molina AD, González AG, 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;59:119-26.
11. Fernández Andreu CM, Illnait Zaragoza MT, Martínez Machín G, Perurena Lancha MR, Monroy Vaca E. Una actualización acerca de histoplasmosis. Rev Cubana Med Trop. 2011;63(3):189-205.
12. Wheat LJ, Kohler RB, Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. N Engl J Med. 1986;9(314):83-8.
13. Lindsay M, Hurst S, Iqbal N, Morrison C. Rapid identification of dimorphic and yeast-like fungal pathogens using specific DNA probes. J Clin Microbiol. 2001;39:3505-11.

Recibido: 9 de mayo de 2012.

Aprobado: 12 de septiembre de 2012.

Luis Ángel Trombetta. Sala 20. Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñoz". Uspallata 2272. Avenida Rivadavia 3494 - Piso 3º (CP 1203). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico:
lusumar@fibertel.com.ar