

Histoplasmosis cutáneo mucosa en paciente VIH negativo. Respuesta al tratamiento con anfotericina B

Mucous Cutaneous Histoplasmosis in a HIV negative patient, responding to amphotericine B regimen

Germán A. Irarrázabal García^a, Norberto O. Grinspan Bozza^b

^aServicio de Dermatología. Hospital J. Fernández. ^bFacultad de Medicina. Universidad de Bs Aires. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Germán Irarrázabal García
Hospital Gral. de Agudos J Fernández
Cerviño 3356. Bs Aires. CF. 1425. Argentina.
Tel.: (+54) 11 4827 5716
e-mail: alexxxira@hotmail.com
alexxxira@yahoo.com

Resumen

La Histoplasmosis es una variedad de micosis sistémica, provocada por el *Histoplasma Capsulatum* cuyas puertas de entrada habitual son zonas profundas como pulmón, tracto gastrointestinal, mucosa respiratoria y senos para nasales. Tiene además capacidad de diseminación hemática. Presentamos un paciente de 47 años, con serología negativa para VIH y sin antecedentes previos de enfermedad que consulta por lesiones en la región centro facial de casi 2 meses de evolución, en constante crecimiento y sin respuesta a la terapéutica instaurada por diversos facultativos clínicos. Evaluamos distintos diagnósticos diferenciales y posibles esquemas terapéuticos.

Se realizan estudios confirmando nuestra presunción clínica surgida de la anamnesis de una Histoplasmosis cutáneo mucosa. El paciente es tratado con anfotericina B, obteniendo buena respuesta.

El interés del caso reside en su difícil presunción diagnóstico para el médico no especialista, que no considera esta patología sin asociación al de VIH.

(Irarrázabal García GA, Grinspan Bozza NO. Histoplasmosis cutáneo mucosa en paciente VIH negativo. Respuesta al tratamiento con anfotericina B. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34:165-168)

Palabras clave: histoplasmosis, anfotericina B, micosis sistémica.

Summary

The Histoplasmosis is a systemic fungal disease, caused by the Histoplasma Capsulatum that usually affect internal organs as lung, gastrointestinal tract, respiratory mucous and paranasal sinus. It has, in addition, the capacity to haematic dissemination. We present a 47 years old patient, with negative HIV serology and without previous medical background, that complains for injuries in the central facial area since 2 months before. The lesions were constant growth and without answer to any therapeutic regimen. It responded ee evaluated different diagnoses and possible therapeutic regimens. The studies confirm the clinical presumption arisen from the anamnesis of mucous cutaneous Histoplasmosis. The patient were treated with amphotericine B obtained a good results. It is our interest to present this case of difficult diagnosis because usually this disorder is associate to the HIV infection.

Key words: histoplasmosis, amphotericine B, systemic fungal disease.

La histoplasmosis es una micosis profunda, llamada también enfermedad de Darling ya que fue él quien en 1905 aisló al agente causal: el hongo *Histoplasma Capsulatum*.

Posteriormente se descubrieron sus variantes (*H. C. capsulatum* y *H. C. duboisii*) según sea la forma clásica o africana de presentación. Pertenecen a las llamadas micosis sistémicas, que son infecciones fúngicas, las cuales una vez ingresadas al organismo, tienen la capacidad de diseminarse

en forma hemática o permanecer en el lugar de inoculación, siendo su período de incubación de 1 a 2 semanas. Se ha descrito en todo el mundo, presentando en Europa una menor incidencia. Es más común en climas tropicales y húmedos. El hongo se aísla de suelos contaminados por excrementos de pájaros y murciélagos. La enfermedad se adquiere por la inhalación de esporas, así se presentará alguna de las variedades según sea el lugar afectado: pulmonar

agudo, pulmonar crónico, diseminada aguda, diseminada crónica, cutáneo mucosa primaria[1].

Caso clínico

Varón de 47 años de edad, natural de Italia, de actividad metalúrgica y vive en la provincia de Buenos Aires hace más de 30 años, sin antecedentes patológicos previos de importancia.

Al interrogatorio dirigido refiere que tiempo antes de la aparición de la sintomatología, había trabajado limpiando pozos, donde habría estado en contacto con deposiciones de murciélagos (guano).

Concurre a la consulta tras haber sido tratado en cuatro oportunidades con antibióticos, considerando el cuadro como una infección del tercio medio de la cara. Con más de un mes de evolución, de crecimiento progresivo. Presentaba lesiones costrosas exofíticas, de aspecto blanquecino estratificadas y muy adherentes, de consistencia dura y fibrosa con un halo eritematoso erosivo de aspecto granulomatoso, con bordes netos y manifestando mucho dolor a la palpación. El proceso se localiza en la región medio facial, afectando el tabique nasal, labio superior ala y punta de nariz (Figuras 1 y 2). Presenta buen estado general, sin adenopatías, ni lesiones bucales, pero intenso dolor a la palpación que incluso afecta ambas mejillas.

En el momento de su internación, los exámenes de laboratorio del paciente indicaron VIH negativo, VDRL negativo, PPD negativa, Rx tórax normal, ligera anemia, leucopenia con linfocitosis relativa. Se realiza estudio bacteriológico y biopsia, bajo anestesia general dado el dolor que expresó el paciente. La anatomía patológica nos informa células gigantes cargadas de elementos levaduriformes; se realiza PAS (Figura 3) dando positivo para Histoplasma y coloración de Giemsa, que al examen directo muestra macrófagos polimor-

fos y células cargadas de histoplasmas. Los cultivos en tubos de ensayo demuestran la fase filamentosa (Der. Saprofita) y la fase levaduriforme (Izq. Parasitaria) (Figura 4). Además se realiza coloración con azul de metileno que muestra el cultivo de la fase filamentosa.

Se suspendió por 72 hrs. la terapia antibiótica previamente instaurada, y una vez confirmado el diagnóstico, se comenzó tratamiento con Anfotericina B (EV) en dosis de 1 mg/kg/día dividida c/6 hrs. en 500 cc de dextrosa al 5 % durante un mes, monitoreando tanto la función hepática como la renal. En nuestro paciente se obtuvo una remisión e involución de las lesiones con buen resultado estético final del paciente dos meses después de su internación (Figura 5).

Comentario

La histoplasmosis se contagia generalmente por vía inhalatoria, los micelios crecen en suelos húmedos abonados con excremento de aves o murciélagos, animales domésticos, palomas u otras, donde vive saprofitamente. Las cuevas donde habitan los murciélagos son la fuente más importante de infección humana, los cuales son sólo portadores[2].

La enfermedad usualmente se disemina a partir de un foco de infección pulmonar, a través de vía hematogena incluso antes del desarrollo de inmunidad mediada por células.

Se presenta en dos formas clínicas: la primaria, catarral o localizada y la diseminada, que usualmente ocurre en pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo en el 20% al 30% de los casos no se ha demostrado defecto inmunológico y tampoco compromiso pulmonar[3]. El espectro varía desde una infección asintomática benigna, a una diseminada progresiva. Las lesiones cutáneas pueden desarrollarse como resultado de la formación de complejos inmunitarios en la infección primaria, o expansión directa desde un foco pulmonar.



Figura 1. Placas costrosas de ubicación centrorfacial.



Figura 2. Paciente al momento de su internación.

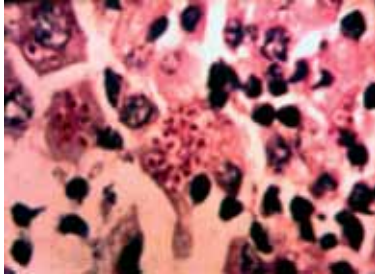


Figura 3. Histología con tinción PAS.



Figura 4. Derecha: fase filamentosa saprofita. Izquierda: fase levaduriforme parasitaria.

Una forma rara es la que se presentó en nuestro paciente, (infección cutánea primaria) en donde la inoculación del microorganismo en la piel se debió a una pequeña excoriación o microtraumatismo en la zona afectada, provocando una lesión primaria. En un principio comenzó como un nódulo rojo en el centro y anillo periférico rosado, para transformarse en una úlcera indurada en sacabocado, para luego recubrirse con costras.

En las formas localizadas de vías aéreas superiores y pulmón y tracto gastrointestinal, tanto aguda como crónica, los pacientes usualmente presentan compromiso general con fiebre, tos y dolor torácico, acompañado de artralgias y eritema tóxico, multiforme o nudoso. En la radiografía de tórax se presenta un moteado difuso *tormenta de nieve*, que en la etapa crónica aparece calcificado y consolidado, similar a la tuberculosis[1]. Este foco se asocia con marcada adenomegalia (chancro de inoculación, linfangitis).

Aparece a la reacción de histoplasmina positiva 3 semanas después, la que puede persistir de por vida.

En la forma diseminada aguda o progresiva la afección del hígado y bazo es común, así como el sistema linforreticular, médula ósea, aparato visual, pudiendo ocasionar uveítis granulomatosa, focos de coroiditis y degeneración macular, afección del sistema nervioso central, lo cual es indicador de mal pronóstico. La endocarditis por histoplasma no es común, pero se ha descrito como la tercera causa de endocarditis micótica, pudiendo afectar válvulas protésicas y naturales, tumores cardíacos y aún ateromas[4].

Se presenta principalmente en pacientes HIV positivos como ya mencionamos. En el 1% de los pacientes con presentación localizada cutánea inicial, encontramos pápulas, nódulos pequeños o lesiones pequeñas semejantes al molusco contagioso, las que pueden transformarse en úlceras superficiales, pérdida de peso progresiva, fiebre, anemia, leucopenia, adenopatías e infiltrados nodulares pulmonares de forma difusa y hepatoesplenomegalia. Rara vez la extensión de la infección desde los ganglios mediastínicos,

da lugar a una cicatrización y retracción progresiva de las estructuras mediastínicas (mediastinitis esclerosante). Puede ocurrir compresión de vasos pulmonares.

Otra presentación infrecuente es la destrucción suprarenal bilateral ocasionando una enfermedad de Addison secundaria[5]. También se describe la presentación crónica de úlceras oro faríngeas grandes, irregulares y persistentes meses o años después de abandonar la zona endémica[1].

Entre los diagnósticos diferenciales, se debe distinguir de otras micosis profundas, tales como blastomicosis, criptococosis, además leishmaniasis, linfomas, TBC cutánea, granuloma maligno, histiocitosis o sífilis terciaria.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la identificación de las células levaduriformes intracelulares de *Histoplasma* en esputo, sangre, médula ósea, lavado gástrico o biopsia con cultivo que permitirá la confirmación.

En la biopsia se observa un granuloma inflamatorio con gran reacción histiocitaria y abundantes parásitos (2 a 4 micras de diámetro), la mayoría intracelulares, dentro de macrófagos y células gigantes. Al examen directo con coloración Giemsa se destacan los polimorfonucleares cargados y la tinción con PAS colorea la pared, pero no la cápsula acromática de los histoplasmas. El cultivo se realiza a temperatura ambiente en un medio de agar Sabouraud glucosado, en donde colonias algodonosas blancas (Figura4) se desarrollan, produciendo dos tipos de esporas: macronidios tuberculados redondeados más grandes (8 a 15 micras) y macronidios más pequeños (infecciosos). Se usa azul de metileno en esta etapa para la microscopía de la fase filamentosa.

La prueba de la histoplasmina no es útil para el diagnóstico, dado que en la forma diseminada muchas veces es negativa. La serología es útil para el diagnóstico, un título de fijación del complemento elevado es sinónimo de diseminación. Los anticuerpos contra los antígenos específicos (H y M) tienen una correlación con infección activa o reciente.



Figura 5. Paciente dos meses después de su internación.

Actualmente se realizan tests serológicos para detectar el antígeno de histoplasma circulante[1].

En el tratamiento de la histoplasmosis, la Anfotericina B es y ha sido la droga de elección, tanto en pacientes inmunocomprometidos, como en pacientes con compromiso vital, presenta una relación costo beneficio muy buena tanto para el enfermo como para el sistema de salud, demostrando su efectividad así como buena respuesta terapéutica en la involución de las lesiones aplicada en dosis de 1 mg/kg/día, además evita la posibilidad de recaídas. En pacientes con

compromiso inmune se recomienda terapia antifúngica oral de por vida[6]. El período de tratamiento parenteral con anfotericina B varía según autores desde 20 días a 30 en formas leves[7], hasta 4 a 6 meses según la gravedad y tolerancia del paciente, no excediendo la dosis máxima permitida.

El paciente debe ser internado para monitorear la función hepática y renal tanto al inicio del tratamiento así como periódicamente[8]. La medicación puede producir efectos secundarios principalmente gastrointestinales. En la actualidad se encuentra una presentación de Anfotericina B encapsulada en liposomas, que es menos tóxica y por lo tanto se puede administrar en mayores concentraciones, a pacientes gravemente enfermos, preservando su actividad antimicótica, al ser fagocitados los liposomas por los macrófagos tisulares, llegando la droga al lugar requerido en mayores concentraciones[9].

Otras alternativas de terapia incluyen Fluconazol 200 mg 3 veces por día durante 3 semanas, seguido de Itraconazol 200-400 mg día por un periodo de hasta 6 meses. Se ha descrito el Ketoconazol 200 mg día durante 6 meses, también como un tratamiento alternativo[1,9].

Bibliografía

1. Fitzpatrick T., Hay R. Dermatología en Medicina General. 5° Ed. Panamericana 1999;2518-22.
2. Mazzini M., Dermatología clínica. Ed. López Libreros. Buenos Aires. 1977;780-4.
3. Sathapatayavongs B., Batteiger B. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62: 263-70.
4. Scapellato P., Negróni R. Acute disseminated histoplasmosis and endocarditis. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* n.1 1998;40:19-22.
5. Robbins S., Cotran R. Patología estructural y funcional. 3° Ed. Interamericana. Ciudad de México. 1984;357-9.
6. Klein C., Dinapoli R., Central nervous system histoplasmosis mimicking a brain tumor: difficulties in diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74:803-7.
7. De tarso São Thiago P., Dos Santos J. Histoplasmosis em região de palato duro simulando lesão causada por leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31:225-9.
8. Como J., Dismukes W. Drug therapy: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl. Med* 1994;330:263-272.
9. Allevato M. VIII Congreso Bolivariano de Dermatología. *Actual Ter Dermatol* 1988;11: 225-7.