

PRESENTACIÓN DE CASOS

Histoplasma capsulatum en paciente con dermatopolimiositis

Histoplasma capsulatum in patient with dermatopolymyositis

María Claudia Díaz J.¹, Juan Martín Gutiérrez D.²,
Libardo Medina³, Diana Hernández P.⁴

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 67 años, natural y procedente de Santa Ana (Boyacá), con dermatopolimiositis, en la ciudad de Tunja (Boyacá, Colombia), con inmunosupresores, Prednisolona, Metotrexate.

A los tres meses del diagnóstico presenta un cuadro infeccioso pulmonar catalogado como neumonía necrotizante de lóbulo superior derecho, la cual progresivamente lleva a la paciente a falla ventilatoria hipercápnica y sepsis de origen pulmonar. Se realiza lavado bronco-alveolar demostrando la presencia de *Histoplasma capsulatum*; de manera posterior la paciente desarrolla shock cardiogénico y fallece.

Palabras clave: dermatopolimiositis, histoplasmosis, inmunosupresión.

Summary

We present a case of a 67 years old woman with dermatopolymyositis that after initiated the immunosupresor treatment develops a necrotizing pneumonia. *Histoplasma capsulatum* was identified. She received antimycotic treatment but then after develops cardiogenic shock and die.

Key words: dermatopolymyositis, histoplasmosis, immunosuppression.

Introducción

La dermatopolimiositis es una miopatía inflamatoria sistémica de etiología idiopática relacionada con debilidad muscular proximal prominentemente, asociada con lesiones eritematovioláceas conocidas como eritema en heliotropo, localizadas en región periorbitaria, y zonas fotoexpuestas¹ como las lesiones de gottron.

Afecta aproximadamente 1 por 200.000. Es dos veces más común en las mujeres que en los hombres.²

En algunos pacientes se encuentran autoanticuerpos Anti-sintetasa de tRNA el más frecuente; el anti-Jo1 que reacciona con la histidil-tARN sintetasa, la partícula de reconocimiento de señal (PRS).³

La células TCD4+ y las B son las predominantes en el infiltrado de dermatomiositis y las células T CD8+ en la polimiositis. Y como punto final se produce la activación del complemento y la formación de C3, para finalmente formar el complejo de ataque a membrana (MAC).

1 Internista-Reumatóloga, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Ad honorem Pontificia Universidad Javeriana.

2 Profesor Medicina Interna – Reumatología Pontificia Universidad Javeriana. Jefe Unidad de Reumatología Hospital Universitario San Ignacio.

3 Internista, Pontificia Universidad Javeriana.

4 Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Recibido: Junio 18 de 2009

Aceptado: Agosto 14 de 2009

Una vez se instaura el cuadro clínico, el deterioro es progresivo, por lo que se debe controlar el proceso inflamatorio. El tratamiento radica en el control de la actividad inflamatoria, y en general el uso de esteroides en las fases tempranas de la enfermedad va a determinar el pronóstico de la misma; de acuerdo a la severidad y el compromiso, se requiere el uso de otros inmunosupresores como el Metotrexate, la Ciclofosfamida, entre otros.

Presentación del caso

Se trata de una paciente de sexo femenino de 67 años de edad, natural y procedente de Santa Ana (Boyacá), quien asiste a la consulta externa de reumatología con cuadro de tres meses de evolución consistente en pérdida de la fuerza en cuatro extremidades hasta postración en silla de ruedas, dificultad respiratoria, dificultad para la deglución y el habla y pérdida de 20 Kg de peso en tres meses. Asociado refiere lesiones eritematosas pruriginosas en manos y lesiones eritematovioláceas en dorso, y región palpebral. Al inicio de cuadro fue manejada en Tunja (Boyacá) donde se hizo el diagnóstico de dermatomiositis tres meses antes; por lo que inician manejo inmunosupresor con Prednisolona 40 mg día y Metotrexate 15 mg semanal.

Los paraclínicos realizados en la institución de origen reportaban TSH normal, Aldolasa 11,45, ANAS 1/80 moteado fino, C3 80,9, C4 12,6 y electromiografía de miembros superiores e inferiores que reseñan actividad espontánea al reposo en forma de fibrilaciones, potencial positivo de denervación, descargas repetitivas complejas y descargas miotónicas. Hallazgo compatible con miopatía inflamatoria.

Al momento de la valoración se encuentra una paciente con inminencia de falla ventilatoria, deshidratada, polipneica, en postración; con limitación para la extensión del tronco y fuerza muscular 3/5 generalizada, cabeza caída, sialorrea. Se decide traslado al servicio de urgencias.

Al ingreso evidencia leucocitosis importante. Radiografía de tórax que reporta infiltrados inespecíficos alveolares en base derecha y con-

solidación retrocardiaca (Figura 1). Estos hallazgos fueron interpretados como neumonía multilobar, e inician esquema antibiótico con Ceftriaxona-Claritromicina y se hospitaliza.

Figura 1. Radiografía de tórax: infiltrados inespecíficos alveolares en base derecha y consolidación retrocardiaca.

Durante la observación presenta falla respiratoria mixta hipodinámica e hipotensión considerándose cuadro de shock séptico, requiriendo traslado a la unidad de cuidado intensivo para soporte vasopresor y ventilación mecánica. Durante la intubación orotraqueal, se evidencia la salida de material purulento sanguinolento proveniente de vía aérea. Teniendo en cuenta su antecedente de consumo crónico de esteroides se decide ampliar el espectro de cubrimiento antibiótico para lo cual se inicia manejo con Cefepime.

Se complementa estudio con TACAR para aclarar etiología, que reporta consolidaciones parenquimatosas que comprometen los segmentos basales del lóbulo inferior derecho con focos centrales de necrosis. Hay además reacción pleural concomitante posterobasal bilateral de predominio derecho y atelectasias subsegmentarias bibasales, discretas zonas con patrón en vidrio esmerilado comprometiendo ambos campos pulmonares (Figura 2).

Se realizó fibrobroncoscopia, la cual reporta bronquitis crónica y cuyo lavado broncoalveolar

Figura 2. Tomografía de tórax de alta resolución: consolidaciones parenquimatosas que comprometen los segmentos basales del lóbulo inferior derecho con focos centrales de necrosis. Hay además reacción pleural concomitante posterobasal bilateral de predominio derecho y atelectasias subsegmentarias bibasales, discretas zonas con patrón en vidrio esmerilado comprometiendo ambos campos pulmonares.

evidenció numerosos microorganismos levaduriformes intracelulares (en el citoplasma de los macrófagos) y extracelulares, que realzan con la coloración de Giemsa y PAS. La coloración de Mucicarmín en dichas estructuras fue negativa. Con las coloraciones de Plata Metenamina, Gram y ZN no se evidenciaron microorganismos (figura 3). Que describe como hallazgo compatible con una infección por hongos, cuyas características morfológicas y tintoriales son altamente sugestivas de *Histoplasma Capsulatum*.

Con este reporte se decide iniciar tratamiento con Anfotericina B, con lo cual evoluciona de manera adecuada; se realiza intento de extubación, el cual es fallido secundario a progresión de compromiso pulmonar, evidenciando aumento de compromiso radiológico. Se sospecha compromiso cardíaco por su enfermedad de base ya que presentó características similares a shock cardiogénico y la paciente fallece.

Discusión

La histoplasmosis puede causar infección tanto en pacientes inmunocompetentes, y principalmen-

Figura 3. Lavado Broncoalveolar: numerosos microorganismos levaduriformes intracelulares (en el citoplasma de los macrófagos) y extracelulares, que realzan con la coloración de Giemsa y PAS. La coloración de Mucicarmín en dichas estructuras fue negativa. Con las coloraciones de Plata Metenamina, Gram y ZN no se evidenciaron microorganismos.

te en pacientes inmunocomprometidos como lo son los pacientes con VIH, aunque existen reportes en pacientes con tratamiento inmunosupresor. Para el diagnóstico de esta infección se debe tener en cuenta sus manifestaciones clínicas y tener un alto índice de sospecha ya que los métodos diagnósticos son de difícil interpretación y no están disponibles en nuestro país. El hongo se presenta en zonas con algunas características particulares como son un medio ácido, húmedo y con desechos orgánicos (excremento de aves y murciélagos).

El contagio es por vía inhalatoria y luego viene la diseminación hematogena que ocurre en dos semanas y a las dos o tres semanas se induce una respuesta celular mediada por Linfocitos CD 4; en este punto radica el hecho de que pacientes con compromiso de la inmunidad celular presenten la infección o tengan reactivación de una infección previa y controlada. Para presentar síntomas se debe tener una exposición importante al hongo, pero la mayoría de las veces cursa como una infección asintomática.

El compromiso pulmonar se caracteriza por una presentación subaguda. Los principales sín-

tomas son tos seca, fiebre y fatiga; en la radiografía de tórax se evidencian nódulos hiliares y mediastinales. Infiltrados en parches generalmente presentan mejoría en dos a tres semanas, pero ante una exposición pesada pueden cursar con falla respiratoria y muerte. A nivel pulmonar también tiene una presentación crónica y la forma diseminada que se presenta en paciente inmunocomprometido que se manifiesta a nivel pulmonar, cardíaco con endocarditis y pericarditis, compromiso de SNC y glándula adrenal.

Los métodos diagnósticos tienen diferente rendimiento dependiente de la presentación clínica. El cultivo tiene un rendimiento del 85% tanto en la forma crónica como en la diseminada. El antígeno es positivo en 91% en la forma diseminada y 21% en la pulmonar crónica, pero puede verse falseado ante la presencia de otras enfermedades micóticas (penicilinosis, paracoccidiodomicosis y blastomicosis). Las tinciones de plata y Wright en sangre tienen menor rendimiento: en la forma diseminada 43% y la pulmonar crónica 17%. Y por último la serología, la cual está mal estandarizada y de difícil interpretación; en promedio es positiva en un 71% en la forma diseminada y casi 100% en la forma pulmonar crónica.

Como habíamos mencionado de manera previa, esta patología se presenta en pacientes inmunocomprometidos, y al revisar la literatura la mayoría de casos se presentan en pacientes con infección por VIH. En cuanto a pacientes con enfermedades reumatológicas, hay varios reportes de caso en la literatura; entre estos el más grande es el reportado por Karen E. Hansen y William St Clair en 1998¹ en el cual realizan un reporte de caso en una mujer de 53 años con LES 10 años atrás con prednisolona oral 30 mg día, a quien se le documenta *Histoplasma Capsulatum*. Y en este artículo se citan ocho reportes de caso de los cuales todos tenían histoplasmosis diseminada; los síntomas de presentación fueron fiebre, disnea, dolor pleurítico y pérdida de peso. Los sitios más afectados fueron pulmón, hígado y médula ósea; de estos, seis venían con consumo crónico de prednisolona.

Además hay que tener en cuenta que los pacientes con enfermedades reumatológicas tienen

alteraciones de la inmunidad que son independientes del uso de esteroides como son alteración de la fagocitosis, disminución del número y función de neutrófilos, disminución de la producción de citoquinas, disminución del número de células tipo natural killers, consumo de complemento y alteración de la función del bazo. También se ha demostrado disminución de citoquinas como son interferon alfa, interleuquinas 1, 2 y 10, al igual que el factor de necrosis tumoral³.

Otra forma de histoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos es la cutánea, de la cual existen pocos reporte de caso, entre estos un caso de un paciente de 65 años con antecedente de artritis reumatoide con consumo crónico de prednisona y metilprednisolona⁴.

Con el advenimiento de la terapia biológica también se han reportado casos de histoplasmosis con el uso de estos medicamentos como es el caso de un hombre con enfermedad de Chron que venía en manejo con Infliximab y Prednisona, que presentó histoplasmosis a nivel pulmonar⁵. Además hay evidencia de experimentos en ratones donde los anti TNF inducen la reactivación de histoplasmosis⁶.

Revisando la literatura, solo existe un reporte similar a nuestro caso en el cual un paciente de 54 años con diagnóstico de dermatopolimiositis tres meses atrás, en manejo con prednisona y metotrexate, desarrolla histoplasmosis diseminada y compromiso muscular por histoplasma; el paciente fue manejado con Anfotericina B y de manera posterior con Fluconazol, pero no hay datos de su evolución posterior⁷.

En cuanto al tratamiento de esta patología, hay múltiples fármacos con diferentes resultados; entre estos está la Anfotericina B con un porcentaje de respuesta de 68% a 91%, Itraconazol 85% a 100%, Ketoconazol 9% a 70% y Fluconazol 74% a 86%. En casos de infección pulmonar aguda con síntomas es imperativo dar tratamiento, cuando los síntomas duran más de cuatro semanas; en la forma crónica todos debe recibir tratamiento con anfotericina B⁸⁻¹⁰. También se ha tratado con Itraconazol 200 mg día por tres meses; también es efectivo en un 80%¹¹, lo mismo que con Ketoconazol, pero el Fluconazol es menos efectivo.

La histoplasmosis diseminada tiene una mortalidad de casi el 80%, por lo cual es imperativo dar tratamiento con Anfotericina, la cual tiene una alta tasa de efectividad y en casos no tan severos se puede utilizar el Itraconazol que también se utiliza como terapia de mantenimiento.

Centrándonos en el caso de nuestra paciente, la cual sería un huésped inmunocomprometido específicamente, no hay recomendaciones claras del tratamiento y el seguimiento en estos pacientes, en la literatura (PUBMED, OVID, EBSCO); en el 2000 se publicaron las guías norteamericanas para el manejo de histoplasmosis, en las cuales, en uno de sus apartes, se hace referencia al manejo de pacientes inmunocomprometidos, principalmente VIH, iniciando el manejo con Anfotericina 0,7-1 mg/kg/día para luego hacer cambio a Itraconazol una vez el paciente esté afebril y se encuentre sin soporte vasopresor ni hemodinámico.

Si se decide que la anfotericina sea el medicamento para todo el tratamiento, esta se debe administrar hasta completar una dosis de 35 mg/kg por un tiempo de dos a cuatro meses. El Itraconazol se debe administrar 200 mg una o dos veces al día por 6 a 18 meses. Estas recomendaciones son IIA. Pero para el seguimiento de estos pacientes podríamos mencionar la utilidad del antígeno cuyos títulos van disminuyendo con el tratamiento y aumenta con las recaídas^{12,13}.

Considerando en nuestra paciente una reactivación de infección pulmonar en el contexto de la inmunosupresión, proveniente ella de una zona endémica en nuestro país, se debería considerar en su contexto necesario la realización de títulos antigénicos previos al inicio de inmunosupresores; aunque en nuestro país aún tenemos limitaciones, podría ser una medida que entraría en discusión a futuro, considerando el uso de terapias inmunosupresoras agresivas.

Hay que aclarar la continuidad del tratamiento antimicótico, dada la posibilidad de tratamiento inmunosupresor indefinido en este tipo de pacientes. Posiblemente una opción de tratamiento es darla hasta que el antígeno para histoplasma sea negativo y seguir con controles periódicos, pero hasta el momento la recomendación más adecuada sería dejar tratamiento indefinido.

Por último, y dado que esta paciente presentó complicaciones múltiples, no fue preciso definir el grado de actividad de su enfermedad y posible choque carcinogénico secundario a su enfermedad de base versus séptico; se discute la utilidad de inmunosupresor adicional (ciclofosfamida) ya habiendo controlado el proceso infeccioso.

Referencias

1. Karen E. Hansen and E. William St Clair. Disseminated Histoplasmosis in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1998;28(3):193-9.
2. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors contributing to frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21:37-44.
3. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and mosis occurring in association with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;25:318-36.
4. Clara Romano, A. Castelli, L. Laurini and L. Massai. Case Report. Primary cutaneous histoplasmosis in an immunosuppressed patient. *Mycoses* 2000;43:151-4.
5. Vipul V. Jain, Timothy Evans, Michael W. Peterson. Reactivation histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor a in a patient from a nonendemic area. *Respiratory Medicine* 2006;100:1291-3.
6. Allendoerfer R, Deepe Jr GS. Blockade of endogenous TNFalpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms. *J Immunol* 1998;160(12):6072-82.
7. Voloshin DK, Lacomis D, McMahon D. Disseminated Histoplasmosis presenting as myositis and fasciitis in a patient with dermatomyositis. *Muscle and Nerve* 1995;18:531-5.
8. Furcolow ML. Comparison of treated and untreated severe histoplasmosis. *JAMA* 1963;183:121-7.
9. Sutliff WD, Andrews CE, Jones E, et al. Histoplasmosis cooperative study: Veterans Administration-Armed Forces Cooperative Study on histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1964;89:641-50.
10. Baum GL, Larkin JC, Sutliff WD. Follow-up of patients with chronic pulmonary histoplasmosis treated with amphotericin B. *Chest* 1970;58:562-5.
11. Dismukes WE, Bradsher Jr. RW, Cloud GC, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992;93:489-97.
12. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:361-74.
13. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;16:100-7.