

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i5.10064>

Comportamiento de la histoplasmosis cutánea diseminada asociada con el inicio del VIH-SIDA

Behavior of disseminated cutaneous histoplasmosis associated with the onset of HIV-AIDS.

Andrea Flores Franco,¹ Tania Carey Guzmán Ochoa,³ Bernardino Ordoñez Rodríguez,² Jesús Soberanes Cerino,² Amy Peralta Prado,⁴ Alexandro Bonifaz³

Estimado editor:

Nuestro comentario es acerca de la importancia y la prevalencia de las lesiones cutáneas en la histoplasmosis cutánea diseminada en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en particular en el inicio de este síndrome, así como remarcar sus características clínicas para diferenciarlas adecuadamente del resto de micosis profundas que son prácticamente indistinguibles, lo que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

Debido a la disfunción inmunitaria de los pacientes con infección por VIH existe un amplio espectro de enfermedades que pueden sobrevenir, entre las que destacan las infecciones fúngicas cutáneas. A menudo, las micosis cutáneas guardan relación con el estado inmunitario, de manera que el conocimiento de la carga viral y del recuento de linfocitos T CD4+ orientan hacia un diagnóstico más preciso.¹ En 1985, los CDC agregaron la histoplasmosis diseminada a la lista de infecciones oportunistas asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).^{2,3}

Las micosis cutáneas en los pacientes con infección por VIH suelen manifestarse clínicamente con cuadros más severos o inusuales, que

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Medicina Interna e Infectología. Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco, México.

³ Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México.

⁴ Infectóloga. Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Recibido: julio 2024

Aceptado: julio 2024

Correspondencia

Andrea Flores Franco
andreafranco@live.com
Tania Carey Guzmán Ochoa
taniacarey93@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Flores-Franco A, Guzmán-Ochoa TC, Ordoñez-Rodríguez B, Soberanes-Cerino J, Peralta-Prado A, Bonifaz A. Comportamiento de la histoplasmosis cutánea diseminada asociada con el inicio del VIH-SIDA. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (5): 732-737.

no sólo ofrecen importantes pistas para el diagnóstico de la infección por el VIH, sino que, además, sirven como marcadores de pronóstico de la enfermedad.¹

La histoplasmosis es una infección granulomatosa causada por *Histoplasma capsulatum* (sl), hongos dimorfos. Se contrae por inhalación de esporas del hongo o, en contadas ocasiones, por inoculación cutánea directa. Por lo regular, no tiene tropismo cutáneo, sólo cuando hay inmunosupresión específica. Ocurre en el 5% de los pacientes VIH positivos, en especial en estadios más avanzados.^{1,2} La infección abarca un amplio espectro de formas clínicas, la forma diseminada es la más grave.⁴ Se ha reportado hasta en el 75% de los casos como primera manifestación de infecciones oportunistas en pacientes con SIDA con mayor riesgo de diseminación.²

Es una infección casi cosmopolita. *H. capsulatum* se desarrolla sobre todo en climas tropicales, en Centro y Sudamérica. La incidencia y prevalencia son difíciles de determinar. En México la zona endémica más importante está en el sureste, en la península de Yucatán, Tabasco y Chiapas. No se sabe la cantidad aproximada de casos de primoinfección por año por la falta de datos estadísticos fidedignos.⁴

La histoplasmosis cutánea diseminada es poco frecuente y, por lo general, afecta a individuos con inmunidad mediada por células T alterada, en particular en sujetos con infección por VIH o SIDA. Esta variedad clínica se observa cada vez con más frecuencia; incluso, puede ser una de sus primeras manifestaciones.⁴ Se asocia con un recuento de linfocitos CD4+ menor de 75/mm³, que se ha relacionado con características orales y cutáneas menos comunes en pacientes con recuentos más altos.² La gravedad de la infección por *H. capsulatum* depende de factores como la intensidad de la exposición y del estado inmunológico del huésped, el tamaño del inóculo y la virulencia de la cepa.⁵

En la histoplasmosis diseminada, la afectación pulmonar es el hallazgo clínico más común, pero también puede afectar a otros órganos: bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, intestinos e hígado. Las manifestaciones mucocutáneas suelen ser resultado de enfermedad diseminada, que sobrevienen en el 10 al 25% de los casos.^{1,2} La infección por sí sola puede disminuir la proporción de linfocitos T, lo que resulta en una inmunidad mediada por células disminuida en general. Por tanto, la diseminación de la enfermedad implica un defecto en los mecanismos de defensa celular. En un estudio de Bonifaz y su grupo,² en el que incluyeron 23 casos, el 91% de los pacientes en estadio C3 con histoplasmosis cutánea diseminada tenían inmunidad celular disminuida.

Las características mucocutáneas de la forma diseminada en pacientes VIH-positivos son el resultado de la progresión desde el sitio de la infección primaria a una infección progresiva. Se ha sugerido que la cepa dermatrópica de *H. capsulatum* (*sensu stricto*) puede ser responsable de la alta frecuencia de lesiones cutáneas.⁷ Tienen un espectro morfológico muy inespecífico que comparte con diversas enfermedades infecciosas y no infecciosas comunes en esta población, lo que dificulta el diagnóstico.^{1,6,7}

Varios autores mencionan que las dermatosis de la forma diseminada se manifiestan como pápulas polimorfas, placas con o sin costras, pústulas, nódulos, úlceras mucosas, erosiones, úlceras en sacabocados, lesiones que se asemejan al molusco contagioso, erupciones acneiformes, pápulas eritematosas y placas queratósicas, lesiones purpúricas y formas vegetantes localizadas y generalizadas.^{2,4} **Figura 1**

Las lesiones pueden aparecer en el tubo gastrointestinal como placas, nódulos o úlceras. Las lesiones orales pueden mostrar varias formas, como úlceras, nódulos eritematosos o vegetativos; el paladar, las encías y la orofaringe son



Figura 1. Manifestaciones cutáneas de histoplasmosis cutánea diseminada. **A.** Múltiples pápulas polimorfas de superficie costrosa en un paciente con VIH. **B.** Pápulas de aspecto moluscoide en frente. **C.** Lesiones necróticas en el labio superior. **D.** Manchas purpúricas en las palmas. **E.** Lesiones nodulares y verrugosas en los brazos. **F.** Estomatitis ulcerativa.

los sitios más frecuentes de afectación oral.⁷ La bibliografía menciona que los sitios más afectados son la cara, las extremidades, el tronco, la mucosa oral, perianal y genital.^{2,5}

Los principales diagnósticos diferenciales de la histoplasmosis cutánea diseminada que deben considerarse son: la sífilis secundaria, la sífilis maligna y la talaromicosis cutánea diseminada porque estas enfermedades cursan con lesiones cutáneas con morfología muy similar que suelen ser indistinguibles. El **Cuadro 1** señala los diagnósticos diferenciales, así como sus principales características clínicas y las pruebas diagnósticas que permiten diferenciarlas. **Figura 2**

El tratamiento de la histoplasmosis diseminada requiere una fase de inducción para producir la

remisión clínica y una fase de mantenimiento supresora para prevenir la recaída. La selección del fármaco antimicótico, dosis y forma de administración dependen de las manifestaciones clínicas del paciente.^{2,7} Entre los antifúngicos, la anfotericina B es el agente terapéutico de elección; una segunda opción es itraconazol. La fase inicial de inducción en la histoplasmosis diseminada grave o moderadamente grave consiste en anfotericina B liposomal, 3-5 mg/kg durante dos semanas. La fase de mantenimiento debe ser con itraconazol (200 mg una o dos veces al día durante 12 meses); antes se consideraba de por vida, pero ahora, para evitar cambios en el microbiota, debe suspenderse cuando ocurra supresión viral y los CD4 alcancen 150 o 200 células/ μ L. Puede considerarse reducir el tiempo de tratamiento cuando el paciente esté clínicamente estable, reciba terapia

Cuadro 1. Diagnósticos diferenciales principales de la histoplasmosis cutánea diseminada asociados con VIH^{1,2,4-7,9,10}

Parámetros	Histoplasmosis cutánea diseminada	Sífilis secundaria	Sífilis maligna (lúes maligna)	Talaromicosis cutánea diseminada
Agente causal	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Talaromyces marneffei</i>
Reservorio	Suelo y detritus vegetal, aislado del guano proveniente de murciélagos, gallinas, pavos, gansos o aves migratorias	Humano	Humano	Ratas del bambú (<i>Rhizomys sinensis</i> , <i>R. pruinosus</i> , <i>R. sumatrensis</i> y <i>Cannomys badius</i>)
Condición inmunológica	CD4+ < 75 a 150 células/mm ³	CD4+ < 200 células/mm ³	CD4+ < 200 células/mm ³	CD4+ < 50 a 100 células/mm ³
Dermatosis	Pápulas moluscoideas, lesiones nodulares y verrugosas. Otras manifestaciones pueden incluir: abscesos, úlceras, celulitis, lesiones purpúricas y paniculitis	Erupción papuloescamosa no pruriginosa generalizada. El diámetro de las lesiones puede variar desde 1-2 hasta 15-20 mm y pueden ser de color rosa violáceo y rojo castaño. Otras manifestaciones clínicas: placas anulares o figuradas con hiperpigmentación central en la cara, alopecia no cicatricial "apolillada", pápulas divididas en las comisuras de la boca, nódulos granulomatosos y placas	Lesiones cutáneas ulcerosas, cubiertas por gruesas costras diseminadas; las palmas y plantas no suelen verse afectadas	Lesiones muy polimórficas: pápulas, pústulas y nódulos; lesiones acneiformes y moluscoideas
Pruebas diagnósticas	Biopsia de piel: en la dermis infiltrado granulomatoso, levaduras de 2-4 mm dentro del citoplasma de los histiocitos o de células gigantes multinucleadas. Fijación de complemento alta (indica diseminación). Histoplasmina (poco específica) y por lo regular negativa asociada con SIDA	VDRL mayor de 1:4 FTA ABS positivo. Biopsia de piel: células plasmáticas con tinción de Warthin-Starry, ocasionalmente los treponemas son visibles. Inmunohistoquímica (91%). PCR positiva (75%)	Serología fuertemente positiva. Biopsia de piel: necrosis epidérmica, denso infiltrado inflamatorio dérmico con predominio de linfocitos y células plasmáticas con tinción de Warthin-Starry; ocasionalmente los treponemas son visibles	Biopsia de piel: necrosis focal, rodeada de gran cantidad de macrófagos que contienen numerosas células levaduriformes de <i>T. marneffei</i> en su interior. Examen directo: levaduras intracelulares con tabique o septo central. Cultivo: colonias vellosas, granulares, en un inicio amarillo-verdosas y después gris-verdosas; al reverso muestra un pigmento difusible característico color rojo púrpura. Galactomanano positivo (75%)

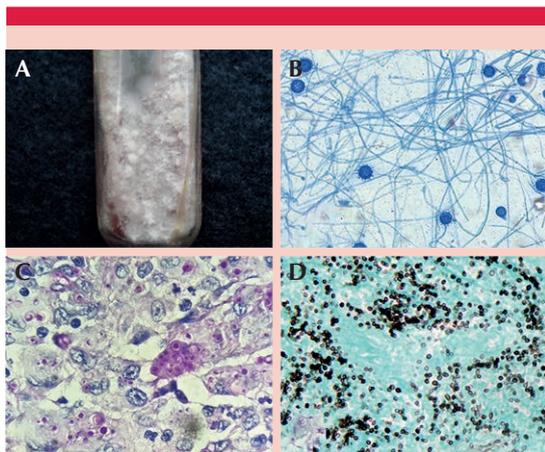


Figura 2. Pruebas diagnósticas. **A.** Cultivo de *Histoplasma capsulatum*. **B.** Micromorfología. *H. capsulatum* (ss) fase filamentososa, múltiples conidios digitiformes o equinulados (azul de algodón, 140X, cortesía de Elizabeth K Martínez Solórzano, Laboratorios Quezada, Tepic, Nayarit). **C.** Biopsia de piel con depósito de levaduras intracelulares; se observa el halo típico de levaduras de *H. capsulatum* (PAS, 40X). **D.** Biopsia de piel con depósito de múltiples levaduras en gemación (Grocott, 40X).

antirretroviral, ha suprimido la carga viral y el estado inmunológico ha mejorado.^{2,7,8}

Para pacientes con histoplasmosis leve a moderada se recomienda itraconazol 200 mg dos veces al día después de una dosis de carga de 200 mg tres veces al día durante tres días.^{2,8}

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, éste suele ser desfavorable porque, de no ser tratada, conlleva mortalidad de, incluso, el 95%.

El tratamiento de la histoplasmosis cutánea diseminada incluye antifúngicos sistémicos, por tanto, es necesario conocer las interacciones medicamentosas que tienen con los principales antivirales. El **Cuadro 2** resume las interacciones y consecuencias de éstas, información de ayuda en la consulta rápida para la selección de los fármacos.

CONCLUSIONES

La histoplasmosis cutánea diseminada es una infección oportunista en la enfermedad por VIH;

Cuadro 2. Interacciones medicamentosas de antifúngicos con antivirales

	ITRAN	ITRNN		INSTI		IP	
		FTC/RPV	EFV/otros	DTG/Ral	BIC	DRV/rtv	Otros
Anfotericina	TDF: nefrotoxicidad AZT: + mielotoxicidad						
Fluconazol	Concentraciones de AZT			+	++		
Azoles	Itraconazol		↓ Itraconazol	+	++		ATV ↑ Intraconazol
	Posaconazol			+	++		
	Voriconazol	↑ Voriconazol				↓ Voriconazol	COBI ↑ Voriconazol
Equinocandinas			↓ Caspofungina				
Flucitosina							

ITRAN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos; ITRNN: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; INSTI: inhibidor de transferencia de cadena a la integrasa; IP: inhibidor de proteasa; TDF: tenofovir; AZT: zidovudina; ATV: atazanavir; FTC: emtricitabina; RPV: rilpivirina; EFV: efavirenz; DTG: dolutegravir; RAL: raltegravir; BIC: bictegravir; DRV/r: darunavir/ritonavir; COBI: cobicistat.

Tomado y modificado de la referencia 11.

se manifiesta con una variedad de hallazgos cutáneos inespecíficos. Por tal motivo, es decisivo identificar las lesiones cutáneas principales de las enfermedades diseminadas más comunes en pacientes con un estado de inmunosupresión marcado, así como su distribución, morfología e incidencia. Al atender un caso con datos clínicos ambiguos, debe considerarse a la histoplasmosis cutánea diseminada entre los diagnósticos diferenciales e iniciar un proceso diagnóstico temprano con los métodos más básicos que disponemos para establecer un diagnóstico preciso, así como el inicio rápido del tratamiento debido a la alta mortalidad de la enfermedad diseminada.

REFERENCIAS

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatología*. 4ª ed. España: Elsevier, 2018.
2. Bonifaz A, Chang P, Moreno K, et al. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 481-486. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02974.x
3. Centers for Disease Control (CDC). Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985; 34 (25): 373-5.
4. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 5ª ed. CDMX: McGraw-Hill, 2020.
5. Chang P, Rodas C. Skin lesions in histoplasmosis. *Clin Dermatol* 2012; 30 (6): 592-8. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2012.01.004
6. Morote S, Nacher M, Blaizot R, Ntab B, et al. Temporal trends of cutaneo-mucous histoplasmosis in persons living with HIV in French Guiana: Early diagnosis defuses South American strain dermatotropism. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2020; 14 (10): e0008663. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008663
7. Sen S, Hati A, Mallick S, Das S. Disseminated histoplasmosis with oral and cutaneous manifestations in an immunocompetent patient. *Indian J Dermatol* 2020; 65 (6): 552-554. DOI: 10.4103/ijid.IJD_426_19
8. Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV. Washington (DC): Pan American Health Organization; 2020.
9. Pérez-Pérez L, Cabanillas M, Ginarte M, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Sífilis maligna en un paciente con infección por el VIH. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2007; 98 (5): 351-354. DOI:10.1016/s0001-7310(07)70080-7
10. Stevenson J, Heath M. Syphilis and HIV infection: an update. *Dermatol Clin* 2006; 24 (4): 497-507, vi. DOI: 10.1016/j.det.2006.06.013
11. HIV. Drug Interactions. <https://www.hiv-druginteractions.org/>