

## Histoplasmosis cutánea y SIDA

Miguel Reyes,\* Luis Roberto Arenas,\*\* Patricia Pichardo,\*\* Rodolfo Vick,\*\* Alfredo Torres,\* Rogelio Zacarías\*\*\*\*

### Resumen

*La histoplasmosis es una enfermedad esencialmente pulmonar causada por Histoplasma capsulatum var capsulatum. Las manifestaciones cutáneas se presentan en el 10 a 17% de casos y en México parecen ser más frecuentes.*

*Se presentan tres pacientes del sexo masculino con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida de 26, 33 y 44 años de edad. Presentaban fiebre, linfadenopatía y pérdida de peso. El primero con úlcera lingual, el segundo y tercero con placas eritemato-violáceas, pápulas y pústulas diseminadas. Las biopsias mostraron lesiones granulomatosas y en el cultivo se aisló H. capsulatum. Los tres pacientes fueron tratados con una dosis de anfotericina B acumulativa de 1.5 g con buena respuesta al tratamiento en general y remisión de las lesiones dermatológicas.*

*Se discuten las manifestaciones cutáneas y la adecuada respuesta al tratamiento sistémico con anfotericina B.*

**Palabras clave:** Histoplasmosis, SIDA, manifestaciones cutáneas

### Introducción

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa de distribución mundial causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*, con alta incidencia en México.<sup>1-4</sup> La forma diseminada ocurre en individuos con inmunidad celular alterada cuando la infección sobrepasa los mecanismos de defensa del huésped. Se requiere un alto índice de sospecha clínica para el diagnóstico de histoplasmosis en pacientes inmunosuprimidos, especialmente con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>5-7</sup> La literatura nor-

### Summary

*Histoplasmosis is usually a lung infection due to Histoplasma capsulatum var Capsulatum. Skin lesions are present in 10 to 17% of cases and it appears to have higher prevalence in Mexico.*

*We report on three cases, all males with AIDS, of 26, 33 and 44 years of age. They presented fever, lymphadenopathy and weight loss. One had lingual ulcer and the other two, disseminated erythematous-violaceous plaques, papular and fistular lesions. The histopathologic study showed granulomatous lesions and Histoplasma capsulatum was isolated in cultures. All patients were treated successfully with amphotericin B with a total of 1.5 gm accumulative dose.*

*Clinical skin lesions of histoplasmosis and good response to treatment are discussed.*

**Key words:** Histoplasmosis, AIDS, cutaneous manifestations

teamericana reporta una incidencia de manifestaciones cutáneas del 10 al 17%<sup>6,8,9</sup> pero en México, al igual que en Colombia y Argentina se ha comunicado una frecuencia mucho mayor de manifestaciones clínicas diversas.<sup>4,6,10,11</sup> El diagnóstico puede realizarse mediante pruebas serológicas, cultivo en tejidos o líquidos corporales o por identificación del hongo en estudios histopatológicos.<sup>8,12,13</sup>

Presentamos tres pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada ingresados al Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de la Ciudad de México durante el año 2001.

\* Servicio de Medicina Interna. Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS.

\*\* Sección de Micología y Cirugía Dermatológica. Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS.

\*\*\* Servicio de Infectología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS.

\*\*\*\* Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Miguel Reyes Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS. México, D.F. Teléfono 54861529 Fax 56 65 09 79 e-mail careyes@yahoo.com.mx

### Caso 1

Paciente masculino de 44 años de edad, que vive en la Ciudad de México, inició su padecimiento tres meses previos con fiebre no cuantificada, diaforesis y síndrome diarreico, así como dolor y ulceración en dorso de la lengua, por lo que acude al hospital encontrando a la exploración física una úlcera de 3 cm de diámetro, con bordes bien delimitados, indurada, de forma irregular y el fondo con zonas reticulares (Figura 1). En carrillo presentó una neoformación multilobulada de aproximadamente 3 x 4 cm. con algunas placas blanquecinas reticulares bien limitadas. En la biopsia de lengua se encontró reacción granulomatosa y el examen directo para hongos fue negativo. Se aplicaron intradermoreacciones con PPD e histoplasmina, las cuales fueron negativas.

Se diagnosticó SIDA por radioinmunoensayo del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la prueba confirmatoria de Western Blot, con cuenta de linfocitos CD4 de 11. Se tomó biopsia de ganglio cervical y el



Figura 1. Lesiones faciales y bucales de histoplasmosis.

estudio histológico reportó linfadenitis granulomatosa. En el cultivo de la muestra de lengua hubo desarrollo de colonias de *Histoplasma capsulatum*. Las pruebas serológicas de inmunoprecipitación e inmunodifusión en doble gel fueron negativas y la prueba de ELISA para la detección del antígeno de *Histoplasma* fue positiva con título de 1:320. Se trató con anfotericina B a una dosis acumulada de 1.5 g, con buena evolución.

### Caso 2

Paciente masculino de 26 años de edad, originario y residente de Acapulco, Guerrero diagnosticado seropositivo para VIH tres meses antes. Inicia con fiebre sin predominio de horario, ataque al estado general, pérdida ponderal de 12 kg y dermatosis diseminada con tendencia a la simetría constituida por múltiples placas eritemato-violáceas circulares de 3 a 15 mm de diámetro bien delimitadas y discretamente elevadas (Figura 2). El motivo del ingreso hospitalario fue dolor transfuncivo en hipocondrio derecho que se acompañaba de náusea y vómito, tos seca y disnea. La ultrasonografía de hígado reveló la presencia de absceso hepático que fue drenado por vía percutánea.

Se tomó biopsia de la lesión cutánea en muslo y el diagnóstico fue de papaniculitis sugestiva de histoplasmosis, por lo que se envió muestra de piel para cultivo que desarrolló colonias de *Histoplasma capsulatum* a las cuatro semanas.

Las pruebas de inmunoprecipitación en tubo capilar e inmunodifusión en doble gel, así como la prueba de ELISA para el antígeno de *Histoplasma* fueron negativas. Se inició tratamiento con anfotericina B a una dosis acumulada de 1.5 g con remisión de las lesiones.

### Caso 3

Paciente masculino de 33 años de edad que vive en Veracruz, un año antes presentó disfagia para sólidos y odinofagia, fiebre, tos con esputo hemoptoico, adenopatía generalizada y pérdida ponderal de aproximadamente 20 kg. Se diagnostica candidosis orofaríngea y resulta positivo para VIH, con CD4 de 6. Desde hace dos meses inicia con dermatosis localizada en cara que se caracteriza por pústulas pruriginosas que se diseminan a tronco y extremidades (Figura 3). Al ingreso se observa febril, pálido, caquético con múltiples pápulas y pústulas, costras hemáticas, melicéricas con algunas zonas de exulceración. Las narinas con abundantes costras hemáticas y orofaringe con úlcera en paladar de base blanquecina y descarga retrofaríngea purulenta, adenomegalias cervicales y hepatoesplenomegalia.

Presentó pancitopenia, la radiografía de tórax fue normal y la tomografía axial computada de senos para-



Figura 2., a. Histoplasmosis con lesiones cutáneas.

nasales con datos de sinusitis crónica agudizada con erosión de estructuras óseas.

El estudio histológico de la biopsia de piel demuestra la presencia de dermatitis granulomatosa con levaduras pequeñas y en el cultivo se aisló *Histoplasma capsulatum* (Figura 4). Se administró tratamiento con anfotericina B a la misma dosis que en los casos anteriores además de dos esquemas antimicrobianos para el impétigo con amoxicilina/clavulanato y cefepime más amikacina, hubo remisión de las lesiones.

### Discusión

La histoplasmosis es la micosis sistémica más importante de nuestro país y aunque se considera patógena en individuos sanos, se comporta como oportunista en pacientes con inmunosupresión, especialmente en los pacientes con SIDA.<sup>1,3,6,10</sup> Es evidente que la enfermedad fue subestimada antes de que el Centro de Control de Enfermedades (CDC) la considerara como parte del SIDA en 1985 cuando revisó la casuística.<sup>1,8</sup> Además de



Figura 2., b. Histoplasmosis con lesiones cutáneas.



Figura 3. Placas eritematosas y ulceraciones por *H.*

tomarse en cuenta para datos de incidencia en zonas endémicas. En nuestro país también se debe considerar como una enfermedad ocupacional por su frecuencia entre geólogos, antropólogos, trabajadores de la construcción, colectores de guano y mineros.<sup>4,10,14</sup>

Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis diseminada son el resultado de una exposición previa que se reactiva cuando la inmunidad celular se suprime progresivamente. El cuadro clínico se inicia con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía generalizada,<sup>8,12,15</sup> como en los tres casos que se comunican. Llama la atención que presentaron estas manifestaciones en un lapso no mayor de un año después del diagnóstico de SIDA. Diversas lesiones mucocutáneas, masas colónicas, úlceras perianales, pericarditis y coriorretinitis han sido publicadas en la literatura norteamericana como poco frecuentes.<sup>6,8,16</sup>

En los estudios de laboratorio es frecuente encontrar pancitopenia, deshidrogenasa láctica (DHL) mayor de 1000 UIL, aspartato aminotransferasa (AST) mayor de 200 mg/dL y linfocitos CD4 menor de 200.<sup>1,4,8,10,12,15</sup> En la

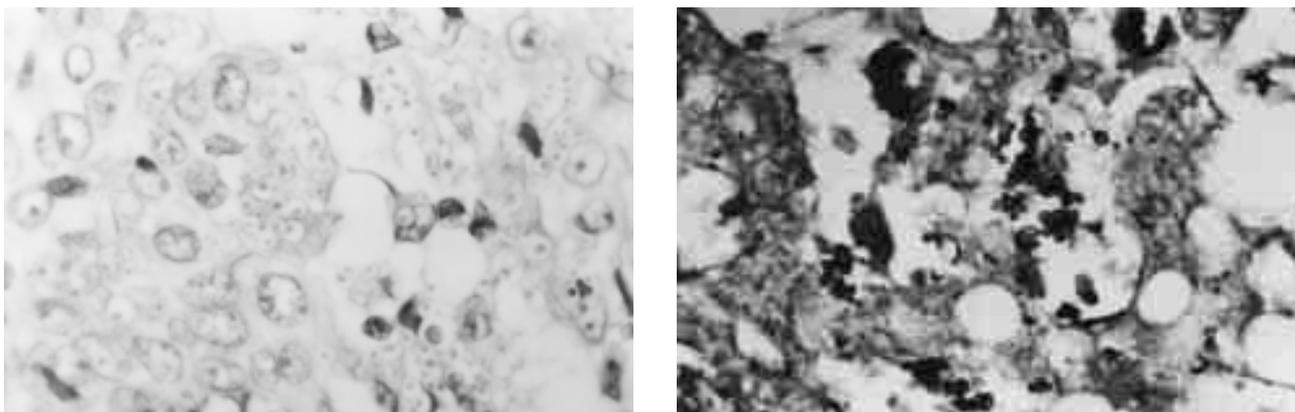


Figura 4., a y b, Histiocitos vacuolados con abundancia de (HE 40X) *capsulatum* levaduras de *H. capsulatum*.

radiografía de tórax podemos observar principalmente un infiltrado reticulonodular difuso, aunque se ha reportado que hasta en un 50% de los casos de histoplasmosis diseminada la radiografía de tórax puede ser normal.<sup>8,12</sup>

Las manifestaciones mucocutáneas pueden ser primarias (muy raras) causadas por inoculación directa y las secundarias por diseminación hematogena.<sup>6,16</sup> Esta última aparece como forma subaguda o crónica de histoplasmosis diseminada. La frecuencia varía de acuerdo a las zonas endémicas.<sup>6,8,16</sup> En los Estados Unidos de América se reporta una incidencia del 0.5 al 2.5% en regiones no endémicas y hasta el 10% en regiones endémicas. Wheat quien tiene una de las series más grandes de pacientes con histoplasmosis y SIDA en Indiana, comunica una incidencia de sólo el 1.8%.<sup>8,12,13</sup> En América Latina ésta es mucho mayor, sobre todo en Argentina, Colombia y México donde va del 27 al 40%.<sup>4,6,10,11,17</sup>

Las lesiones cutáneas son muy variadas como ocurre en los tres casos que comunicamos. Miller y cols.<sup>18</sup> clasificaron a las lesiones de histoplasmosis en:

a) pápulas y placas, b) úlceras en sacabocado, c) lesiones purpúricas y d) dermatitis localizada o generalizada. Se han señalado otras lesiones como erupción rosaceiforme,<sup>7</sup> pápulas queratóticas con eliminación transepidérmica,<sup>19</sup> úlceras orales, nódulos y vegetaciones. Las manifestaciones cutáneas que no muestran organismos intralesionales pueden mostrarse como eritema polimorfo o eritrodermia exfoliativa.<sup>7,19-21</sup> También se ha comunicado la coexistencia de lesiones cutáneas de histoplasmosis y de sarcoma de Kaposi.<sup>8</sup> Los diagnósticos diferenciales con las lesiones mencionadas son dermatitis acneiforme, erupción papular pruriginosa, folliculitis eosinofílica, criptococosis y micobacteriosis.<sup>19-21</sup>

En una revisión realizada en Zimbabue se encontraron 57 casos y de éstos 26 (46%) con lesiones cutáneas, el promedio de edad varió de 30 a 54 años y la mayoría fueron varones.<sup>22</sup> Las lesiones cutáneas fueron

erupciones "populares" o "nodulares" en 92% y se iniciaron en cara o piel cabelluda. Sin embargo, la epidemiología de la histoplasmosis tanto en Zimbabue como en el resto de África es desconocida.<sup>22</sup>

Para el diagnóstico se realizan pruebas serológicas de inmunoprecipitación con una sensibilidad del 58.3%, de fijación del complemento con una sensibilidad del 70.5%. La positividad a títulos bajos sólo significa primoinfección.<sup>8,9,12</sup>

Wheat desarrolló una prueba de radioinmunoensayo para la detección rápida del antígeno polisacárido del *Histoplasma capsulatum* en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR) con una sensibilidad del 97.3% y una especificidad del 98%.<sup>8,12,15</sup> Esta prueba ha demostrado ser útil tanto en el diagnóstico como en el monitoreo de los pacientes en tratamiento y en el pronóstico según los títulos obtenidos, ya que los pacientes con antígeno del polisacárido del *Histoplasma* (HPA) igual o mayor a 15 unidades murieron una semana después del diagnóstico, a pesar de iniciado el tratamiento.<sup>8,12,15</sup> Con esta prueba el resultado se obtiene en un día, los falsos positivos se han dado en pacientes con blastomycosis y coccidioidomycosis para quienes el tratamiento también es con anfotericina B.<sup>8,11,12,15,23</sup>

En un estudio de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, realizado en Colombia por Rodríguez y cols. encontraron en las biopsias de piel *Histoplasma capsulatum* dentro de los nervios cutáneos, en macrófagos endoneurales y en células de Schwann en el 33% de los casos estudiados. Esto sugiere que una cepa dermatrópica de *Histoplasma capsulatum* sea la responsable de la alta incidencia de lesiones cutáneas en pacientes con histoplasmosis diseminada y SIDA en países latinoamericanos.<sup>11,17</sup>

Los cultivos de sangre y médula ósea, así como de cualquier otro tejido, usando lisis por centrifugado y en medios específicos para hongos, tienen una positividad

general del 90.3% y específica en el hemocultivo y en cultivo por aspirado de médula ósea, del 90%; en cultivos de esputo entre 70 y 86% y de ganglios linfáticos del 86 al 100%. La desventaja es que los resultados pueden tardar hasta seis semanas, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento oportuno.<sup>4,10</sup>

El diagnóstico histopatológico en biopsias de piel, hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea o líquidos corporales como sangre, orina, LCR o lavado bronquial, se realizan con tinciones como hematoxilina y eosina (HE), ácido peryódico de Schiff (PAS) y Gomori-Grocott. Las sensibilidades reportadas para las biopsias de cepillado bronquial son de 69%, en frotis sanguíneo del 30% y en médula ósea de 42%.<sup>10,19,20</sup>

El diagnóstico histopatológico se hace con base en las características morfológicas de las levaduras, independientemente de la respuesta tisular. En la mayoría de las biopsias el hongo se encontró en su forma extracelular y ocasionalmente dentro de los macrófagos con una respuesta tisular manifestada por necrosis e infiltrado inflamatorio agudo y crónico y sólo en una biopsia se encontró eliminación transepidérmica del hongo. Cuando se encuentra vasculitis leucocitoclástica se considera característica de histoplasmosis asociada a SIDA.<sup>7,9,20</sup>

Cuando se compararon los hallazgos clínicos de pacientes con histoplasmosis diseminada con y sin SIDA, en estos últimos se demostró que la enfermedad es más severa, hasta un 12.5% presenta un síndrome caracterizado por choque, dificultad respiratoria que requiere apoyo ventilatorio, falla orgánica múltiple y coagulopatías. Wheat en 1999 encontró, con un análisis univariado, que los factores de riesgo asociados con manifestaciones severas de histoplasmosis en SIDA fueron raza negra, hemoglobina menor de 9.4 mg/dL, tiempo parcial de tromboplastina mayor de 45", aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (FA) mayores de 2.5 veces el valor normal, bilirrubina total mayor 1.5 mg/dL, creatinina sérica mayor de 2.1 mg/dL, y albúmina sérica menor de 3.5 mg/dL. Con análisis multivariado, sólo la creatinina sérica y la albúmina fueron de valor pronóstico. De éstos, el 70% muere antes de concluir la primera fase del tratamiento.<sup>15</sup>

El tratamiento se divide en una fase inicial de inducción a la remisión con anfotericina B de 0.5 a 1mg/kg/día durante 12 semanas. En pacientes que no requieren hospitalización la inducción se puede realizar con itraconazol 200 mg tres veces al día por tres días, seguido por 200 mg dos veces al día hasta cumplir las doce semanas.<sup>8,12,23</sup>

El fluconazol a dosis de 800 mg diarios ha mostrado muy poca respuesta terapéutica pero se usa en pacientes que no pueden tomar itraconazol.<sup>4,23</sup> En éstos se debe monitorizar estrechamente HPA para evitar recaídas.

La terapia de mantenimiento es con itraconazol, 200 mg una o dos veces al día de por vida y la HPA se debe monitorear cada 3 ó 6 meses en suero y orina para asegurarnos de la respuesta terapéutica. Otra opción es usar anfotericina B 50 mg semanalmente para aquellos que no toleran el itraconazol. Aún no hay estudios publicados que demuestren una diferencia significativa en la respuesta entre la anfotericina liposomal y en desoxicolato.

Para la profilaxis en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en zonas endémicas, se recomienda tomar itraconazol 200 mg diarios, ya que ha demostrado disminuir la incidencia a la mitad en pacientes con CD4 menores a 150.<sup>12,13,23</sup>

## Referencias

1. **Vick R, Arenas R, López JJ, Parraguirre S, Castro G, Fabian G.** *Histoplasma capsulatum*: un agente causal frecuente de micosis en SIDA en México. *Dermatol Rev Mex* 1996;40(6):417-419.
2. **Bellman B, Berman B, Saksen H, Kirsner RS.** Cutaneous disseminated histoplasmosis in AIDS patients in South Florida. *Int J Dermatol* 1997;36:599-603.
3. **Taylor ML, Pedroza-Seres M, Gamez-Aranda A, Toriello C.** Retrospective serological study of histoplasmosis in Mexico. *Mycoses* 1993;36:25-30.
4. **Bonifaz A, Cancela R, Novales J, Montes de Oca G, Navarrete G, Romo J.** Cutaneous histoplasmosis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Int J Dermatol* 2000;39:30-0.
5. **Conant MA.** Fungal infections in AIDS and other immunocompromised patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:547-550.
6. **Cahn P, Belloso WH, Murillo J, Prada-Trujillo G.** AIDS in Latin America. *Infecti Dis Clin North America* 2000;14(1):185-209.
7. **Cole MC, Cohen PR, Satra KH, et al.** The concurrent presence of systemic disease pathogen and cutaneous Kaposi's sarcoma in the same lesion: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* and Kaposi's sarcoma coexisting in a single skin lesion in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:285-287.
8. **Wheat U, Síama TG, Zeckel MI.** Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1985;78:203-210.
9. **Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN.** Disseminated histoplasmosis and human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1991;130:614-622.
10. **Orozco-Topete ML, Reyes E.** Histoplasmosis cutánea en nueve pacientes con SIDA. *Rev Invest Clin* 1998;50(6):52-58.
11. **Rodríguez G, Ordoñez N, Motta A.** *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* within cutaneous nerves in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS (letter). *Br J Dermatol* 2001;144:205-207.
12. **Wheat U, Connolly PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al.** Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine* 1990; 69(6):361-374.

13. **Edelman M, Mckitrick J.** *Histoplasma capsulatum*, in peripheral blood smear. N Engl J Med. 2000;342(1):28.
14. Morbidity and Mortality Weekly Report from the CDC: 2001;50:261-262
15. **Wheat U, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R.** Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. Clin Infect Dis 2000; 30:877-1.
16. **Porras B, Costner M, Friedman-Kien AE, Cockerell CJ.** Update on cutaneous manifestations of HIV infection. Med Clin North Am 1998;82(5):1033-1077.
17. **Akpek G, Lee SM, Gagnon DR, Cooley TP, Wright DG.** Bone marrow aspiration, biopsy and culture in the evaluation of HIV- infected patients for invasive Mycobacteria and Histoplasma infections. Am J Hematol 2001; 67:100-106.
18. **Eidbo J, Sánchez RL, Tschen JA, et al.** Cutaneous manifestation of histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Surg Pathol 1993;17:110-116.
19. **Welykyk S, Von Heimbürg A, Massa MC, et al.** Cutaneous lesions of histoplasmosis with transepidermal elimination in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Cutis 1991;47: 397-400.
20. **Lindgren AM, Fallon JD, Horan RF.** Psoriasiform papules in the acquired immunodeficiency syndrome: disseminated histoplasmosis in AIDS. Arch Dermatol 1991;127:722-.
21. **Cohen PR, Held JL, Grossman ME.** Disseminated histoplasmosis presenting as an ulcerated verrucous plaque in a human immunodeficiency virus-infected man. Int J Dermatol 1991;130:104-108.
22. **Gumbo T, Just-Nubling G, Robertson V, et al.** Clinicopathological features of cutaneous histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients in Zimbabwe. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001;95:635-636.
23. **Wheat U, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, Loyd R, Kauffman C.** Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000;30:688-695.