

Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos

Classical histoplasmosis in the immunosuppressive patient

R. Negroni, A. I. Arechavala, E. I. Maiolo

Unidad Micológica del Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Buenos Aires. Argentina

Correspondencia:

R. Negroni

e-mail: ricardox@jansse.com.ar

Resumen

La histoplasmosis clásica es una micosis sistémica, amplia distribución geográfica, producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Esta micosis tiene una incidencia más elevada en América y África. El agente causal vive en las tierras ricas en sustancias orgánicas, con deyecciones de aves y murciélagos, los microconidios de la forma micelial infectan al hombre y a otras especies de animales por vía inhalatoria. Por lo general las infecciones son benignas y curan espontáneamente. Los pacientes inmunocomprometidos, como los que padecen SIDA, linfomas, infecciones por CMV, los receptores de trasplantes de órganos y los que están bajo tratamiento con altas dosis de corticosteroides u otras drogas inmunosupresoras, presentan formas progresivas y diseminadas de esta infección que suelen tener un curso fatal cuando no son tratadas. En estos casos las lesiones se sitúan en las mucosas, la piel, los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, las suprarrenales y, con menor frecuencia, el SNC. El diagnóstico de la histoplasmosis se efectúa por el hallazgo del agente causal o su aislamiento en cultivos a partir de diferentes muestras clínicas, mediante estudios micológicos e histopatológicos. Las pruebas serológicas en busca de anticuerpos, son de utilidad en el diagnóstico de los pacientes con formas de evolución crónica, las reacciones de inmunodifusión, contraelectroforesis y fijación de complemento son las más utilizadas por su especificidad. En los pacientes con formas agudas y subagudas de histoplasmosis estas reacciones no son eficaces y se debe procurar la detección de glucomanos de la pared celular de *H. capsulatum* mediante técnicas de ELISA. La anfotericina B, el itraconazol y, más recientemente, el posaconazol han demostrado ser activos frente a *H. capsulatum*. Los casos agudos, los que tienen compromiso del SNC, los padecen vómitos o diarrea y los que sufren tuberculosis y deben recibir rifampicina, son tratados inicialmente con anfotericina B, todos los restantes suelen curar con itraconazol. No existe una vacuna eficaz para prevenir esta micosis.

(R. Negroni, A. I. Arechavala, E. I. Maiolo. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(2):59-69)

Palabras clave: Micosis sistémicas, histoplasmosis, *histoplasma capsulatum*, pacientes inmunocomprometidos.

Summary

Classical histoplasmosis is a systemic endemic mycosis due to the dimorphic fungus Histoplasma capsulatum var. capsulatum. This mycosis is prevalent in America and Africa. The etiologic agent lives in soil rich in organic materials, with birds and bat feces. The infection is acquired by inhalation of microconidia from the mycelial form of the fungus and it is usually mild and self-limited. Patients suffering AIDS, lymphomas, CMV infections, organ transplant recipients, treatment with high dose of corticosteroids and other immunosuppressive drugs, present the disseminated progressive histoplasmosis which is usually severe and potentially fatal. In these cases lesions are located at the skin, mucous membrane, lymph nodes, liver, spleen and adrenal glands, and less frequently CNS. The diagnosis of histoplasmosis is usually made by finding this fungus in the direct microscopic examination of different clinical samples and its isolation in cultures, by means of mycologic and histopathologic studies. Serologic tests searching for antibodies, are very useful in chronic progressive cases, immunodiffusion, counterimmunoelectrophoresis and complement fixation are the more specific reactions. In acute and subacute disseminated histoplasmosis these tests are not very efficient and ELISA searching for antigens of the H. capsulatum cell wall is more often used, but it is not specific.

Amphotericin B is indicated in acute cases, those with CNS involvement, patients suffering diarrhea or tuberculosis. Other cases are treated with itraconazole. There is not any active vaccine for the prevention of this mycosis.

Key words: Systemic mycosis, histoplasmosis, *histoplasma capsulatum*, immunocompromised patients.

Definición

La histoplasmosis clásica es una micosis sistémica endémica producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*.

La fuente de infección es la tierra, penetra habitualmente por vía inhalatoria y produce infecciones respiratorias asintomáticas o leves. Las formas clínicas graves se vinculan a infecciones masivas o déficit de los mecanismos locales o generales de la inmunidad[1, 2,3].

Etiopatogenia

H. capsulatum var. *capsulatum* se presenta en los tejidos infectados en su fase de levadura, como un elemento oval de 3 a 5 µm de diámetro, con un solo brote, su pared celular es relativamente gruesa, no toma los colorantes de anilina y simula una cápsula, posee un núcleo único que se sitúa cerca de la pared celular. Habitualmente estas levaduras son intracelulares, en el interior de macrófagos, leucocitos polimorfonucleares neutrófilos o células gigantes de los granulomas epitelioides. En los extendidos microbiológicos son bien observados con las coloraciones de Wright o Giemsa y los cortes histopatológicos toman el color marrón oscuro o negro con la metenammina de plata de Grocott y el rojo magenta con la tinción de P.A.S[4,5].

En agar-glucosado de Sabouraud, agar-papa-glucosado o lactrimel de Borelli, incubados a 28° C, se presenta la forma micelial. El desarrollo de las colonias es lento y alcanza la madurez en 2 a 4 semanas. El micelio aéreo es algodonoso o veloso, blanco grisáceo o color canela. El micelio vegetativo es ramificado, tabicado, hialino y mide 2 a 4 µm de diámetro, las microaleuriosporas son piriformes, la pared celular es lisa o ligeramente rugosa, miden 2 a 5 µm. Las macroaleuriosporas son esféricas y poseen una pared celular gruesa con apéndices digitiformes, su diámetro varía de 15 a 20 µm[6,7].

La fase sexuada consiste en cleistotecios esféricos de 100 a 150 µm de diámetro, con pared peridial plectenquimatosa laxa e hifas peridiales gruesas y espiraladas. Los ascos están irregularmente dispuestos en su interior, son globulosos y tiene 8 ascosporas elípticas. Esta fase teleomorfa (sexuada) recibe el nombre de *Ajellomyces capsulatus*, pertenece a la familia *Onygenaceae* de la subdivisión *Ascomycotina*[4,6].

En medio de Francis (agar-sangre-cisteína) o en agar infusión de cerebro y corazón con 5% de sangre de conejo, incubados a 37° C, desarrolla "in vitro" la forma de levadura. Las colonias son cremosas, plegadas, se tornan visibles de 4 a 7 días y microscópicamente se presentan como elementos levaduriformes pequeños con un solo brote.

H. capsulatum var *capsulatum* es una especie genéticamente heterogénea, con 6 subespecies que guardan relación con la distribución geográfica de las cepas. Estas diferencias genéticas parecen explicar ciertos comportamientos clínicos distintos de esta micosis en las diversas áreas endémicas[8,9].

La infección se produce habitualmente por vía inhalatoria, los elementos infectantes son las microaleuriosporas, que pueden llegar al alveolo pulmonar. Allí son fagocitadas por los macrófagos, se transforman en elementos levaduriformes que comienzan a reproducirse por brotación. Inicialmente la infección progresa por contigüidad y genera una inflamación aguda inusual, que es poco eficaz como mecanismo defensivo. Seguidamente invade los vasos linfáticos, los ganglios del hilio pulmonar y el mediastino y por el conducto torácico se vuelca al torrente sanguíneo y da origen a una fungemia generalmente asintomática. Infecta de esta forma todos los órganos ricos en sistema monocítico histiocitario y las estructuras linfáticas del tubo digestivo. Durante las fases iniciales de la infección tanto los macrófagos cuanto los neutrófilos fagocitan las levaduras de *H. capsulatum*, pero no son capaces de lissarlas. Después de 2 ó 3 semanas del contacto infectante los linfocitos T, CD₄- positivos, se sensibilizan y comienzan a producir citoquinas pro-inflamatorias, con un ligero predominio de las de tipo Th₁ (IL₁₂, IFN-γ y TNF-α) que activan los macrófagos, los que lisan las levaduras de *H. capsulatum* y se producen granulomas epitelioides compactos, que focalizan y controlan la infección. Estos cambios coinciden con el viraje de la intradermorreacción con histoplasmina de negativa a positiva y con una tendencia a la curación espontánea de la infección primaria. Suelen quedar como secuelas de esta infección focos calcificados en los pulmones, los ganglios linfáticos hilio-mediastinales, el hígado y el bazo[10].

Excepcionalmente la infección puede producirse por vía cutánea, origina un síndrome chancriforme similar al de la esporotricosis e involuciona espontáneamente en un mes.

En los pacientes con enfermedad obstructiva pulmonar crónica, por lo habitual varones, mayores de 50 años, grandes fumadores y de raza blanca, la infección pulmonar primaria no cura espontáneamente, genera focos de neumonitis crónica intersticial, que conduce a un cuadro clínico similar a la tuberculosis crónica excavada[11].

Las formas progresivas, extrapulmonares de histoplasmosis se deben a fallas de la inmunidad mediada por células[2, 10, 12]. En los casos más graves las pruebas cutáneas con histoplasmina son negativas, el número de órganos afectados es mayor, el curso de la enfermedad es más agudo y la carga fúngica en los tejidos es muy elevada.



Figura 1. Lesiones cutáneas papulosas y ulceradas en una paciente VIH-positiva.

Epidemiología

La histoplasmosis es una afección de distribución geográfica muy amplia, más de 60 países han registrado casos autóctonos. Predomina en el continente americano, en especial a lo largo de las grandes cuencas fluviales o en la proximidad de los lagos, con alta humedad de suelo, temperaturas medias anuales de 15 a 20° C y pluviometrías de 800 a 1.200 mm por año. Los suelos ricos en sustancias orgánicas, con deyecciones de pájaros negros como los estorninos, las aves de corral y los murciélagos, permiten el desarrollo masivo de *H. capsulatum* y producen los llamados “focos epidémicos”, que originan infecciones masivas en los humanos y en animales y que pueden situarse tanto dentro como fuera de las áreas endémicas[1,4].

La mayor cantidad de casos de histoplasmosis se ha diagnosticado en los valles de los ríos Ohio, Mississippi y Missouri en América del Norte, en las cuencas de los ríos Orinoco y de la Plata, así como en la Serra do Mar en América del Sud[1,5].

Los factores de riesgo para presentar histoplasmosis progresiva o histoplasmosis enfermedad son los que a con-

tinuación se detallan: niños menores de dos años de edad, adultos mayores de 54 años, en especial del sexo masculino, aún en ausencia de antecedentes claros de inmunodeficiencia; personas con diversos grados de compromiso de la inmunidad mediada por células, en especial los infectados por el VIH con recuentos de células CD₄+positivas inferiores a 200/μL; portadores de leucemias linfáticas tratadas con drogas antiláblicas, los que padecen linfomas, los que reciben corticosteroides por lapsos prolongados, por ser receptores de trasplantes de órganos o por presentar enfermedades autoinmunes, síndrome de Sweet, etc.[13-15].

En condiciones naturales no existe la transmisión interhumana ni de los animales al hombre. Sin embargo, se han comprobado casos graves de histoplasmosis diseminada en receptores de trasplantes de órganos, especialmente de hígado, provenientes de personas que presentaban infecciones latentes[10,12].

El manejo de cultivos de la forma micelial de *H. capsulatum*, conlleva un riesgo importante de infección masiva y debe ser realizado en cámaras con flujo laminar (BSL 3), bajo estrictas condiciones de bioseguridad[2].

Manifestaciones clínicas

Formas clínicas

1. *Histoplasmosis en huésped inmunocompetente:*
 - 1.1. Primoinfección asintomática o subclínica.
 - 1.2. Primoinfección sintomática:
 - a) Formas respiratorias leves.
 - b) Forma neumónica en el contexto de microepidemias.
 - 1.3 Manifestaciones de hipersensibilidad:
 - a) Pleuresía serofibrinosa.
 - b) Pericarditis serosa
 - c) Eritema nudoso.
 - d) Artritis serosa.
 - 1.4 Lesiones residuales de la primoinfección y formas mediadas por la respuesta inmune:
 - a) Focos de calcificación pulmonar y extrapulmonares.
 - b) Histoplasmosas.
 - c) Mediastinitis fibrocásea (con síndrome de vena cava superior).
 - 1.5. Forma pulmonar crónica progresiva:
 - a) Infiltrados difusos e intersticiales biapicales.
 - b) Lesiones cavitarias en los vértices pulmonares.



Figura 2. Lesiones moluscoideas de la cara en un enfermo con histoplasmosis asociada a VIH.



Figura 3. Lesiones nodulares en un receptor de riñón cadavérico con histoplasmosis diseminada.

2. Histoplasmosis en el huésped inmunocomprometido:

- 2.1. Histoplasmosis diseminada crónica.
- 2.2. Histoplasmosis diseminada subaguda.
- 2.3. Histoplasmosis diseminada aguda.

Salvo en el caso del eritema nudoso, la totalidad de las restantes lesiones cutáneas o mucosas se producen en las formas diseminadas progresivas. La evolución e intensidad de las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad del defecto inmunitario. Las alteraciones más graves de la inmunidad generan las formas agudas, como se observan en pacientes VIH-positivos con muy bajos recuentos de células T CD₄+positivas o en enfermos con afecciones onco-hematológicas. Estas representan alrededor del 10% de los casos de histoplasmosis diseminadas progresivas y tienen un curso fulminante. Predominan las manifestaciones clínicas generales sobre las focales; se presentan como un cuadro séptico grave, con fallo multiorgánico, shock y coagulación intravascular diseminada o como una insuficiencia respiratoria aguda del adulto. Las manifestaciones cutáneas suelen ser similares a las observadas en otras vasculitis infecciosas, como petequias y equimosis[15,16].

El SIDA constituye el factor de riesgo más importante para la presentación de las formas diseminadas subagudas en América del Sud, representa el 90% de los casos. Al principio de la pandemia del VIH, el 5% de los pacientes seropositivos que requerían internación presentaban esta afección, después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se redujo al 2,5%[17]. Las manifestaciones clínicas generales, observadas con mayor frecuencia son: fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia, diarrea o vómitos, hepatosplenomegalia, adenomegalias múltiples

(con frecuencia retroperitoneales, detectables por ecografía), tos, catarro mucopurulento, disnea y dolor torácico. El hemograma muestra anemia, bi o tricitemia, aceleración de la eritrosedimentación y, a veces, ascenso de los niveles de las enzimas hepáticas. Sólo el 5% de los casos tienen manifestaciones de una meningoencefalitis de LCR claro semejante a la tuberculosa[15].

En América Latina el compromiso cutáneomucoso se observa en el 80% de los pacientes, en los Estados Unidos sólo en 6% a 10%. Las lesiones más frecuentes son pápulas de 3 a 4 mm de diámetro, rojizas, de consistencia firme, que se ulceran en el vértice y se cubren por una costra serohemática (Figura 1). Estas lesiones, antes de presentar una úlcera franca, poseen un aspecto muy semejante al molusco contagioso (Figura 2). Los casos más graves muestran máculas rojo-vinosas, múltiples de 5 a 10 mm de diámetro, que no se elevan sobre la piel. También se observan nódulos cubiertos por piel rojo violácea, y fría, algunos evolucionan a gomas y se ulceran (Figura 3). Los bordes de las úlceras son bien limitados y el fondo es rojo y granulomatoso. Con menor frecuencia se ve hipodermatitis infiltrativa difusa, usualmente acompañada de nódulos y gomas o lesiones lupoides[1,18].

Las lesiones mucosas son menos frecuentes en la histoplasmosis diseminada subaguda, se presentan como úlceras, de fondo rojo y parcialmente cubiertas por secreciones, que se ubican en la mucosa orofaríngea (Figura 4), en la laringe o en el glande[18].

Los estudios endoscópicos han demostrado la existencia de estas úlceras en la tráquea, los bronquios (Figura 5), el esófago, el estómago y la mucosa colónica. La perforación intestinal es una complicación poco frecuente pero muy grave.

La TARGA, al producir una recuperación rápida y parcial de la inmunidad mediada por células, puede conducir a la

aparición de manifestaciones clínicas inesperadas, como fiebre, deterioro del estado general, adenomegalias supuradas, lesiones cutáneas papulosas o nodulares, etc. Este cuadro clínico, llamado síndrome de reconstitución inmune-inflamatoria, suele presentar en los exámenes histopatológicos y microbiológicos, escasos microorganismos vivos. En los exámenes histopatológicos las levaduras de *H. capsulatum* sólo pueden ser visualizadas en la tinción de metenammina de plata de Grocott[18].

En los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, especialmente en los trasplantados renales, las infecciones fúngicas tienen una incidencia del 5,3% y el 22% de ellas son histoplasmosis. La infección previa por *Citomegalovirus* actúa como un factor de riesgo favorecedor de la histoplasmosis. Todos los pacientes presentan la forma diseminada subaguda, con las manifestaciones clínicas generales ya enunciadas, pero entre las lesiones cutáneas hay un neto predominio de nódulos, gomas e hipodermis difusas. La histoplasmosis se presenta como una complicación tardía del trasplante, después de los 180 días y el 57% de los pacientes presentaron lesiones cutáneas. Cabe destacar que en los últimos 5 años se ha observado una reducción en la incidencia de la histoplasmosis en esta población, atribuida a una terapéutica inmunosupresora menos agresiva[19-21].

La histoplasmosis diseminada crónica se presenta con mayor frecuencia en varones mayores de 56 años, la relación hombre/mujer es de 10:1, otros factores predisponentes son la diabetes de tipo II, el alcoholismo, el tabaquismo intenso, y el uso de pequeñas dosis de corticosteroides durante lapsos prolongados[14]. Los síntomas generales son poco llamativos, se produce pérdida de peso y empeoramiento del estado general en una forma muy lenta, se presenta anemia leve, hepatosplenomegalia moderada, e insuficiencia suprarrenal, evoluciona a través de varios meses o algunos años[1]. La localización laríngea se observa entre el 30% y el 50% de los casos. Produce tos, disfonía, disnea obstructiva y odinofagia. En el examen laringoscópico se observa infiltrado difuso de la mucosa, nódulos o úlceras de fondo granulomatoso parcialmente cubiertas por secreciones. Las lesiones orofaríngeas, presentes en el 40% de los enfermos, se asocian a dolor bucal, odinofagia, sialorrea, macroglosia y mal estado dentario. Las lesiones más frecuentes son las úlceras de bordes nítidos y de fondo granulomatoso, con menor frecuencia se ven procesos chancriformes, aftoides y erosiones de fondo granulomatoso similares a la estomatitis moriforme. Una manifestación muy característica, presente en el 10% de los enfermos, es la úlcera fisurada mediolingual situada en el centro de la lengua, en la unión de los dos tercios anteriores con el tercio posterior.



Figura 4. Lesión ulcerada de comisura labial en un paciente diabético.

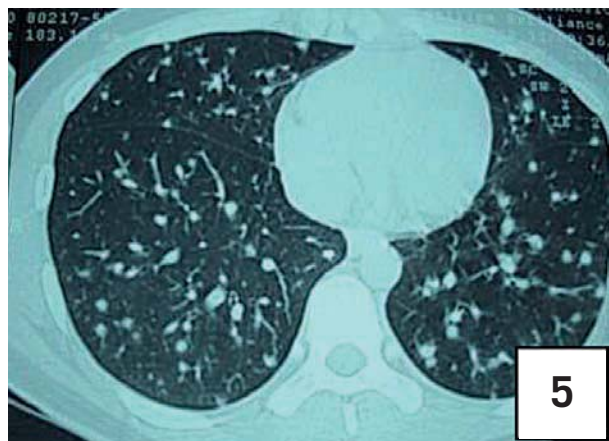


Figura 5. Tomografía computarizada de tórax, mostrando una intersticiopatía micronodulillar de ambos pulmones.

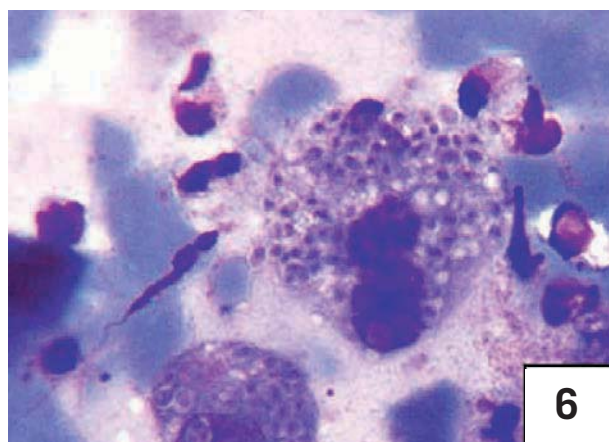


Figura 6. Extendido teñido con Giemsa, 1.000 X, citodiagnóstico de una lesión cutánea.

Raras veces la mucosa orofaríngea presenta nódulos que se ulceran y cuyo fondo puede tornarse vegetante[18].

En las semimucosas y en la piel se detectan ulceraciones del subtabique nasal cubiertas por costras serohemáticas (12% de los casos), úlceras cutáneas de bordes nítidos y fondo granulomatoso y lesiones chancriformes en los genitales externos.

Diagnóstico micológico

En los pacientes inmunocomprometidos el diagnóstico se basa por una parte en los métodos directos que permiten la visualización de las levaduras en las lesiones y el cultivo de las dos fases de *H. capsulatum*, además de los estudios histopatológicos que certifican la invasión tisular y, por otra parte tienen gran utilidad los métodos de inmunológicos que incluyen la utilización de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos en los enfermos que mantienen la respuesta inmune humoral intacta y las técnicas para evidenciar antígeno polisacárido de *Histoplasma capsulatum* en orina o suero y aún en LCR[22]. Los métodos moleculares han comenzado a utilizarse en algunos centros, para detectar ADN fúngico en distintas muestras clínicas a través de pruebas de PCR que aún no están estandarizadas[23].

Las muestras de mayor utilidad por su rendimiento diagnóstico dependen de la forma clínica, la localización de las lesiones y la metodología empleada[24,25]

Escarificaciones y biopsias cutáneo-mucosas. Dada la elevada frecuencia de lesiones cutáneas mucosas en Latinoamérica[24], su escarificación o las biopsias cutáneas son de gran utilidad para el diagnóstico rápido de esta afección. La toma de muestra se realiza luego de la asepsia de la piel, se levanta la costra que cubre la lesión y se toma material del fondo de la misma con una hoja de bisturí, se preparan extendidos que se tiñen con Giemsa (Figura 6). Las biopsias remitidas en solución salina estéril, permiten realizar cultivos. En más del 60% de los pacientes con histoplasmosis asociada al SIDA en nuestra institución, el diagnóstico se obtuvo por escarificación o biopsia de lesiones cutáneas[15,17].

Secreciones respiratorias. El esputo y el lavado broncoalveolar son materiales útiles para el aislamiento del hongo cuando hay compromiso respiratorio. Sin embargo, la visualización de las levaduras en la coloración de Giemsa no tiene tan alto rendimiento en estas muestras y requieren mayor experiencia del observador. Además en muchos casos suelen también encontrarse levaduras de *Candida* que dificultan la tarea y crecen más rápidamente, por lo que impiden el desarrollo de *Histoplasma* en los cultivos. Las muestras seriadas de esputo aumentan el rendimiento de este material, también se recomienda incubar tubos a 28° C para

obtener la fase filamentosa del hongo y evitar el desarrollo de bacterias contaminantes y a 37° C en medios enriquecidos para el crecimiento de la fase de levadura y acortar el tiempo de incubación. En muestras muy contaminadas también pueden agregarse tubos con medio adicionados de cicloheximida[25]

Hemocultivos. En el Hospital Muñiz entre los años 1999 y 2008, el 72,8% de los pacientes con histoplasmosis asociada al sida presentaron hemocultivos positivos por el método de lisis-centrifugación; esta técnica también es de gran valor en enfermos con otros tipos de inmunocompromiso. En nuestra institución se desarrolló un método de lisis-centrifugación que tiene el mismo rendimiento que el comercial (Isolator®)[26]. Los pacientes que presentan hemocultivos positivos suelen tener peor evolución[27].

Mielocultivos. La punción-aspiración de médula ósea, en los extendidos teñidos con Giemsa, puede mostrar las levaduras características y permite el aislamiento de *H. capsulatum* con igual sensibilidad que los hemocultivos, su realización no es sistemática por ser dolorosa para el paciente.

Otros materiales. Entre las muestras útiles para el diagnóstico encontramos las biopsias de ganglios, el material de nódulos subcutáneos, biopsias de laringe, biopsias de mucosa gástrica, orina, etc.[24, 27] En casos de compromiso del sistema nervioso central se recomienda la recolección de varios mililitros de LCR para mejorar el rendimiento de los cultivos en esta muestra, además puede utilizarse para la detección de anticuerpos mediante pruebas de inmunodifusión o contraelectroforesis[29] y también puede hallarse antígeno polisacárido mediante pruebas de ELISA[30].

Exámenes microscópicos directos y cultivos. Las preparaciones al estado fresco no tienen buen rendimiento ya que únicamente cuando la carga fúngica es muy elevada, se sospechan levaduras intracelulares. En las preparaciones teñidas con Giemsa se visualizan claramente las estructuras levaduriformes que se colorean en forma característica en un polo y que presentan un halo claro, habitualmente se encuentran dentro de macrófagos en gran cantidad, además en los casos graves suelen observarse también fuera de las células.

Los cultivos de estos materiales en agar glucosado de Sabouraud y BHI con o sin sangre ovina, incubados a 28 y 37° C permiten el desarrollo de la fase micelial y levaduriforme entre 10-15 días aunque a veces es necesario mantener los cultivos hasta 30 días. La identificación de la fase micelial se basa en las características micromorfológicas de los cultivos y debe confirmarse a través de la prueba de exoantígenos con antisuero específico y en algunos países se cuenta con sondas de ADN aptas para la identificación de este

microorganismo. Es muy importante que los cultivos sean manipulados en cámaras de bioseguridad BS3.

Pruebas inmunológicas. Las técnicas serológicas estandarizadas para la detección de anticuerpos anti-*Histoplasma* son la inmunodifusión y la fijación de complemento, también puede utilizarse la contraelectroforesis con muy buenos resultados y en algunos países, se comercializan equipos para detectar anticuerpos por ELISA. En los enfermos con SIDA estas pruebas solo brindan resultados positivos en menos del 50% de los casos, excepto el ELISA donde la proporción de resultados positivos es mayor. En los pacientes trasplantados también su utilidad es limitada ya que los títulos suelen ser bajos[31]

También se han utilizado otros métodos de detección de anticuerpos como el Western blot, que han demostrado una sensibilidad del 90% en las formas pulmonares agudas, con 100% de especificidad, cuando se utiliza un antígeno deglicosilado[31,32].

La detección de antígenos en suero y especialmente en orina mediante pruebas de ELISA es ya rutinaria en EE.UU., existen al menos 3 equipos comerciales de primera y segunda generación[33,34], aunque todavía no se ha logrado la especificidad deseada y hay reacciones cruzadas con paracoccidiodomicosis y blastomicosis[35]. La sensibilidad mejora cuando se tratan las muestras con EDTA y calor para romper los complejos inmunes. El uso de anticuerpos monoclonales que reconoce epitopes especie-específicos en un ELISA de inhibición ha demostrado una sensibilidad de 71% y especificidad de 98% y permite detectar antígeno en LCR y lavado broncoalveolar[32-34].

Las técnicas para detectar β 1-3 glucano son frecuentemente utilizadas en pacientes inmunocomprometidos graves, para el diagnóstico indirecto de varias micosis oportunistas, especialmente aspergilosis y candidiasis, pero puede dar resultados positivos en pacientes con histoplasmosis diseminada[36].

Histopatología

H. capsulatum produce en los tejidos tres tipos de respuesta: inflamación, necrosis y reparación. Las características estructurales de esta reacción están notablemente influidas por la respuesta inmune. En los pacientes gravemente inmunocomprometidos predomina los fenómenos necróticos y una respuesta inflamatoria constituida por infiltrados difusos de macrófagos y polimorfonucleares neutrófilos, no se observan granulomas epitelioides compactos, ni necrosis caseosa, y se ven gran cantidad de elementos levaduriformes del agente causal, tanto dentro como afuera de los macrófagos. La liberación de estos elementos levaduriformes

se produce por estallido de los macrófagos cuando están repletos de hongos[1, 10].

En los huéspedes con menor compromiso de la inmunidad se produce la formación de granulomas epitelioides compactos, con células gigantes, por fuera presentan un extenso manto linfoplasmocitario y, cuando evoluciona hacia la cronicidad, suele formar una capa periférica de fibrosis colágena. Es frecuente en estos pacientes que la parte central del granuloma presente necrosis caseosa. Las levaduras de *H. capsulatum* se observen en número más reducido, siempre en el interior de macrófagos o células gigantes, salvo en las áreas de necrosis, donde están libres, pero habitualmente muertas y sólo pueden ser vistas en la coloración de metenamina de plata de Grocott[5, 7].

En las lesiones cutáneas y mucosas las alteraciones de los epitelios son diversas, tales como ulceración, atrofia, hiperplasia pseudoepiteliomatosa y eliminación transepitelial del proceso inflamatorio.

Debido a su pequeño tamaño las levaduras de *H. capsulatum* sólo pueden ser vistas en los preparados histopatológicos cuando se recurre a coloraciones especiales como P.A.S. y Grocott y se emplean 1.000 aumentos.

Diagnóstico diferencial

Lesiones papulosas, semejantes a las observadas en la histoplasmosis, pueden verse en la criptococosis y en las infecciones diseminadas por *Herpes simplex*, *Molluscum contagiosum* y *Mycobacterium tuberculosis* en enfermos inmunocomprometidos. Las gomas son idénticas a los de la sífilis terciaria, la tuberculosis y las otras micosis sistémicas. Las lesiones laríngeas pueden hacer sospechar en tuberculosis o el cáncer. Las alteraciones de la mucosa oro-faríngea son similares a las de las aftas, las producidas por *Herpes simplex*, las úlceras bucales por decúbito y las de la sífilis primaria o secundaria. Las úlceras perianales son parecidas a las herpéticas. La destrucción del subtabique nasal puede ser confundida con una leishmaniasis cutáneo mucosa.

Pronóstico

El pronóstico varía con las diferentes formas clínicas. Es tanto más grave cuanto más aguda sea la evolución y más seria la falla de la inmunidad. El compromiso del sistema nervioso central y de las glándulas suprarrenales empeora el pronóstico. En general, la respuesta al tratamiento es buena; en nuestro medio, más del 70% de los casos de las histoplasmosis asociadas al SIDA responden bien a los tratamientos antifúngicos y otro tanto puede decirse de los casos asociados a otras causas de inmunodeficiencias.

Tratamientos

Los compuestos azólicos, tales como el ketoconazol, el itraconazol, el fluconazol y el posaconazol, así como la anfotericina B, son activos "in vitro" e "in vivo" frente a *H. capsulatum*. La elección del antifúngico, así como la dosis y su forma de administración, dependen de las manifestaciones clínicas del paciente y de las patologías asociadas o sus tratamientos. En la tabla 1 se resumen los esquemas de tratamientos más empleados de acuerdo con cada forma clínica.

En el caso de la histoplasmosis asociada al SIDA, la dosis diaria de itraconazol se eleva a 600 mg los dos primeros días, para acelerar el plazo requerido para la estabilización del área bajo la curva, y luego se sigue con 400 mg por día. Después del tratamiento inicial de 2 a 3 meses de duración, y cuando el paciente ha mejorado, se inicia el tratamiento supresivo o profilaxis secundaria, que se realiza con itraconazol a razón de 200 mg/día hasta que el enfermo presente dos recuentos de células T CD₄ + superiores a los 150/μL, separados por 3 meses de intervalo. Si el paciente no puede recibir este tratamiento, se le indica anfotericina B, 50 mg 2 veces por semana. En los otros casos de inmunodepresión prolongada no relacionada al SIDA, no hay una norma de profilaxis secundaria establecida, pero se tiende a prolongar el tratamiento supresivo durante un año[10, 12, 16, 18].

Las razones para indicar anfotericina B en lugar de itraconazol son: evolución aguda, gravedad extrema, compromiso del sistema nervioso central, presencia de vómitos y/o diarrea y tuberculosis activa, que requiera rifampicina para su tratamiento.

Aunque el posaconazol parece ser una droga muy activa, tanto en la histoplasmosis experimental como en la humana, la experiencia clínica con este fármaco es aún escasa.

Profilaxis

No existe la posibilidad de evitar completamente la infección por *H. capsulatum* y no se cuenta hasta ahora con una vacuna eficaz para uso humano.

Se recomienda no exponerse innecesariamente a fuentes masivas de infección, como la exploración de grutas habitadas por murciélagos, limpieza de gallineros o silos, penetración en ambientes poco ventilados con abundantes heces de aves, etc. Cuando la exposición no puede evitarse, debe rociarse la zona 24 horas antes con una solución de formol al 3% y usar máscaras protectoras de aerosoles. Las personas con déficit de la inmunidad mediada por células no deben realizar estas tareas, ni trabajar en un laboratorio de Micología[5, 10, 12, 16, 18].

La frecuencia de la histoplasmosis asociada al SIDA no justifica, en general, la indicación de profilaxis primaria con itraconazol, salvo en zonas del centro-oeste de los EE.UU. en los que el 27% de las personas VIH-positivas con menos de 100 células CD₄ +/μL presentan esa micosis. Como ya se dejó en claro, la profilaxis secundaria para evitar las recaídas en aquellas personas que padecieron histoplasmosis asociada al SIDA, es una práctica ampliamente aceptada en todo el mundo.

Tabla 1. Tratamientos de la histoplasmosis diseminada progresiva.

| Forma clínica | Droga | Administración | Dosis diaria | Duración |
|---------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|--|
| Diseminada Crónica | Itraconazol | Oral | 100 a 200 mg | 6 meses |
| | Anfotericina B, Ketoconazol | Intravenosa Oral | 0,7 mg/kg 400 mg | 2 a 3 meses 12 meses |
| Diseminada subaguda | Itraconazol | Oral | 600 mg 400 mg | 2 ó 3 días 3 meses, luego seguir con 200 mg/día por lapsos variables 2 a 3 meses |
| | Anfotericina B | Intravenosa | 0,7 m/kg | |
| Diseminada aguda | Anfotericina B | Intravenosa | 0,7 mg/kg | 2 a 3 meses |

Bibliografía

- Negroni, R.: Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. *Rev Iberoamer Micología* 2000; 17: 159-67.
- Kauffman, C.: Histoplasmosis. In: Dismukes W, Pappas P.C., Sobel J.D. *Medical Mycology*. Oxford University Press. 2003. .198- 285.
- Kaufman, C.: Endemic Mycoses: Blastomycosis, Histoplasmosis and Sporotrichosis. *Infect. Dis Clin North. Amer* 2006; 3: 645-62.

4. Kwon-Chung K.J., Bennett J.E.: Histoplasmosis. In: Kwong-Chung K.J., Bennett J.E. (eds). *Medical Mycology*. Lea & Febiger. Philadelphia. 1992, pp. 464-513.
5. Negroni, R.: Histoplasmosis. Em: Cimerman S, Cimerman B. *Conduitas em Infectologia*. Atheneu, Sao Paulo. 2004; pp. 376-83.
6. Lacaz C da S., Porta E., Costa Martins E., Heins-Vaccari E., Takashio de Melo, N.: Histoplasmosis Clásica. Em: Lacaz C. da S. et al. (Ed.) *Tratado de Micología Médica*. Ed. Sarvier. Sao Paulo. 2002; pp. 594-617.
7. Rippon J.W.: Histoplasmosis. En: Rippon J.W. (Ed.). *Micología Médica*. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill 1988; pp. 410-66.
8. Muniz M.M., Pizzini C.V., Peralta J.M., Reiss E., Zancopé-Oliveira RM. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains isolated from soil, animals and clinical specimens in Rio de Janeiro State, Brazil, by a PCR-Based random amplified polymorphic DNA assay. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4487-94.
9. Perrotta D., Abrantes R., Canteros C., Roderro L., Davel G: Caracterización molecular de cepas autóctonas de *Histoplasma capsulatum* por medio de RAPD-PCR. *Rev Argent Microbiol* 2001; 33: 160-166.
10. Negroni R.: Histoplasmosis. En: Cecchini E, Gonzalez Ayala S.E. *Infectología y Enfermedades Infecciosas*. Ediciones Journal. Buenos Aires. 2008; pp. 472-6.
11. Alsip S., Dismukes W.E.: Approach to the patient with suspected histoplasmosis. In: Remington J.S., Swart M.N. (Eds). *Current Clinical topics in infectious diseases*. New York. Mc Graw Hill. 1986; pp. 254-96.
12. Wheat L.J., Kauffman C.: Histoplasmosis. In: Walsh T., Rex J (Ed.): *Fungal Infections*, Part II. Recent advances in Diagnosis, Treatment and Prevention of Endemic and Cutaneous Mycoses. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 1-19.
13. Negroni P.: *Micosis Profundas*. Vol. II. Histoplasmosis. Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires. La Plata. 1960.
14. Negroni R., Arechavala A., Robles A.M.: Histoplasmosis diseminada crónica como afectación oportunista. *Med. Cut. Ibero-latinoamericana*. 1987; 15: 377-83.
15. Negroni R.: Micosis asociadas al SIDA. En: Benetucci J. *SIDA y enfermedades asociadas*. 3ª Edición. FUNDAI. Buenos Aires. 2008; pp. 325-51.
16. Wheat L.J.: *Histoplasma capsulatum*. In: Yu V, Weber R., Raoult D (Ed.). *Antimicrobial Therapy and Vaccine*. Apple Tree Productions L.L.C. New York. 2nd Edition. 2002; 1069-79.
17. Corti M., Cendoya C.A., Soto I., Esquivel P., Trione N., Villafañe MF., Corbera K. M., Helou S., Negroni R.: Disseminated histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 149-54.
18. Negroni R.: Manifestaciones cutáneas mucosas de la histoplasmosis diseminada (histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati). *Dermatol Argent* 2008; 14: 104-10.
19. Silveira F.P., Husain S.: Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycology* 2007; 45: 305-20.
20. Marques S.A., Hozumi S., Camargo R.M.P., Carvalho M.F.C. Marques M.E.A. Histoplasmosis presenting as cellulitis 18 years after renal transplantation. *Med Mycology* 2008; 46: 725-8.
21. Peddi V.R., Hariharan S., First M.R. Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients. *Clin Transpl* 1996; 10: 160-5.
22. La Rocco MT, Burgert M. Fungal infections in the transplant recipient and laboratory methods for diagnosis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 143-6.
23. Bracca A, Tosello ME, Girardini JE, Amigot SL, Gomez C, Serra E. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* in human clinical samples. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1753-5.
24. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Taborada A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al sida. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1993, 35: 163-9.
25. Restrepo A. Histoplasmosis. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Vedoya VI. *Enfermedades Infecciosas*, 6ª Edición, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín Colombia, 2003, p. 316-26.
26. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol* 2000; 38: 77-80.
27. Baddley JW, Sankara IR, Rodríguez JM, Pappas PG, Many WJ Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a Southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:151-56.
28. Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, ElGuedi M, Vaz T, et al . AIDS-related *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* infection: 26 years experience of French Guiana. *AIDS* 2008; 22: 1047-53.
29. Negroni R, Robles AM, Arechavala AI, Iovannitti C, Helou S, Kaufman L. Chronic meningoencephalitis due to *Histoplasma capsulatum*. Usefulness of serodiagnostic procedures in diagnosis. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1995; 7: 84-8.
30. Zancopé-Oliveira RM, Bragg SL, Reiss E, Wanke B, Peralta JM. Effects of serodiagnostic M antigen chemical and enzymatic deglycosylation on cross-reactivity in enzyme-linked immunoelectrotransfer blot method. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 390-3.
31. Pizzini C, Zancopé-Oliveira RM, Reiss E, Hajjeh R, Kaufman L, Peralta JM. Evaluation of a Western blot test in an outbreak of acute pulmonary histoplasmosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 20-3.
32. Wheat LJ, Witt J, Dirkin M, Connolly P. Reduction in false antigenemia in the second generation Histoplasma antigen assay. *Med Mycol* 2007; 45: 169-71.
33. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 421-5.
34. Lindsley MD, Holland HL, Bragg SL, Hurst SF, Wannemuehler KA, Morrison CJ. Production and evaluation of reagents for detection of *Histoplasma capsulatum* antigenuria by enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 700.
35. Gomez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Diez S, Rojas M, Tobon AM, et al . Detection of the 70-kilodalton *Histoplasma capsulatum* antigen in serum of histoplasmosis patients: correlation between antigenemia and therapy Turing follow-up. *J Clin Microbiol* 1999, 37:675-80.
36. Egan L, Connolly P, Wheat J, Fuller D, Davis TE, Knox K, Hage CA. Histoplasmosis as a cause for a positive Fungitell™ (1 3)-D-glucan test. *Med Mycol* 2007; 45: 1.

Cuestionario de autoevaluación

1. Señale cuáles de las siguientes características epidemiológicas de la histoplasmosis son correctas:
 - a) Es producida por un hongo dimorfo, geófilo, que abunda en los excrementos de las aves y de los murciélagos.
 - b) Se transmite de persona a persona.
 - c) El *Histoplasma capsulatum* desarrolla en el suelo su forma micelial.
 - d) Sólo la especie humana es susceptible a la infección.
 - e) La infección primaria respiratoria suele ser benigna.
2. Las siguientes son características de la historia natural de la histoplasmosis. Señale las respuestas correctas:
 - a) Penetra frecuentemente a través de traumatismos cutáneos.
 - b) La infección primaria suele ser controlada a partir de la tercera semana del contacto infectante por la inmunidad medida por células.
 - c) La respuesta de citoquinas de tipo Th, es la que facilita la remisión de los síntomas de la infección.
 - d) Pueden quedar focos fibrosos y/o calcificados que contienen microorganismos vivos.
 - e) Los anticuerpos específicos *anti-H. capsulatum* son protectores.

3. Señale cuales de las siguientes formas clínicas de histoplasmosis se observan en huéspedes inmunocompetentes:
 - a) Histoplasmosis-infección asintomática.
 - b) Forma diseminada subaguda.
 - c) Histoplasmosis primaria sintomática, respiratoria.
 - d) Forma pulmonar crónica, cavitaria.
 - e) Histoplasmosis diseminada aguda.
4. Cuales de los siguientes mecanismos participan en la respuesta inmune frente a *H. capsulatum*:
 - a) Producción de anticuerpos específicos.
 - b) Inmunidad innata, incluyendo fagocitos, células presentadores de antígeno y células NK.
 - c) Linfocitos T, CD₄ – positivos sensibilizados.
 - d) Citoquinas de tipo Th₁ y Th₂.
 - e) Citoquinas de tipo Th₁₇.
5. Cuales de las siguientes citoquinas se asocian con las diferentes formas clínicas de histoplasmosis. Marque las respuestas correctas:
 - a) Las citoquinas IL₁₂, INF-γ e IL₂ se asocian con la infección primaria autolimitada.
 - b) La IL₁₀ e IL₄ aumentan en las formas progresivas graves de histoplasmosis.
 - c) El INF-γ está aumentado en los pacientes con formas diseminadas subagudas.
 - d) El TNF-α tiene un papel relevante en la auto-resolución de la forma primaria sintomática.
 - e) La IL₅ se relaciona con la aparición de formas pulmonares crónicas.
6. La asociación de histoplasmosis con infección por VIH-SIDA se caracteriza por:
 - a) Las formas progresivas aparecen en pacientes con recuentos de células CD₄ + menores a 200/μL.
 - b) Las lesiones pulmonares suelen ser excavadas.
 - c) Las lesiones cutáneas son muy frecuentes.
 - d) El cuadro respiratorio puede confundirse con el de la tuberculosis miliar o la neumocistosis.
 - e) Se observan frecuentemente adenopatías supuradas.
7. Las siguientes son características de la histoplasmosis asociada a los trasplantes de órganos sólidos. Señale las respuestas correctas:
 - a) Aparece precozmente, en especial durante las primeras semanas post-trasplante.
 - b) Se caracteriza por presentar lesiones cutáneas nodulares.
 - c) El cuadro clínico general consiste en fiebre, pérdida de peso, anemia y hepatosplenomegalia.
 - d) Suelen producirse gomas.
 - e) El compromiso neurológico es habitual.
8. La histoplasmosis asociada al SIDA presenta con frecuencia las siguientes manifestaciones clínico-radiológicas. Marque las respuestas correctas:
 - a) Lesiones cutáneas pápulo-ulceradas.
 - b) Abscesos subcutáneos, rojos y dolorosos.
 - c) Hepatomegalia heterogénea y esplenomegalia homogénea en la T.A.C. de abdomen.
 - d) Hemograma con anemia, leucopenia y plaquetopenia.
 - e) Osteoartritis purulenta.
9. Cuales de los siguientes procedimientos de diagnóstico se aconsejan ante la sospecha de histoplasmosis asociada al SIDA, en un paciente con CD₄ < a 50/μL y sin lesiones cutáneas. Señale las respuestas correctas:
 - a) Pruebas serológicas en busca de anticuerpos.
 - b) Hemocultivos por lisis-centrifugación.
 - c) Reacciones cutáneas con histoplasmina.
 - d) Mielocultivos.
 - e) Examen micológico del lavado broncoalveolar.
10. Las siguientes son conductas terapéuticas adecuadas en un enfermo con histoplasmosis relacionada al HIV. Señale las respuestas correctas:
 - a) El tratamiento inicial es anfotericina B intravenosa.
 - b) La profilaxis secundaria, en un enfermo que además tiene tuberculosis y recibe rifampicina, debe ser realizada con itraconazol.
 - c) La profilaxis secundaria debe mantenerse toda la vida.
 - d) El itraconazol puede ser empleado en el tratamiento inicial de los pacientes con formas diseminadas agudas.
 - e) La profilaxis secundaria puede interrumpirse cuando el paciente presenta dos recuentos de células CD₄ + > a 150/μL como consecuencia de la TARGA.
11. En la histoplasmosis diseminada crónica se observan frecuentemente los siguientes hallazgos. Marque las respuestas correctas:
 - a) Es más común en varones de más de 59 años de edad.
 - b) El compromiso de las glándulas suprarrenales es muy raro.
 - c) Las lesiones ulcerosas de la lengua son comunes.
 - d) El alcoholismo, el tabaquismo y la diabetes de tipo II pueden actuar como factores de riesgo.
 - e) El compromiso laríngeo es excepcional.
12. Señale cual de los siguientes antifúngicos es el más activo en la histoplasmosis:
 - a) Terbinafina.
 - b) Ketoconazol.
 - c) Fluconazol.
 - d) Griseofulvina.
 - e) Anfotericina B.
13. Marque cual de las siguientes manifestaciones cutáneo-mucosas es la más común en la histoplasmosis diseminada vinculada al uso de corticosteroides en altas dosis. Sólo una respuesta es correcta:
 - a) Escrofuloderma cervical.
 - b) Ectima gangrenoso.
 - c) Úlceras de las mucosas.
 - d) Nódulos que evolucionan a gomas.
 - e) Pápulo-pústulas.
14. El eritema nudoso vinculado a la histoplasmosis es una manifestación de:
 - a) Forma diseminada aguda.
 - b) Histoplasmosis asociada al VIH.
 - c) Primo infección sintomática.
 - d) Forma diseminada crónica.
 - e) Histoplasmosis pulmonar crónica cavitaria.
15. La reacción de inmunodifusión en gel de agar es útil para el diagnóstico de algunas formas clínicas de histoplasmosis. Marque cual de las siguientes:
 - a) Forma diseminada aguda.
 - b) Forma pulmonar crónica excavada.
 - c) Infección primaria asintomática.
 - d) Histoplasmosis diseminada asociada al SIDA.
 - e) Forma diseminada crónica.
- 16.Cuál es el patrón radiológico pulmonar más habitualmente observado en los pacientes con histoplasmosis diseminada subaguda, asociada al SIDA:
 - a) Intersticiopatía micronodular de tipo miliar.
 - b) Cavidades pulmonares biapicales con engrosamiento pleural.
 - c) Imagen nodular pseudo-tumoral.
 - d) Derrame pleural.
 - e) Fibrosis intersticial difusa.

17. En que forma clínica de histoplasmosis es más frecuente el compromiso suprarrenal:
- Histoplasmosis primaria sintomática (primo-infección).
 - Forma pulmonar crónica cavitaria.
 - Histoplasmosis diseminada subaguda.
 - Síndrome mediastinal.
 - Histoplasmosis diseminada crónica.
18. Señale cual sería el tratamiento de elección en un paciente de sexo masculino, de 68 años de edad, HIV-no reactivo, en buen estado general, tabaquista, sin enfermedades subyacentes, en el que se diagnosticó una histoplasmosis por biopsia de una úlcera lingual:
- Ketoconazol 400 mg/día por vía oral.
 - Anfotericina B 0,7 mg/kg/d por vía venosa.
 - Itraconazol 200 mg/día por vía oral.
 - Fluconazol 200 mg/día por vía oral.
 - Terbinafina 250 mg/día por vía oral.
19. Marque cuales de los siguientes procedimientos de diagnóstico Ud aconsejaría para un paciente receptor de trasplante renal que presenta fiebre, pérdida de peso, anemia y úlceras cutáneas. Sufre rechazo crónico y recibe corticosteroides y azatioprina:
- Histopatología de biopsia cutánea, incluyendo cortes teñidos con Grocott (metenamina-plata) y P.A.S.
 - Prueba cutánea con histoplasmina.
 - Reacción de inmunodifusión en gel de agar con histoplasmina.
 - Hemocultivos por lisis-centrifugación.
 - Examen micológico de una biopsia de la úlcera, incluyendo extendidos teñidos por Giemsa y cultivos en medios con antibióticos.
20. Qué tratamiento indicaría Ud. a un paciente VIH-positivo, con recuentos de $CD_4 + < 50/\mu L$, con lesiones cutáneas vasculíticas, pancitopenia, hepatosplenomegalia, creatininemia 2 mg/dL y signos de distress respiratorio del adulto:
- Itraconazol 400 mg/d por vía oral.
 - Anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/d por vía venosa.
 - Fluconazol 800 mg/d por vía oral.
 - Anfotericina-liposomal 3 mg/kg/día por vía venosa.
 - Anfotericina B desoxicolato asociada a 5-fluorocitosina, ambas por vía intravenosa.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 4 de 2010.