



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico a primera vista

Fiebre, diarrea y adenopatías mesentéricas en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

Fever, diarrhea and mesenteric lymphadenopathy in patients infected with human immunodeficiency virus type 1

Araceli Hernández-Betancor^{a,*}, Elena Pisos-Álamo^b, María del Carmen Camacho-García^c y Antonio Manuel Martín-Sánchez^{a,d}

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^d Departamento de Ciencias Clínicas, Área de Microbiología, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

Caso clínico

Varón de 56 años de nacionalidad argentina y residente en España desde hace aproximadamente 20 años, diagnosticado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 hace 15 años, en estadio C3, con un recuento inicial de linfocitos CD4⁺ de 4 cél./μl y una carga viral de 527.000 copias/ml 2 meses antes. Ingresó en la unidad de enfermedades infecciosas y medicina tropical de nuestro hospital para estudio de un síndrome constitucional de un año de evolución con pérdida de peso, diarrea y fiebre con adenopatías mesentéricas. Durante su ingreso se objetivó una pancitopenia (hemoglobina: 5,1 g/dl; plaquetas: 10.000/μl; leucocitos: 2.900/μl) que precisó la transfusión de 2 concentrados de hematíes.

Para el estudio de la pancitopenia se realizó una biopsia de médula ósea, remitiéndose una muestra a microbiología y otra a anatomía patológica.

En la exploración física destaca el estado caquéctico del paciente, con un abdomen doloroso a la palpación debido a la hepatoesplenomegalia sin signos de irritación peritoneal, edema en las extremidades inferiores y candidiasis orofaríngea. En la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares bilaterales difusos. En el análisis bioquímico se observa un aumento de procalcitonina (0,5–10 ng/ml) y lactato (2,26–2,64 mM/l) e hipoalbuminemia (2–3 g/dl) en correlación con la desnutrición del paciente. Recibe tratamiento antirretroviral con lamivudina (300 mg/día), abacavir (600 mg/día), darunavir (800 mg/día) y ritonavir (100 mg/día), y tratamiento antibiótico con ciprofloxacino (500 mg/12 h, vía oral) y cotrimoxazol (160/800 mg/12 h, vía oral), y requiere intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

Diagnóstico y evolución

En el estudio histopatológico de la médula ósea se observaron algunos granulomas epitelioides de pequeño tamaño no necrosantes, y escasas levaduras intracelulares y extracelulares. En el cultivo de médula ósea en agar dextrosa Sabouraud se observó el crecimiento de un hongo filamentoso a 25 °C a partir de los 10 días de incubación (fig. 1). En el estudio microscópico se visualizaron hifas hialinas septadas con macroconidias esféricas de paredes gruesas y proyecciones digitiformes características de *Histoplasma capsulatum* (fig. 2).

Unas semanas más tarde se confirma la identificación de *H. capsulatum* variedad *capsulatum* en el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda. La detección molecular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en médula ósea fue inicialmente negativa. Sin embargo, el resultado de la técnica de PCR a tiempo real usando una tecnología FRET (*fluorescence resonance energy transfer*) fue positiva cuando se aumentó de 2 a 4 μl el volumen de la muestra para extracción sin necesidad de una segunda muestra. La cantidad de ADN fue calculada en 2 fg ADN/ml de muestra¹.

La serología por inmunodifusión de inmunoglobulina G para *H. capsulatum* fue negativa, y no se pudo llevar a cabo la antigenuria de *Histoplasma*.

El paciente mejoró notablemente tras la instauración del tratamiento con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día), presentando posteriormente una carga viral indetectable frente a VIH-1. Sin embargo, finalmente el paciente presentó una evolución fatal, y falleció un mes más tarde por una hemorragia alveolar debida a la trombocitopenia.

Comentarios

La histoplasmosis es una micosis sistémica que en ocasiones afecta a pacientes con inmunodeficiencia celular como los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maraceli@ gmail.com (A. Hernández-Betancor).



Figura 1. Colonias de *Histoplasma* en agar dextrosa Sabouraud cloranfenicol (cultivo de médula ósea).

pacientes infectados por el VIH. Los viajes e inmigración de países endémicos de América y África han convertido la histoplasmosis en una micosis emergente en España². Mientras que la variedad *duboisii* es endémica en África central, la variedad *capsulatum* que fue aislada a partir de la médula ósea del paciente es endémica en el este y centro de Estados Unidos, en regiones cercanas a los ríos Mississippi-Missouri y Ohio, en el canal de Panamá en América central, y en países del sur de América como Paraguay, Bolivia, Brasil o Argentina³ (cuenca del Río de La Plata). En Argentina son zonas endémicas la Pampa húmeda, Buenos Aires y el noroeste argentino. Este hongo crece con facilidad en suelos contaminados con excreciones de pájaros (palomas, estorninos, mirlos) y en cuevas habitadas por murciélagos infectados que eliminan el microorganismo con su guano⁴. En este caso, el paciente presentó una histoplasmosis diseminada producida por *H. capsulatum* variedad *capsulatum*, probablemente debida a una reactivación de una infección latente adquirida en su país de origen (Argentina), favorecida por el bajo recuento de linfocitos CD4. En este sentido, debemos mencionar que la reactivación de la histoplasmosis en los pacientes infectados por el VIH es más probable con recuentos de CD4 inferiores a 100/ μ l⁵.



Figura 2. Examen microscópico con azul de lactofenol ($\times 1.000$).

Desde el punto de vista patogénico, las esporas de *Histoplasma* son inhaladas y fagocitadas por macrófagos en cuyo interior sobreviven como levaduras⁶. Este microorganismo puede diseminarse a otros órganos, presentando especial tropismo por el hígado, el bazo y la médula ósea. Mientras que pocos pacientes inmunocompetentes llegan a desarrollar formas graves de histoplasmosis, en los pacientes con sida la probabilidad de desarrollar una forma diseminada de la enfermedad se incrementa⁷. En estos pacientes la infección pulmonar puede extenderse produciendo manifestaciones extrapulmonares en mucosas, glándulas suprarrenales, hígado, bazo o meninges⁸. La migración de las levaduras hacia órganos con abundantes fagocitos mononucleares induce la producción de citocinas responsables de un cuadro clínico inespecífico caracterizado por la astenia y la pérdida ponderal, que fue el motivo de consulta del paciente.

En relación con el diagnóstico, la negatividad de la serología en la enfermedad diseminada, como en este caso, es relativamente frecuente en estos pacientes inmunocomprometidos debido a la inmunodepresión humoral⁹.

La orientación diagnóstica fue sugerida por los datos histopatológicos y la confirmación etiológica por el aislamiento y la visualización de la forma filamentosa del hongo a partir del medio de cultivo, permitiendo la instauración del tratamiento inicial con anfotericina B liposómica, tratamiento idóneo en la forma diseminada de la enfermedad. También la PCR de *Histoplasma* suele ser una prueba de gran utilidad diagnóstica que permite detectar precozmente la infección fúngica en muestras rentables como ocurrió en este caso.

El carácter inespecífico de las manifestaciones clínicas de una histoplasmosis diseminada, la necesidad de análisis microbiológico y anatomopatológico de muestras rentables y la invasividad que requiere la recogida de dichas muestras hacen necesario un alto grado de sospecha diagnóstica¹⁰.

En conclusión, un cuadro clínico de fiebre, pancitopenia y adenopatías en un paciente infectado por el VIH, con un recuento de linfocitos CD4 inferior a 100/ μ l y datos epidemiológicos compatibles, especialmente si se asocia a hepatoesplenomegalia, con el antecedente de viaje o procedencia de un país endémico, nos obliga a descartar el diagnóstico de histoplasmosis.

Agradecimientos

A María José Buitrago y Araceli Monzón del Centro Nacional de Microbiología por la realización de la PCR y el estudio taxonómico respectivamente, y a José Luis Pérez Arellano de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria por sus aportaciones en la elaboración de este artículo.

Bibliografía

- Buitrago MJ, Berenguer J, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:665-8.
- Rojo G, Cuadros J, Arranz A. Enfermedades infecciosas importadas en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:540-50.
- Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:421-5.
- García-Vázquez E, Velasco M, Gascón J, Corachán M, Mejías T, Torres-Rodríguez JM. Infección por *Histoplasma capsulatum* en un grupo de cooperantes en Guatemala. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:274-6.
- Pardo J, Pérez-Arellano JL, Galindo I, Cordero M, Muro A. Cuando pensar en enfermedades importadas. *SEMERGEN*. 2005;31:109-16.
- Fleta J. Micosis profundas. *Medicina Integral*. 2001;38:348-54.
- García-Marrón M, García-García JM, Pajín-Collada M, Álvarez-Navascués F, Martínez-Muñoz MA, Sánchez-Antuña AA. Histoplasmosis pulmonar crónica en un paciente no inmunodeprimido, residente 10 años antes en una zona endémica. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:567-70.

8. Hernández-Ros MR, Navarro-López V, Ruiz-Maciá JA, Corti M. Varón de 34 años con diarrea y epigastralgia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:117–8.
9. De los Santos A, Romero P, García JC, Caro N, Girón JA. Micosis en pacientes neutropénicos e inmunosuprimidos. *Medicine.* 2010;10:3569–74.
10. Pietrobon D, Negro-Marquínez L, Kilstein J, Galíndez J, Greca A, Battagliotti C. Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:156–9.