

Casos de Microbiología Clínica

Caso nº 507

Histoplasmosis diseminada en un paciente infectado por el VIH originario de Panamá.

Descripción

Paciente varón de 31 años, natural de Panamá, diagnosticado de infección por el VIH en 2002, sin tratamiento antirretroviral activo.

Desde febrero de 2010 consultó en varias ocasiones en su centro de atención primaria por un cuadro de fiebre intermitente de hasta 39°C, sudoración vespertina y pérdida de peso, ocultando su condición de VIH positivo. Se orientó como fiebre de origen desconocido y se derivó al hospital de día de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, donde nunca acudió. En abril de 2010 realizó un viaje a Panamá, donde consultó por cuadro de fiebre y disnea. Se le diagnosticó de posible tuberculosis pulmonar por la imagen radiográfica (figura 1) sin que se realizaran otras pruebas o se instaurara tratamiento. A las 48 horas de esta consulta regresó a Barcelona (9/04/2010) acudiendo a

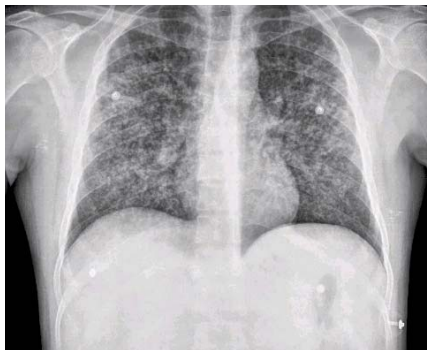


Figura 1.

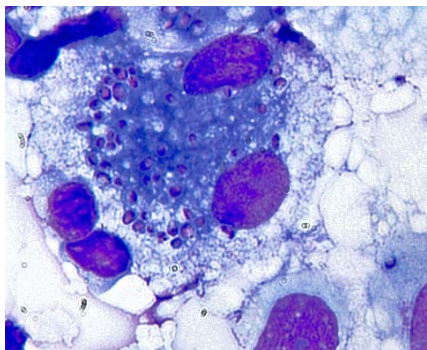


Figura 2.

nuestro centro directamente desde el aeropuerto. Se solicitaron muestras de sangre para estudio citológico y microbiológico. Se instauró cobertura antibiótica empírica y antimicobacteriana. Pocas horas más tarde presentó empeoramiento del cuadro respiratorio, requiriendo ingreso en UCI. Analíticamente destacaban hemoglobina de 7 g/dl, plaquetas de $120 \times 10^9/l$, leucocitos de $1,3 \times 10^9/l$ y unos valores de procalcitonina de 44,5 mg/dl y de PCR de 38 mg/dl. El 10 de abril se realizó fibrobroncoscopia, enviándose muestras de lavado broncoalveolar al laboratorio de Microbiología. En el examen de

frotis de sangre periférica teñida con Giemsa se apreciaron formas levaduriformes intracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum*, por

lo que se instauró tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis de 4 mg/kg/día. Se envió muestra respiratoria al Centro Nacional de Microbiología donde confirmaron el diagnóstico de *H. capsulatum* mediante PCR. Tras 10 días de incubación de los hemocultivos en el sistema automatizado Bact /ALERT 3D® (bioMérieux), se detectó crecimiento y se realizó una resiembra en agar Sabouraud donde creció un hongo filamentoso a los 7 días de incubación a 30°C. No se observó crecimiento micobacteriano en ninguna de las muestras enviadas. El paciente presentó una evolución tórpida, con persistencia de la fiebre, empeoramiento analítico e insuficiencia hepática y renal. Se decidió mantener cobertura para probable tuberculosis miliar ajustando a función hepática. El 14 de abril se realizó estudio inmunológico de VIH detectándose 94 CD4/ μL y una carga viral de 303.168 copias/mL. Se consideró no tributario de tratamiento antirretroviral por el fallo hepático y renal. El 27 de abril se realizó un aspirado de médula ósea que teñida con Giemsa mostró abundantes levaduras intracelulares (figura 2). El paciente presentó un empeoramiento progresivo clínico y analítico, con fallo multiorgánico, falleciendo el día 29 de abril. ■

Caso descrito y discutido por:

M^a Eugenia Portillo¹,
Virginia Plasencia¹,
Concepción Segura¹,
Mohamed Khalifa¹,
Joan Nolla²,
Ana Zapatero² y
Margarita Salvadó¹

¹Área de Microbiología.
Laboratori de Referència
de Catalunya. Mas Blau.
El Prat de Llobregat. Bar-
celona

²Unidad de Cuidados
Intensivos. Hospital Uni-
versitario del Mar. Barce-
lona

Correo electrónico:
eportillo@lrc.es

CON LA COLABORACIÓN EDITORIAL DE:

Dr. JUAN IGNACIO ALÓS

Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario de Getafe
Getafe - Madrid.

Editado por:

FRANCISCO
SORIA
MELGUIZO, S.A.

Caramuel 38, 28011 Madrid
Tel. 91 464 94 50
Fax. 91 464 62 58
<http://www.f-soria.es>

1. ¿Qué procedimientos microbiológicos permitieron el diagnóstico?

Para el diagnóstico de laboratorio de las micosis invasoras es fundamental la combinación de dos estrategias complementarias: el aislamiento y posterior identificación del hongo por cultivo, y la utilización de una serie de técnicas independientes del cultivo que incluyen la observación microscópica de la muestra clínica, la serología y la amplificación del ADN fúngico.

El cultivo de muestras respiratorias, médula ósea o sangre debe incubarse a 25-30°C durante 4-6 semanas. Las colonias que se originan son de aspecto algodonoso que varían en color desde el blanco al marrón. La conversión a levadura puede ser difícil y requerir varios subcultivos y un medio enriquecido en cisteína. En el examen microscópico de las colonias se observan filamentos hialinos, ramificados y tabicados, con microconidias lisas, piriformes o esféricas y macroconidias rugosas y esféricas. La serología es muy útil en los casos subagudos y crónicos pero tiene limitaciones (se requieren de 2 a 6 semanas para producir anticuerpos, es menos sensible en pacientes inmunodeprimidos, no siempre indica una infección actual y se pueden dar reacciones cruzadas con otras micosis endémicas). La tinción histopatológica teñida con Giemsa o Wright demostrando levaduras ovoides intracelulares es también útil para la confirmación. Sin embargo, en algunos casos es difícil diferenciar las levaduras intracelulares de *H. capsulatum*

de *P. marneffeii*, *Candida* spp., formas pequeñas de *B. dermatitidis*, *C. neoformans*, amastigotes de *Leishmania* o células de *Toxoplasma gondii*. La detección de antígeno por enzoinmunoanálisis en sangre, orina, LCR o lavado broncoalveolar en los pacientes con inmunodepresión grave proporciona un método rápido de diagnóstico de histoplasmosis diseminada o aguda. La prueba cutánea con histoplasmina no es útil para el diagnóstico de la histoplasmosis, ya que puede detectar exposición previa al hongo, se vuelve positiva a las 2-4 semanas de la exposición y puede ser negativa en la mitad de las infecciones diseminadas.

En nuestro caso observamos en las extensiones de sangre teñidas con Giemsa levaduras de forma oval dentro de los macrófagos y monocitos. Este dato, junto con el lugar de origen del paciente, orientó el diagnóstico aunque no se confirmó hasta que no se enviaron muestras respiratorias al Centro Nacional de Microbiología. Allí realizaron una PCR en tiempo real que amplifica las regiones ITS (*internal transcribed spacer*) localizadas en las subunidades de ADN ribosomal. Las técnicas para la detección de ácidos nucleicos fúngicos están muy desarrolladas, pero falta el paso de estandarización que permita su comercialización y por tanto validación en los laboratorios. El gran interés de estas técnicas radica en su gran sensibilidad. ■

2. ¿Cuál es la epidemiología de la histoplasmosis? ¿Qué otras micosis importadas habría que incluir en el diagnóstico diferencial?

La mayoría de las micosis diagnosticadas en España están producidas por hongos existentes en este país; el resto tienen como agente causal hongos endémicos de otras regiones del mundo y su observación es debida a los viajes e inmigración. Las micosis importadas más características incluyen: blastomicosis (producida por *Blastomyces dermatitidis*), coccidioidomicosis (por *Coccidioides posadasii* y *Coccidioides immitis*), paracoccidioidomicosis (por *Paracoccidioides brasiliensis*), peniciliosis marneffeii (por *Penicillium marneffeii*) e histoplasmosis. Estas micosis están producidas por hongos dimórficos térmicos.

La histoplasmosis se debe a la infección por dos variedades de *H. capsulatum*: *H. capsulatum* var. *capsulatum* y *H. capsulatum* var. *duboisii*. La primera variedad causa infecciones pulmonares y disemina-

das en la mitad oriental de EEUU y la mayor parte de Latinoamérica, mientras que la segunda produce principalmente lesiones cutáneas y óseas, y se localiza en las zonas tropicales de África. Este hongo se aísla de los suelos húmedos que bordean los valles de los ríos, fertilizados con excrementos de aves y murciélagos. La micosis se ha asociado con actividades donde se remueve el suelo como arqueología o construcción o por exposición en zonas pocas ventiladas como cuevas, excavaciones o gallineros. La vía habitual de infección por ambas variedades de histoplasma consiste en la inhalación de microconidias (forma micelial a 25-30°C), las cuales son fagocitadas con rapidez por los macrófagos y los neutrófilos pulmonares donde se cree que germinan para dar lugar a levaduras en el interior del pulmón (forma levaduriforme a 37°C). ■

3. ¿Qué manifestaciones clínicas produce esta micosis importada?

La presentación clínica de la histoplasmosis producida por *H. capsulatum* var. *capsulatum* depende de la intensidad de la exposición y el estado inmunológico del organismo anfitrión. Prácticamente todas las formas de presentación de esta enfermedad pueden recordar a la tuberculosis. En los pacientes inmunocompetentes la presentación es

asintomática o como un cuadro catarral inespecífico. La forma pulmonar aguda se presenta con astenia, pérdida de peso, fiebre, cefaleas, mialgias y tos no productiva. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados basales asociados o no a aumento del diámetro de los ganglios hiliares y mediastínicos. Al cabo de 4-6 semanas la primoinfección remi-

te y se forman nódulos fibrosos que tienden a calcificarse. En ocasiones, como resultado de la suma de la estimulación antigénica persistente y fibrosis, se puede formar una masa denominada histoplasmosis. La histoplasmosis primaria rara vez genera complicaciones en el hospedador inmunocompetente. También se ha descrito la mediasistinitis granulomatosa que se comporta como un proceso compresivo-invasor. La histoplasmosis subaguda progresiva presenta un curso insidioso con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, úlceras bucales, anemia y leucopenia. Esta forma clínica suele ser diseminada, con compromiso del tubo digestivo, glándulas suprarrenales y SNC. La forma crónica es también diseminada, pero con unas manifestaciones clínicas más leves. Las formas diseminadas agudas de la enfermedad resultan o bien por una infección aguda o bien por la reactivación de la infección latente y son mucho más graves en los pacientes con sida. Las formas diseminadas agudas se presentan con un síndrome febril, astenia, manifestaciones

cutáneomucosas e infiltrados pulmonares. Puede observarse hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalia. Una pequeña proporción de pacientes presentan un estado de shock séptico con elevada mortalidad.

Aunque en nuestro medio es una infección poco frecuente, debería incluirse en el diagnóstico diferencial de enfermedades que afectan a viajeros e inmigrantes procedentes de áreas geográficas endémicas. Además los clínicos deben estar alerta para diferenciarla de la tuberculosis, ya que es una enfermedad prevalente también en inmigrantes y pacientes infectados por el VIH y produce unas manifestaciones clínicas similares. A pesar de que la mayoría de las infecciones que produce son asintomáticas, también pueden darse formas diseminadas letales especialmente en pacientes inmunodeprimidos, por lo que los clínicos de zonas no endémicas deberían hacer un especial énfasis a la hora de recoger la historia clínica, preguntando por áreas visitadas, contacto con pájaros o murciélagos u otras actividades de riesgo. ■

4.

¿Cuál es el tratamiento de la histoplasmosis? En este caso, ¿considera que la decisión terapéutica fue la adecuada?

No todas las manifestaciones clínicas requieren tratamiento. Las formas primarias sintomáticas suelen remitir sin tratamiento en el individuo inmunocompetente. En las formas graves, después de obtener la remisión inicial con anfotericina B, el tratamiento puede continuarse con voriconazol o itraconazol por vía oral hasta completar 12 semanas de tratamiento. La anfotericina B se usa en dosis estándar (0,7-1 mg/kg/día), por un periodo variable dependiente también de la gravedad del cuadro y del estado del hospedador. El fármaco de primera elección para las formas pulmonares crónicas, así como para las diseminadas agudas sin afectación hemodinámica, es el itraconazol. Dependiendo de la gravedad del cuadro y el estado del paciente, la dosis es de 100 a 400 mg/día por vía oral. El diagnóstico de histoplasmosis en un paciente VIH positivo requiere el inicio de terapia antirretroviral en el mínimo plazo posible. Aunque debido a la falta de experiencia se suele optar por continuar con un tratamiento de mantenimiento de por vida, parece segura

la retirada del tratamiento antifúngico en los pacientes VIH positivos que han sido tratados, que presentan hemocultivo negativo y una cifra de CD4 mayor de 150 células/ μ l.

En nuestro caso, a pesar de no tener el diagnóstico de *H. capsulatum* confirmado por el Centro Nacional de Microbiología hasta el séptimo día de ingreso, se instauró anfotericina B liposomal el primer día de ingreso, tras conocer que en el examen de frotis de sangre periférica teñida con Giemsa se observaron formas levaduriformes intracelulares. Aunque la histoplasmosis en pacientes infectados por VIH requiere el inicio de terapia antirretroviral, en nuestro caso no se instauró debido al fallo hepático y renal que presentaba. A pesar de conocer el diagnóstico por este hongo, se decidió mantener cobertura para probable tuberculosis miliar ajustando a función hepática debido a que es frecuente una coexistencia de ambas enfermedades y a su mala evolución clínica a pesar del tratamiento antifúngico específico recibido. ■

Bibliografía

- 1 Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. Proc Am Thorac Soc 2010; 7:169-72.