

Histoplasmosis diseminada asociada a síndrome de reconstitución inmune en un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana

Disseminated histoplasmosis associated to immune reconstitution syndrome
in a patient with human immunodeficiency virus

Christian Javier Marulanda Nieto^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7317-5659>

Estefanía Gartner López¹ <https://orcid.org/0000-0002-1256-6314>

Claudia Juliana Díaz Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3582-7748>

Oswaldo Enrique Aguilar Molina² <https://orcid.org/0000-0002-0207-1975>

¹Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle Evaristo García, E.S.E. Santiago de Cali, Colombia.

²Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia.

*Autor para la correspondencia: christian.marulanda@correounivalle.edu.co

RESUMEN

Introducción: La histoplasmosis es una micosis profunda o sistémica causada por un hongo dimórfico que se puede diseminar principalmente en pacientes con inmunosupresión, como los que tienen diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana. El síndrome de reconstitución inmune consiste en un empeoramiento paradójico de una condición conocida o de nueva aparición después del inicio de la terapia antirretroviral.

Objetivo: Describir un caso de histoplasmosis diseminada asociada a síndrome de reconstitución inmune en un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Caso clínico: Paciente masculino de 32 años con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana, con cuadro clínico de tres semanas de evolución. Este cuadro inició posterior al comienzo de la terapia antirretroviral, que consistió en pápulo-nódulos umbilicados diseminados, con compromiso pulmonar; además, tenía histopatología y cultivo positivos para *Histoplasma capsulatum* sl. y prueba de antígenuria para histoplasma también positiva. Se consideró un diagnóstico de histoplasmosis diseminada con

presentación cutánea, fue la expresión de un síndrome de reconstitución inmune por desenmascaramiento. Se inició manejo con anfotericina B liposomal y se mantuvo la terapia antirretroviral; posteriormente se continuó el tratamiento con itraconazol durante 12 meses con mejoría de las lesiones.

Conclusiones: El diagnóstico clínico, histopatológico y microbiológico fue oportuno; el paciente presentó una adecuada respuesta al tratamiento. Esta es una micosis curable e incluso prevenible, si se diagnostica a tiempo, se inicia tratamiento precoz y se mantiene la terapia retroviral.

Palabras clave: síndrome de reconstitución inmune; micosis; enfermedades cutáneas; histoplasmosis.

ABSTRACT

Introduction: Histoplasmosis is a deep or systemic mycosis caused by a dimorphic fungus which may disseminate mainly in immunocompromised patients, such as those diagnosed with human immunodeficiency virus. Immune reconstitution syndrome is a paradoxical worsening of a known condition or a condition appearing after the start of antiretroviral therapy.

Objective: Describe a case of disseminated histoplasmosis associated to immune reconstitution syndrome in a patient with human immunodeficiency virus infection.

Case report: A case is presented of a male 32-year-old patient diagnosed with human immunodeficiency virus with a clinical status of three weeks' evolution. The current status developed after the start of antiretroviral therapy. It consisted in disseminated umbilicated papular nodules with pulmonary involvement, as well as positive *Histoplasma capsulatum* sl. histopathology and culture, and a positive histoplasma antigen test. A diagnosis of disseminated histoplasmosis with a cutaneous presentation was considered. It was the expression of immune reconstitution syndrome by unmasking. Treatment was started with liposomal amphotericin B, maintaining the antiretroviral therapy. Management was then continued with itraconazole for 12 months with improvement of the lesions.

Conclusions: Timely clinical, histopathological and microbiological diagnosis was performed. The patient displayed an adequate response to treatment. This mycosis is curable and even preventable when a diagnosis is made in time, treatment is started early and the retroviral therapy is maintained.

Keywords: immune reconstitution syndrome; mycosis; cutaneous conditions; histoplasmosis.

Recibido: 06/06/2020

Aceptado: 25/07/2020

Introducción

La histoplasmosis es una micosis profunda o sistémica causada por un hongo dimórfico que puede causar enfermedad diseminada, principalmente en pacientes en estado de inmunosupresión como aquellos con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El espectro clínico de la enfermedad es amplio, lo que en ocasiones puede retrasar el diagnóstico y producir un impacto en morbilidad y mortalidad. La detección temprana es posible gracias al advenimiento de múltiples pruebas con alta sensibilidad para su diagnóstico, incluyendo pruebas de laboratorio, radiológicas, histopatológicas, microbiológicas y serológicas. El tratamiento es requerido en pacientes inmunocomprometidos con enfermedad diseminada.⁽¹⁾

Por otro lado, se deben identificar algunos factores de riesgo para iniciar profilaxis previniendo así la infección. La forma diseminada de la enfermedad puede cursar como presentación cutánea entre otras manifestaciones; y se han descrito casos asociados al síndrome de reconstitución inmune. Este último consiste en un empeoramiento paradójico de una condición conocida o de nueva aparición después del inicio de la terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH.⁽²⁾

El objetivo es describir un caso de histoplasmosis diseminada asociada a síndrome de reconstitución inmune en un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Caso clínico

Paciente masculino de 32 años procedente de Cali, Colombia, quien es remitido a nuestra institución por un cuadro clínico de tres semanas de evolución consistente en la aparición de pápulo-nódulos, algunos umbilicados, que inician en miembros superiores y posteriormente se diseminan a la cara, tórax y miembros superiores (Fig. 1), sin compromiso de mucosas, ni otros síntomas asociados, además con antecedente de infección por VIH

diagnosticada dos meses previos, quien inició con una carga viral de 90,967 copias/mL, 4,96 Log, y conteo de linfocitos T CD4⁺ de 15/mm³, y se encontraba recibiendo terapia antirretroviral con Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg al día más Emtricitabina/Tenofovir 200/300 mg al día, sin otros antecedentes relevantes. Las lesiones en la piel descritas aparecieron aproximadamente cuatro semanas después del inicio de la terapia antirretroviral.



Fig. 1 - Lesiones pápulo-nodulares, algunas umbilicadas en cara, tórax y miembros superiores.

La analítica reveló una anemia leve normocítica normocrómica, a resaltar presentaba una fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, transaminasas y ferritina sérica en rangos de normalidad; y los gases arteriales no demostraron trastorno del equilibrio ácido-base, el resto de los exámenes de laboratorios se presentan en la tabla. En los estudios imagenológicos de extensión se realizó una tomografía axial computarizada de tórax que evidenció la presencia de micronódulos pulmonares bilaterales de distribución aleatoria, centrolobulillares y subpleurales infracentimétricos (Fig. 2). La ecografía abdominal reportó un hígado de forma y contorno normales pero aumentado de tamaño, con un lóbulo hepático derecho de 178 mm, sin lesiones focales o difusas en su interior, sin otros hallazgos relevantes intra-abdominales. Se realizaron nuevamente estudios de estadificación de VIH encontrando una disminución de la carga viral a 196 copias/mL, 2,2 Log, y un ascenso del conteo de linfocitos T CD4⁺ a 86/mm³.

Tabla - Resultados de exámenes de laboratorio del paciente

Laboratorio	Resultado	Laboratorio	Resultado	Laboratorio	Resultado
Hb	9,5 g/dL	HDL	17 mg/dL	Bilirrubina total	1 mg/dL
Hto	27,8 %	LDL	86 mg/dL	Bilirrubina directa	0,6 mg/dL
VCM	93,1 fL	Colesterol total	123 mg/dL	AST	18 U/L
CHM	31,7 pg	Triglicéridos	163 mg/dL	ALT	10 U/L
CHCM	34,1 g/dL	Sodio	136 mEq/L	LDH	174 U/L
RDW	19 %	Cloro	96 mEq/L	Ferritina	231 ng/L
Plaquetas	436,000/ μ L	Potasio	4,30 mEq/L	Fosfatasa alcalina	103 U/L
Leucocitos	4,120/ μ L	Creatinina	0,98 mg/dL	AgSHB	Negativo
Neutrófilos	2,200/ μ L	BUN	17,9 mg/dL	HCV	Negativo
Linfocitos	1,370/ μ L	Glicemia	94 mg/dL	RPR	No reactivo
Monocitos	350/ μ L	Albúmina	2,9 g/dL	Prueba treponémica	Negativo
Eosinófilos	50/ μ L				
Basófilos	30/ μ L				



Fig. 2 - Tomografía axial computarizada de tórax con múltiples micronódulos pulmonares bilaterales de distribución aleatoria.

Se realizó una biopsia de piel, el reporte de histopatología describió la presencia de un infiltrado inflamatorio denso que ocupaba la dermis superficial y profunda, compuesto por linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas, sin formación de granulomas, el infiltrado inflamatoria disecaba las fibras colágenas y musculares de la dermis; en el citoplasma de los histiocitos se observaban estructuras ovaladas sugestivas de blastoconidias; la tinción de BK fue negativa para BAAR; y en las tinciones para hongos PAS y Gomori se observaban blastoconidias compatibles con *Histoplasma capsulatum* (Fig. 3). En el cultivo de piel se aisló *Histoplasma capsulatum* sl, la prueba de antigenuria para *Histoplasma capsulatum* fue positiva. Los demás estudios de coinfecciones fueron

negativos, incluyendo una prueba treponémica, hepatotropos y látex sérico para *Cryptococcus*. Se realizaron baciloscopias y cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* en esputo, jugo gástrico y lavado bronquioalveolar, los cuales fueron negativos.

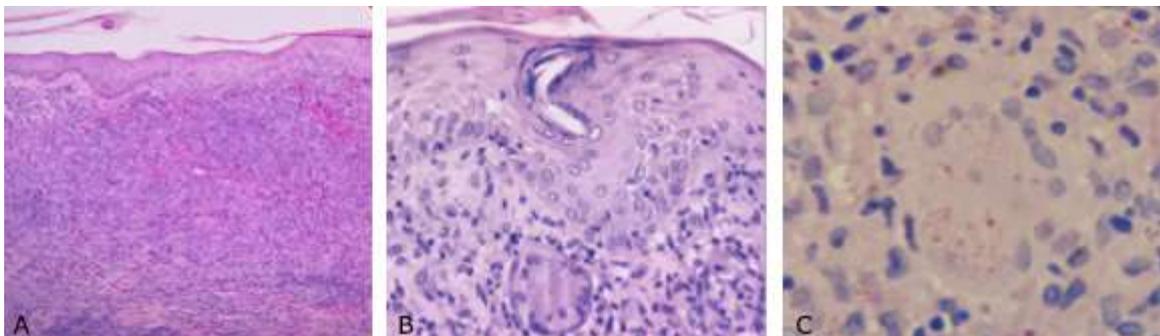


Fig. 3 - Histopatología A. H&E 10x. B. PAS 40x. C. PAS 100x. Infiltrado inflamatorio denso en la dermis, citoplasma de los histiocitos con presencia de estructuras sugestivas de blastoconidias. En la tinción de PAS (B y C) se observan blastoconidias de *Histoplasma capsulatum* sl.

Se consideró un diagnóstico de histoplasmosis diseminada en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune por desenmascaramiento, por lo cual se inició manejo antifúngico con anfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día por dos semanas, con lo cual presentó mejoría marcada de las lesiones en piel (Fig. 4). Se mantuvo la terapia antirretroviral y posteriormente se continuó el tratamiento antifúngico con Itraconazol 200 mg tres veces al día por 3 días; luego se disminuyó la dosis a 200 mg dos veces al día durante 12 meses.



Fig. 4 - Pápulas y maculas eritematosas residuales dos semanas después del inicio de tratamiento antifúngico.

Discusión

H. capsulatum se ha dividido tradicionalmente en 3 variedades: *H. capsulatum* var. *capsulatum*, endémico de Las Américas, *H. capsulatum* var. *duboisii* en África y *H. capsulatum* var. *farciminosum* descrita en equinos; sin embargo algunos estudios actuales de biología molecular revelan que está compuesto por múltiples grupos genéticamente distintos que han sido reconocidos como especies: *H. capsulatum sensu stricto* en Panamá; *H. mississippiense* spp, además de *H. ohiense* spp en América del Norte y *H. suramericanum* spp. en Suramérica. La descripción de estas especies tiene implicaciones clínicas y epidemiológicas así como en términos de su virulencia y resistencia a antifúngicos, se ha encontrado que *H. mississippiense* spp es menos virulento pero tiene la mayor resistencia a los antifúngicos, *H. suramericanum* spp causa una infección aguda pulmonar con altas tasas de mortalidad con más tendencia a la diseminación cutánea, por otra parte *H. mississippiense* spp y *H. ohiense* spp causa principalmente una enfermedad pulmonar crónica.⁽¹⁾

La fase micelial está presente en el medio ambiente, en el suelo enriquecido con nitrógeno y fósforo, principalmente el contaminado con excrementos de aves o murciélagos, presenta dos tipos de conidias; las macroconidias que varían en tamaño de 8 a 15 μm de diámetro y las microconidias que varían en tamaño de 2 a 5 μm de diámetro, las cuales ingresan por inhalación hasta los alvéolos del huésped y la transición de fase micelial a levadura es inducida por el cambio de temperatura. La forma de levadura es ovoide y mide de 2 a 5 μm de diámetro, en individuos sanos por lo general es asintomática y en ausencia de inmunosupresión la infección aguda resuelve con el desarrollo de una inmunidad mediada por células.⁽²⁾

La presentación clínica de la histoplasmosis depende de la integridad del sistema inmune, aproximadamente el 95 % de los pacientes con un sistema inmune normal van a desarrollar una infección asintomática como se mencionó anteriormente, sin embargo en pacientes con infección por VIH especialmente aquellos con un conteo de linfocitos T CD4⁺ menor a 100 células/ μL están a riesgo de desarrollar histoplasmosis diseminada,^(3,4) además en estos pacientes se considera una enfermedad definitoria de SIDA como es el caso de este paciente quien tenía un conteo de linfocitos T CD4⁺ de 15/ mm^3 .⁽⁵⁾

La forma de presentación diseminada incluye manifestaciones como fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, lesiones cutáneas, anemia, trombocitopenia, leucopenia, elevación de transaminasas, deshidrogenasa láctica sérica (LDH) y acidosis metabólica.^(6,7) La presentación cutánea se encuentra en el 6 % de los pacientes con

histoplasmosis diseminada, y se ha encontrado frecuentemente en pacientes con síndrome de reconstitución inmune.^(7,8)

Las manifestaciones cutáneas se observan principalmente en la cara y en el cuello, pero pueden presentarse en cualquier sitio del cuerpo como pápulas o nódulos, muchas de ellos de aspecto moluscoide, que al converger presentan un aspecto verrucoso, otras manifestaciones pueden ser abscesos, úlceras, celulitis, lesiones purpúricas y paniculitis. El paciente presentó pápulo-nódulos, algunos umbilicados (Fig. 1) dentro de los diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta se encuentran criptococosis, leishmaniasis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, blastomicosis, carcinoma espinocelular, sífilis tardía, actinomicosis cervicofacial.⁽⁹⁾

El diagnóstico de la histoplasmosis incluye como estándar de oro el aislamiento en cultivo (BACTEC™, Becton Dickinson, Agar Sabouraud) y la histopatología con tinciones de Giemsa, Wright, ácido peryódico de Schiff (PAS) o metenamina de plata, de no estar disponibles se puede realizar el diagnóstico con la sospecha clínica y una prueba de antígeno de galactomanano en fluidos corporales positiva. La prueba para la detección de antigenuria de *H. capsulatum* ofrece una sensibilidad del 90 % en pacientes con histoplasmosis diseminada y son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento. Existen también pruebas serológicas, sin embargo, su uso es limitado por contar con una baja sensibilidad en histoplasmosis diseminada y en pacientes inmunosuprimidos,⁽⁷⁾ en el caso del paciente, se llegó al diagnóstico con los hallazgos clínicos, antigenuria positiva, el cultivo y el examen histopatológico.

Se ha descrito una mayor incidencia de histoplasmosis diseminada en pacientes que recientemente han iniciado la terapia antirretroviral, sugiriendo el desarrollo de un síndrome de reconstitución inmune por desenmascaramiento,⁽¹⁰⁾ el síndrome de reconstitución inmune es un desorden inflamatorio asociado a un empeoramiento paradójico de procesos infecciosos pre-existentes luego del inicio de la terapia antirretroviral. Se describen dos tipos: el paradójico que se asocia a una infección diagnosticada y tratada primariamente que presenta un aumento de la respuesta inflamatoria durante el tratamiento; y por desenmascaramiento en el cual se presenta una respuesta inflamatoria excesiva a una infección oportunista subclínica o no diagnosticada previamente.⁽¹¹⁾

El paciente del caso desarrolló las lesiones 4 semanas posteriores al inicio de la terapia antirretroviral, cuando había presentado una adecuada respuesta de carga viral y conteo de linfocitos T CD4⁺ a la instauración de la terapia antirretroviral, por lo anterior, se consideró

un caso de histoplasmosis diseminada en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune por desenmascaramiento.

Dentro de los criterios diagnósticos para esta entidad, el paciente cumplía los siguientes: presentación atípica a una infección oportunista en pacientes con una adecuada respuesta a la terapia antirretroviral, descenso de la carga viral de VIH en 1 log 10 copias/ml, y aumento del conteo de linfocitos T CD4⁺ luego del inicio de la terapia antirretroviral.⁽¹²⁾

Nuestro paciente recibió dos semanas de anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día endovenoso), seguido de itraconazol, el cual se debe prolongar durante al menos 12 meses, en cuanto al síndrome de reconstitución inmune asociado, el manejo incluyó continuar con la terapia antirretroviral, lo cual ha demostrado mejorar el desenlace.⁽¹³⁾ Dos semanas después del inicio del tratamiento se presentó marcada mejoría de las lesiones cutáneas con persistencia de algunas lesiones papulares y maculares eritematosas residuales (Fig. 4).

Vale la pena resaltar a modo de aprendizaje para futuros casos, que este paciente no recibía profilaxis primaria para histoplasmosis a pesar de estar indicada. Se recomienda la profilaxis primaria para histoplasmosis con itraconazol a una dosis de 200 mg al día, en pacientes con infección por VIH que vivan en zonas hiperendémicas de histoplasmosis (> 10 casos/100 pacientes al año) y tengan un conteo de LT CD4⁺ < 150 células/mm³.⁽¹³⁾

Es importante mencionar que la histoplasmosis es una enfermedad que ha aumentado su incidencia asociada al aumento de casos de VIH, sin embargo, su pronóstico es bueno si se diagnostica tempranamente. El espectro clínico es amplio y se basa en un alto grado de sospecha clínica. Afortunadamente, se dispone de múltiples métodos diagnósticos que pueden ser empleados para obtener el aislamiento microbiológico. El presente caso nos alerta no solo de la infección por histoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos por infección por VIH, sino también de su asociación al síndrome de reconstitución inmune al instaurar la terapia anti-retroviral. Es así como se debe realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes una vez se inicie la terapia, pues pueden emerger múltiples infecciones oportunistas. El manejo incluye continuar la terapia anti-retro viral y el inicio temprano del tratamiento antifúngico, elementos asociados a un buen pronóstico y mejoría de las lesiones como se pudo aprender en este caso.

Conclusiones

La histoplasmosis es una enfermedad con un espectro clínico variable, el cual depende de la integridad del sistema inmune. En pacientes con infección por VIH como el objeto del presente caso clínico, se da usualmente la forma diseminada, siendo una de sus múltiples

manifestaciones las lesiones en piel y el compromiso pulmonar. Además, este paciente presentaba asociado el inicio reciente de la terapia anti-retroviral con una respuesta virológica e inmunológica adecuadas, presentando un descenso de la carga viral de VIH en 1 log 10 copias/mL, y un aumento del conteo de linfocitos T CD4⁺. Por lo anterior, se consideró la histoplasmosis diseminada asociada a un síndrome de reconstitución inmune por desenmascaramiento. Se realizó un diagnóstico clínico, histopatológico y microbiológico para *H. capsulatum* sl, con adecuada respuesta al tratamiento antifúngico y la terapia antirretroviral. Tratándose así de una micosis curable e incluso prevenible mediante la instauración de una profilaxis primaria.

Referencias bibliográficas

1. Sepúlveda VE, Márquez R, Turissini DA, Goldman WE, Matute DR. Genome sequences reveal cryptic speciation in the human pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mbio*. 2017;8(6): e01339-17. doi: 10.1128/mBio.01339-17
2. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. *Histoplasma Capsulatum*: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;422:157-91. doi:10.1007/82_2018_114
3. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses*. 2006;49(4):274-82. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01253.x
4. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807-25. doi: 10.1086/521259
5. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. *J Fungi*. 2019;18;(3):76-89. doi: 10.3390/jof5030076
6. Deepe GS. *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis). En: Bennett JE, Dolin, R, Blaser, MJ, Mandell GL. Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8^a ed. Ámsterdam: Elsevier; 2015. p. 2949-62.
7. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):207-27. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.009

8. Delfino E, di Biagio A, Chandrapatham K, Viscoli C, Prinapori R. Disseminated histoplasmosis with mucocutaneous immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015;31(3):274-5. doi: 10.1089/aid.2014.0329
9. Chang P, Rodas C. Skin lesions in histoplasmosis. *Clin Dermatol*. 2012;30(6):592-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2012.01.004
10. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, Vaz T, Alvarez F, Nasser V, Randrianjohany A et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(4):468-70. doi: 10.1097/01.qai.0000209927.49656.8d
11. Dellière S, Guery R, Candon S, Rammaert B, Aguilar C, Lanternier F, et al. Understanding Pathogenesis and Care Challenges of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Fungal Infections. *J Fungi*. 2018;4(4):139-161. doi: 10.3390/jof4040139
12. Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(6):751-767. doi: 10.1586/14787210.2015.1029917. Epub 2015 Apr 10
13. [Kaplan JE](#), [Benson C](#), [Holmes KK](#), [Brooks JT](#), [Pau A](#), [Masur H](#), et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [MMWR Recomm Rep](#). 2009;58(RR-4):1-207

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Christian Javier Marulanda Nieto: Concepción del caso, recolección de datos clínicos, confección, revisión crítica y aprobación de la versión final.

Estefanía Gartner López: Concepción del caso, recolección de datos clínicos, confección, revisión crítica y aprobación de la versión final.

Claudia Juliana Díaz Gómez: Concepción del caso, recolección de datos clínicos, confección, revisión crítica y aprobación de la versión final.

Oswaldo Enrique Aguilar Molina: Concepción del caso, recolección de datos clínicos, confección, revisión crítica y aprobación de la versión final.

