



Problema clínico

Problemas clínicos en micología médica: Problema número 39

Marcelo Corti^a, Norberto Trione^a, María Florencia Villafañe^a, Estela Muzzio^a, Alicia Arechavala^b, Elena Maiolo^b y Ricardo Negroni^{b,*}

^a División B HIV-sida, Hospital de Infecciosas FJ Muñiz, Buenos Aires, Argentina

^b Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas FJ Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Varón de 45 años nacido en la provincia de Corrientes (norte de la República Argentina), en donde realizó tareas rurales, trasladándose a trabajar a la ciudad de Buenos Aires. Heterosexual, mantuvo relaciones sexuales sin protección y conoció su condición de VIH+ en el año 2003 al presentar una candidiasis esofágica. Recibió un tratamiento antirretroviral desde el año 2004 hasta el año 2006 en que lo abandonó. Niega consumo de drogas ilícitas, fuma 3 cigarrillos al día desde hace 10 años y refiere tomar bebidas alcohólicas de forma esporádica. Vive en la ciudad de Buenos Aires, en casa de material con sanitarios completos y agua corriente. No tiene contacto con aves ni otros animales.

Enfermedad actual. Es ingresado por fiebre, catarro bronquial, odinofagia, pérdida de peso y lesiones cutáneas diseminadas.

Examen físico. Se observa un paciente adelgazado con una pérdida de peso de 11 kg en los últimos meses, presenta pequeñas adenopatías móviles e indoloras en regiones cervical, supraclavicular e inguinal. La tensión arterial es de 110/70 mm Hg, la frecuencia del pulso de 92/s regular, amplio e igual y la temperatura axilar de 38,5 °C. Presenta múltiples pápulas, úlceras y costras diseminadas en la cara, el tronco y las extremidades; algunas úlceras son profundas con secreción purulenta y otras lesiones se encuentran impetiginizadas (figs. 1 y 2). En la cavidad bucal presenta una ulceración dolorosa en la úvula, la amígdala y el pilar anterior izquierdo (fig. 3). A la auscultación pulmonar presenta murmullo vesicular conservado con estertores subcrepitantes en la base del pulmón izquierdo. La auscultación cardíaca es normal. El abdomen es blando, indoloro con hepatosplenomegalia. El examen neurológico resulta normal.

Exámenes complementarios de laboratorio. Eritrocitos: $3,4 \times 10^6/\mu\text{l}$; hematocrito: 33,2%; hemoglobina: 11,6 g/dl; leucocitos: 7.000/ μl neutrófilos: 82,1%, eosinófilos: 0,8%, basófilos 0,2%, linfocitos: 12,4%, monocitos: 4,5%, glucemia 102 mg/dl, uremia 24 mg/dl, creatininemia 0,63 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética 18 U/l, transaminasa glutámico pirúvica 18 U/l; fosfatasa alcalina 181 U/l, LDH 251 U/l, recuento de linfocitos T CD4+ 29 células/ μl .

Las serologías para virus de hepatitis B y C fueron negativas, así como la determinación de anticuerpos contra el virus varicela

zoster en sangre. Los cultivos de esputo y los hemocultivos para micobacterias y bacterias comunes fueron negativos.

Radiografía de tórax. Infiltrado micronodulillar difuso bilateral y opacidad heterogénea parahiliar y en la base del pulmón derecho.

Ecografía abdominal. Hepatomegalia homogénea con predominio del lóbulo izquierdo y esplenomegalia de 122 mm también homogénea. No se aprecian otras imágenes patológicas.

Se realizó escarificación de las lesiones cutáneas del tronco, de la lesión de paladar y biopsia de la úvula y se tomaron hemocultivos para hongos que permitieron establecer un diagnóstico de certeza.

El examen microscópico de la escarificación de la lesión cutánea con la técnica de Giemsa se muestra en la figura 4, el examen microscópico de la biopsia de la lesión de amígdala se muestra en la figura 5.

Preguntas

1. ¿Cómo se llama la micosis que sufre el paciente?
2. ¿Cuál es, en su opinión, el agente causal?
3. ¿Cuál es la fuente de infección en el ser humano y cuál es la vía de penetración?
4. ¿Qué estudios podrían solicitarse al paciente que no están indicados en la historia clínica?
5. ¿Qué tratamiento antifúngico sería de elección en este paciente?
6. ¿Cuál sería el pronóstico de este caso clínico?
7. ¿Qué diagnósticos diferenciales deben plantearse ante un paciente VIH positivo con lesiones muco-cutáneas diseminadas con las características que presentaba este paciente?

Respuestas

1. Como puede observarse en la histopatología y en el examen microscópico con la técnica de Giemsa, el agente causal es un hongo levaduriforme intracitoplasmático con caracteres morfológicos compatibles con el hongo termodimorfo *Histoplasma capsulatum*, que posee una fase micelial a temperatura ambiente y la fase levaduriforme a 37 °C. El diagnóstico de este caso es de histoplasmosis diseminada subaguda.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricnegroni@hotmail.com (R. Negroni).



Figura 1. Múltiples lesiones ulcerosas y papulocostrosas en cara.

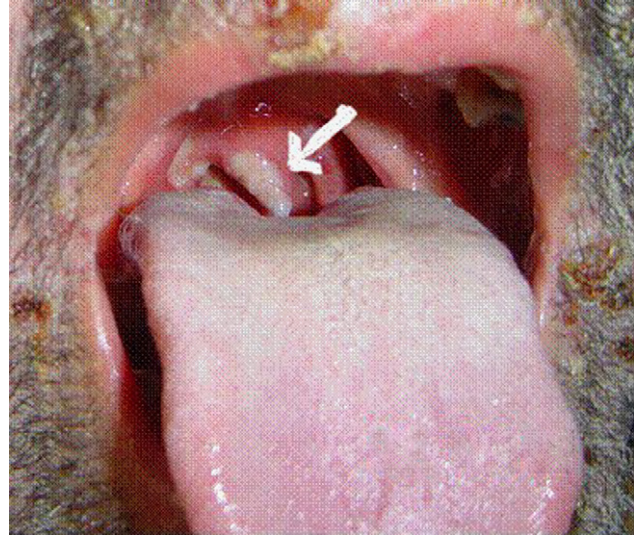


Figura 3. Ulcera de úvula, amígdala y pilar anterior izquierdo.



Figura 2. Lesiones ulceradas y algunas de aspecto psoriasiforme en tronco y brazo.

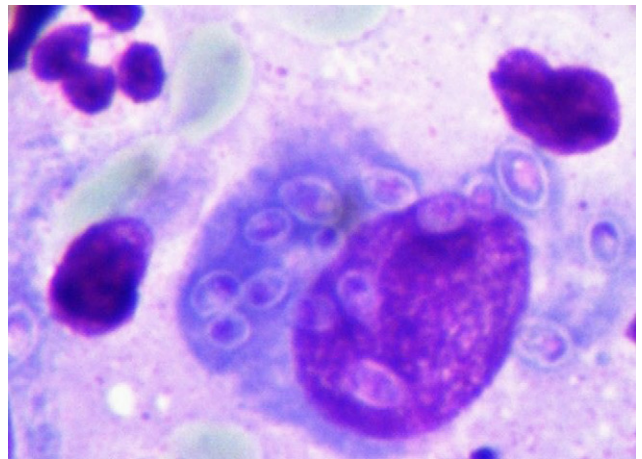


Figura 4. Examen microscópico de la escarificación de una de las lesiones cutáneas.

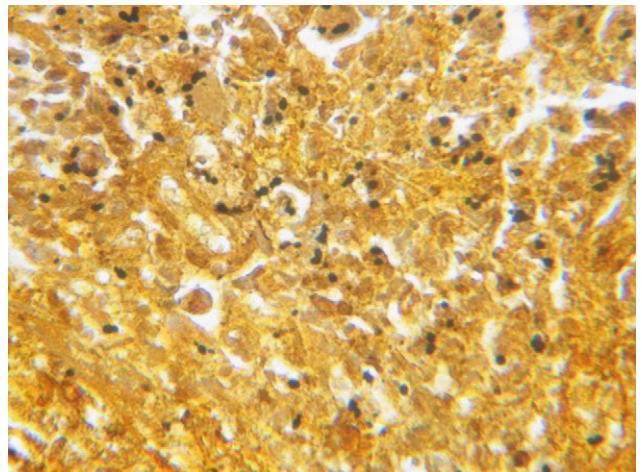


Figura 5. Examen histopatológico de la biopsia de la lesión de la úvula con la tinción de Grocott: abundantes levaduras^{1,3} algunas con brotes, correspondientes a *Histoplasma capsulatum*.

2. El agente causal es *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. La forma diseminada subaguda se caracteriza por presentar las manifestaciones generales de un cuadro infeccioso inespecífico que en más del 40% de los pacientes incluyen fiebre prolongada, astenia, anorexia, pérdida de peso, lesiones cutáneas pápulo-ulcerosas, ulceraciones bucofaríngeas, tos, disnea y expectoración mucopurulenta, hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalias. Con menor frecuencia se observan úlceras perianales induradas, compromiso laríngeo, digestivo y del sistema nervioso central, leucopenia y plaquetopenia.
3. La histoplasmosis diseminada es frecuente en infectados por el VIH que viven en zonas donde la infección por este hongo es endémica. La histoplasmosis tiene una amplia distribución geográfica, con predominio en América y África. En América, el área endémica se extiende desde el sur de Canadá a las

regiones centrales de Argentina. Las zonas endémicas de mayor importancia corresponden a los valles de los ríos Mississippi, Missouri y Ohio, en América del Norte, y a la cuenca del Río de la Plata y la Serra do Mar, en América del Sur. El hongo se aísla de la naturaleza, en especial de la tierra y heces de aves y murciélagos, en las zonas templadas y tropicales húmedas, cuyos suelos son ácidos, ricos en nitrógenos, fosfatos e hidratos de carbono.

La puerta de entrada es respiratoria y los elementos infectantes son los microconidios de la forma micelial. El mecanismo patogénico puede ser tanto la reactivación de una infección latente crónica como la progresión a enfermedad de una infección recientemente adquirida. El paciente con enfermedad VIH/sida tiene riesgo de desarrollar esta complicación cuando el nivel de linfocitos T CD4+ es de 100 células/μl o menos.

4. El diagnóstico de histoplasmosis diseminada se alcanza mediante la escarificación de las úlceras o lesiones cutáneas y mucosas para llevar a cabo el citodiagnóstico de Tzank con el colorante de Giemsa y por los hemocultivos con el método de lisis-centrifugación, que presentan resultados positivos en más del 70% de los pacientes con histoplasmosis asociada al sida. No obstante, los estudios micológicos de médula ósea y de secreciones respiratorias pueden ser igualmente positivos.

La determinación de anticuerpos específicos por pruebas de fijación del complemento, inmunodifusión en gel de agar y contrainmunolectroforesis, no suele ser un método de elección para el diagnóstico de esta micosis en pacientes con sida, ya que la serología es positiva solo en el 25–30% de los casos, según distintas series. Sin embargo, en este paciente, tanto la inmunodifusión como la contrainmunolectroforesis resultaron positivas⁴.

Aquí, la realización de un lavado broncoalveolar es indispensable por la existencia de lesiones radiológicas pulmonares compatibles con tuberculosis u otras infecciones oportunistas que pueden comprometer el pulmón en estos pacientes.

5. El tratamiento conduce a la remisión de los síntomas a partir de los 10–15 días de iniciado. La terapia inicial se realiza con anfotericina B que se administra a la dosis de 0,6–0,8 mg/kg por día en infusión intravenosa lenta, en una dosis diaria. Es una droga especialmente nefrotóxica por lo que debe hacerse un control bisemanal de la función renal. La anfotericina B puede emplearse durante todo el tratamiento hasta lograr una dosis acumulativa de 35 mg/kg o durante las primeras dos semanas, continuando luego con itraconazol 400 mg/día por vía oral, dividida en 2 dosis después de almuerzo y cena, durante 6–8 semanas. Este último esquema secuenciado fue el elegido para el paciente que se describe, con excelente resultado clínico (fig. 6). De todas formas, la anfotericina B es de elección en las formas muy graves, en los pacientes con compromiso del sistema nervioso, los que presentan síntomas digestivos como vómitos o diarrea, que pueden perturbar la absorción del itraconazol y en los que tienen que recibir tratamiento simultáneo para tuberculosis con rifampicina. Las formas leves a moderadas pueden tratarse de entrada con itraconazol a la dosis de 400 mg/día por vía oral durante 12 semanas. Además, es la droga de elección para el tratamiento supresor en dosis diarias de 200 mg. La profilaxis secundaria debe indicarse en todos los casos en que se haya superado el episodio inicial de esta micosis. En pacientes que no puedan recibir itraconazol se indica anfotericina B intravenosa en dosis de 50 mg 2 veces por semana⁵.
6. En personas con sida la respuesta al tratamiento específico puede ser mala, con evolución rápidamente progresiva y teniendo en cuenta el nivel de linfocitos T CD4+ que tenía nuestro paciente es esperable que presente otra infección oportunista si no se instaura un tratamiento antirretroviral de



Figura 6. Evolución de las lesiones tras dos meses de tratamiento antifúngico y terapia antirretroviral.

alta eficacia que permita su recuperación inmunológica. En pacientes con terapia antirretroviral de alta eficacia que presentan buena respuesta frente al virus con carga viral indetectable y que hayan presentado dos recuentos de linfocitos T CD4+ superiores a 200 células/μl separados por un intervalo de tres meses, puede interrumpirse la profilaxis secundaria².

7. Deben considerarse los siguientes diagnósticos diferenciales:
 - **Enfermedad diseminada por herpes simple o herpes varicela zoster:** las formas diseminadas graves de estas dos complicaciones virales pueden presentarse en pacientes con sida y bajos recuentos de linfocitos T CD4+, como el paciente que se describe. En estos casos, las vesículas características son reemplazadas por úlceras de fondo necrótico y con tendencia a la sobreinfección bacteriana. El virus del herpes simple puede acompañarse de ulceraciones perianales que deben hacer sospechar la etiología herpética. El diagnóstico se puede realizar a través de la escarificación de las lesiones y con el citodiagnóstico de Tzank con la coloración de Giemsa que permite observar los sincitios virales característicos, la confirmación se realiza por inmunofluorescencia específica para estos virus. A veces se acompañan de compromiso de otros órganos (hígado, sistema nervioso, ojo).
 - **Molusco contagioso diseminado:** en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ de < 200 células/μl puede presentarse con lesiones de gran tamaño y muy numerosas. Se trata, habitualmente de pápulas umbilicadas y perladas que predominan en la cara.
 - **Sífilis secundaria:** en pacientes con sida puede presentarse con formas atípicas tanto desde el punto de vista clínico como en las pruebas de laboratorio. Así, pueden observarse sífilides necróticas o nodulares, placas cutáneas diseminadas con

aspecto de gomas y lesiones de las mucosas bucal, genital y anal.

- *Criptococosis diseminada*: el compromiso cutáneo es raro y se observa hasta en un 6% de los pacientes con sida. Puede presentarse bajo la forma de pápulas pseudoumbilicadas pequeñas que simulan las lesiones de molusco contagioso, con localización predominante en la cara. Más raramente aún, pueden observarse lesiones ulceradas o nodulares. Debe destacarse que en estos pacientes pueden coexistir en las mismas lesiones más de un patógeno causal como *Histoplasma capsulatum*, herpes simple y *Cryptococcus neoformans*.
- *Erupción papular eosinófila*: se trata de una erupción folicular crónica y pruriginosa que presenta hallazgos histológicos característicos y se observa en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ > 300 células/μl. Las lesiones suelen asentar en la cara, el cuello, el tronco y la raíz de los miembros, se acompaña de eosinofilia periférica, aumento de IgE en suero y un infiltrado perivascular y perifolicular con predominio de eosinófilos y ausencia de bacterias y hongos.
- *Tuberculosis cutánea*: es una forma de tuberculosis extrapulmonar que, en pacientes con sida, puede adoptar la variante

clínica denominada forma miliar cutánea. Se trata de una erupción cutánea aguda caracterizada por múltiples y pequeñas pápulas, en «cabeza de alfiler», que a veces se ulceran, se cubren de costras que, al desprenderse, dejan lesiones exudativas. De todos estos elementos se aíslan bacilos ácido-alcohol resistentes.

Bibliografía

1. Corti M, Villafañe MF, Negroni R, Palmieri O. Erythematous crusty lesion on the face of a patient with AIDS. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:131–2.
2. Negroni R, Helou SH, López-Daneri G, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interruption of antifungal secondary prophylaxis in AIDS-related histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol*. 2004;2:75–8.
3. Solari R, Corti M, Cangelosi D, Escudero M, Negroni R, Saccheri C, et al. Disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the larynx in a patient with AIDS. Report of a case and review of the literature. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:164–6.
4. Wheat LJ. Nonculture diagnostic methods for invasive fungal infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:465–71.
5. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al., Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:807–25.