

Histoplasmosis cutánea. Reporte de caso en un paciente con VIH y en un paciente inmunocompetente

Cutaneous histoplasmosis. A case report in an HIV patient and an immunocompetent patient.

Miriam Puebla-Miranda,¹ Yuriria Asbel Gálvez-Juárez,² Juan Manuel-Ruiz Matta,³ Mariana Vásquez-Ramírez,³ Julieta Carolina Corral-Chávez,⁶ Teresa Cristina Cuesta-Mejías,⁴ Zindy Jair Durán-Reyes⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La histoplasmosis es una micosis sistémica que afecta diversos órganos, entre los que se encuentra la piel y la médula ósea.

CASOS CLÍNICOS: Pacientes masculinos de 22 años de edad, el primero con SIDA e histoplasmosis diseminada que se manifestó como una dermatosis que semejaba secundarismo sífilítico; el segundo paciente era inmunocompetente con la misma enfermedad; ambos tuvieron buena evolución con el tratamiento intravenoso con anfotericina B e itraconazol.

CONCLUSIONES: Ante un paciente con VIH, conteo de CD4 menor a 65 células/μL y lesiones dérmicas de predominio en el tronco y la cara, maculares, papulares, eritematoescamosas, debe descartarse histoplasmosis, porque en ellos la enfermedad es más severa y hasta 12.5% padece choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple y coagulopatías.

PALABRAS CLAVE: Histoplasmosis, VIH, inmunosupresión, SIDA, *Histoplasma capsulatum*.

Abstract

BACKGROUND: Histoplasmosis is a systemic mycosis that affects various organs, including the skin and the bone marrow.

CLINICAL CASES: Two 22 year-old-men, the first one with AIDS and disseminated histoplasmosis mimicking secondary syphilis and the second one without any medical past history of immunosuppression with the same disease. Both had a good response of the disease with intravenous treatment with amphotericin B and itraconazole.

CONCLUSIONS: In the case of a patient with HIV, a CD4 count of lesser than 65 cells/μL and macular, papular, erythematous, squamous skin lesions predominantly on the trunk and face, histoplasmosis should be ruled out, because in them the disease is more severe and up to 12.5% have septic shock, multiple organ failure and coagulopathies.

KEYWORDS: Histoplasmosis, HIV, immunosuppression, AIDS, *Histoplasma capsulatum*.

¹ Jefa del Servicio de Dermatología.

² Residente de Dermatología.

³ Médico adscrito al servicio de Dermatología.

⁴ Médica adscrita al Servicio de Patología.

⁵ Residente de Anatomía Patológica. Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

⁶ Dermatóloga egresada, Hospital Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Miriam Puebla-Miranda
drapuebla@live.com.mx

Este artículo debe citarse como

Puebla-Miranda M, Gálvez-Juárez YA, Ruiz-Matta JM, Vásquez-Ramírez M y col. Histoplasmosis cutánea. Reporte de caso en un paciente con VIH y en un paciente inmunocompetente. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (4): 428-435.

ANTECEDENTES

La histoplasmosis es una micosis sistémica que afecta diversos órganos, entre los que se encuentra la piel y la médula ósea, lo que clínicamente puede manifestarse de diversas maneras inespecíficas. Su diseminación se relaciona con estados de inmunosupresión, tal es el caso de pacientes con VIH y otros estados de salud que afectan la inmunidad por linfocitos T, como uno de los casos que reportamos y otro paciente sin algún factor de inmunosupresión.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 22 años de edad, estudiante. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Entre sus antecedentes patológicos destacó: tabaquismo con 11 paquetes/año, alcoholismo desde los 15 años hasta llegar a la embriaguez con frecuencia semanal a base de destilados, consumo de drogas desde los 18 años con cocaína en piedra y anfetaminas, inicio de vida sexual desde los 11 años por abuso sexual de tipo homosexual, más de 20 parejas sexuales con hombres y mujeres. Enfermedades de transmisión sexual: gonorrea tres años previos a su padecimiento actual. Diagnóstico de VIH como parte del abordaje de pérdida no intencionada de peso desde hacía seis meses, en tratamiento con tenofovir, emtricitabina y ritonavir.

Inició su padecimiento tres meses previos a su atención con astenia, tos disneizante, productiva con expectoración verde amarillenta, por lo que se administró trimetoprima con sulfametoxazol como profiláctico contra neumocistis, con alivio de los síntomas respiratorios; dos semanas posteriores al inicio del tratamiento notó lesiones en la piel. A la exploración física se observó una dermatosis diseminada a la cabeza, el tronco, las

extremidades superiores e inferiores; de la cabeza afectaba la cara con predominio en la frente, las mejillas, el dorso de la nariz, el mentón y el cuello (**Figura 1**). Del tronco afectaba el tórax en sus caras anterior y posterior, el área lumbar y el abdomen; de las extremidades torácicas afectaba los brazos, los antebrazos, el dorso y la cara palmar de las manos y los dedos (**Figura 2A**), así como las extremidades pélvicas en los muslos, las piernas, el dorso de los pies y la cara plantar de los pies (**Figura 2B**); dermatosis caracterizada por numerosas neoformaciones de aspecto papular de 2 a 4 mm, hiperpigmentadas marrón claro, confluentes, algunas con halo de escama blanquecina de pequeñas láminas, además de algunas placas de 3 a 5 mm de aspecto poligonal eritematosas de superficie brillante, bien limitadas.



Figura 1. Pápulas de 2 a 4 mm de diámetro, eritematosas y marrón claro, confluentes en placas.

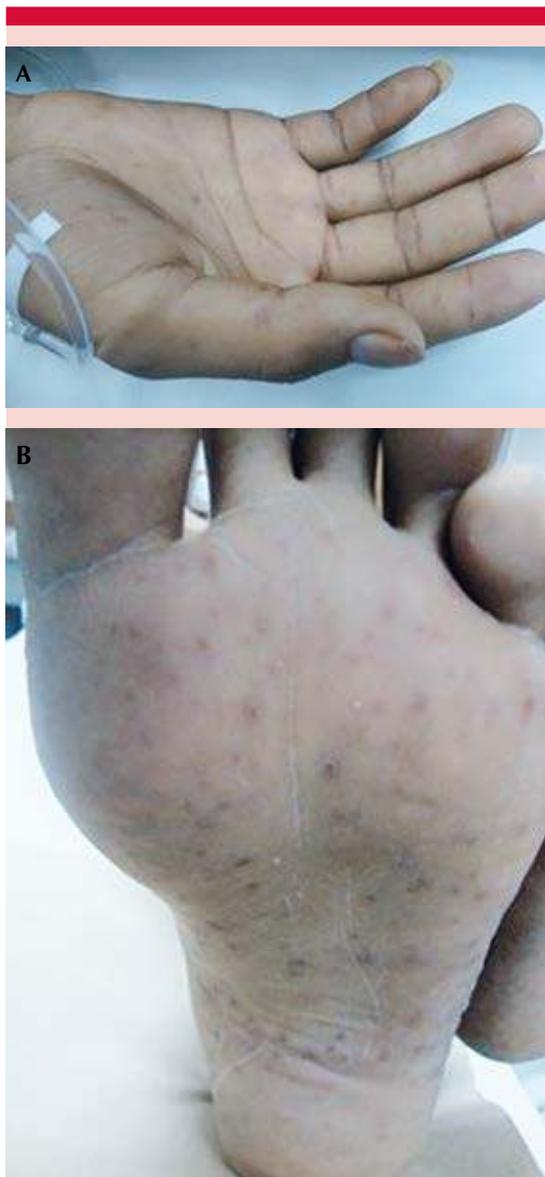


Figura 2. A. Neoformaciones eritematosas con escama blanquecina escasa. B. Plantas con lesiones eritematosas con halo de escama blanquecina de pequeñas láminas.

El paciente inició su padecimiento mes y medio antes de la interconsulta al servicio de Dermatología, con lesiones en la piel que avanzaron hasta la topografía y morfología descritas. Por

sospecha de infección por oportunista se inició tratamiento con anfotericina B hasta tener resultados confirmatorios.

La radiografía de tórax a su ingreso mostró estructuras blandas y óseas sin alteraciones, con campos pulmonares con aumento de la densidad y atenuación de trama bronquial de predominio parahiliar bilateral con ángulos libres; sin embargo, sin ser característica de algún padecimiento. La biometría hemática reportó pancitopenia con conteo total de leucocitos de 1400×10^3 cél/ μ L, neutrófilos de 1010×10^3 cél/ μ L y linfocitos 180×10^3 cél/ μ L; hemoglobina de 8.4 mg/dL, con anemia normocítica y normocrómica, plaquetas 366,000, deshidrogenasa láctica de 2470 U/L.

Por el cuadro clínico de la dermatosis se decidió toma de biopsia con posibilidades diagnósticas de sífilis vs histoplasmosis cutánea. El VDRL se reportó negativo. La intradermorreacción con PPD anérgico, panel viral para hepatitis B y C no reactivos, así como hemocultivo para hongos que fue negativo. Perfil TORCH con memoria para CMV; toxoplasmosis y rubéola. Se realizó conteo de subpoblación linfocitaria con células CD4 de 5% (20 células/ μ L), así como carga viral para VIH con 60,000 copias.

La biopsia de piel reportó epidermis con escaso estrato córneo, acantosis irregular, dermis superficial y media con infiltrado moderadamente denso (**Figura 3A**). A mayor acercamiento el infiltrado se encontraba constituido por histiocitos y linfocitos de predominio perivascular con estructuras redondeadas basófilas de pequeño tamaño. En aceite de inmersión se observaba un halo claro circundando las estructuras basófilas compatibles con *Histoplasma* (**Figura 3B**). Con tinción de PAS se observó reforzamiento de la pared de estructuras levaduriformes.

El aspirado de médula ósea reportó médula ósea hiper celular a expensas de infiltrado histiocita-

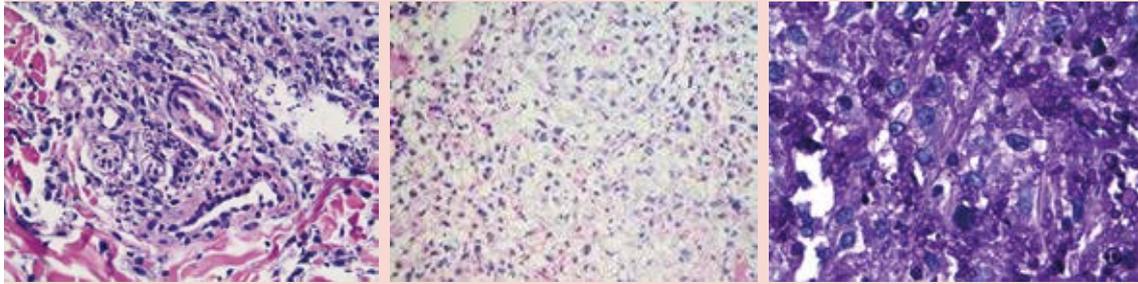


Figura 3. A. Dermis superficial y media con infiltrado moderadamente denso de histiocitos y linfocitos de predominio perivascular con estructuras redondeadas basófilas de tamaño pequeño. **B.** En aceite de inmersión se observan estructuras basófilas con halo claro.

rio intenso, la celularidad hematopoyética era desplazada por éstos, se observaron algunas trabéculas óseas que delimitaban un espacio intratrabecular, campo a gran aumento con microorganismos intracelulares en histiocitos, algunos con halo periférico, compatibles con *Histoplasma capsulatum*.

La tomografía abdominal mostró hepatoesplenomegalia y adenomegalias retroperitoneales.

Se inició tratamiento con anfotericina B intravenosa con buena respuesta al tratamiento y alivio de las lesiones dérmicas durante una semana; sin embargo, durante su tratamiento tuvo toxicidad renal y lesiones en la piel asociadas con la administración de anfotericina B, por lo que se suspendió y se continuó tratamiento con itraconazol 200 mg cada 12 horas vía oral, con mejoría clínica, por lo que fue egresado con tratamiento ambulatorio.

Caso 2

Paciente masculino de 22 años de edad, residente del estado de Hidalgo, procedente de medio rural, con tabaquismo de 0.35 paquetes/año, resto de los antecedentes negados.

Acudió por cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por aumento de volumen en la región cervical bilateral, acompañado de dolor tipo opresivo de intensidad 8/10 sin predominio de horario, de predominio en la región cervical derecha, sin exacerbantes ni atenuantes, así como disfgia a alimentos sólidos, progresivo, relacionada de manera proporcional con el aumento ipsilateral de volumen en la cadena cervical ganglionar derecha, por lo que acudió con un facultativo, quien prescribió tratamiento analgésico sin obtener alivio. Una semana después tuvo en el ala nasal derecha una lesión con aspecto de pápula de 2 mm, del color de la piel, asintomática, que creció y en una semana se ulceró, acudió con un facultativo, quien prescribió tratamiento con betametasona, clotrimazol y gentamicina tópica, sin mejoría.

Al interrogatorio dirigido refirió pérdida de peso de 6 kg en tres meses, así como sudoración nocturna asociada con fiebre de predominio nocturno, por lo que fue internado a cargo del servicio de Medicina Interna con diagnóstico probable de linfoma.

A su ingreso al servicio de Medicina Interna tenía una dermatosis localizada a la cara de la

que afectaba el ala nasal derecha, caracterizada por una placa ulcerada edematosa de 2 x 1.5 cm de diámetro, de borde necrótico, irregular y bien delimitado, así como zonas en la periferia con tejido de granulación y fondo de fibrina (**Figura 4**).

A la exploración física se encontraron adenopatías en la región axilar e inguinal bilateral, así como en las cadenas ganglionares cervicales bilateral, de predominio derecho, con diámetro de 1 a 5 cm, de consistencia pétreo, fijas a planos profundos.

La biometría hemática mostró hemoglobina de 16.2 g/dL, leucocitosis de 12,519 células a expensas de neutrofilia y linfopenia de 620 células.

Como parte de su abordaje se realizó prueba de ELISA para VIH, así como para virus de hepatitis B y C que se reportaron sin reactividad.

La tomografía axial computada simple y contrastada mostró conglomerados ganglionares bilaterales cervicales en el triángulo posterior y la región supraclavicular que se reforzaron con medio de contraste con medidas de entre



Figura 4. Placa ulcerada edematosa de 2 x 1.5 cm de diámetro, de borde necrótico, irregular y bien delimitado, así como zonas en la periferia con tejido de granulación.

25 x 34 mm, adenomegalias cervicales bilaterales sugerentes de proceso linfoproliferativo.

Por lo anterior se interconsultó al servicio de Dermatología en donde se decidió toma de biopsia de piel con el probable diagnóstico de linfoma NK nasal.

La biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina mostró abundantes esporas dentro de macrófagos rodeados de halo claro en la dermis superficial y media. La tinción con ácido periódico de Schiff fue positiva para organismos levaduriformes dentro de células gigantes multinucleadas, rodeadas de doble reforzamiento en la pared (**Figura 5A**). Con la tinción de Grocott en aceite de inmersión se observaron células gigantes multinucleadas y en su interior microorganismos esporiformes de 4 micras de diámetro en promedio, intracelulares, consistentes con *Histoplasma* sp (**Figura 5B**).

La biopsia de ganglio reportó tejido conectivo con inflamación crónica xantomatosa con abundantes esporas intracelulares sugerentes de *Histoplasma* sp con tinción de ácido periódico de Schiff, con lo que se estableció el diagnóstico de histoplasmosis diseminada, por lo que se inició tratamiento intravenoso con anfotericina B liposomal durante dos semanas, con control de exámenes de laboratorio con normalización de valores de serie blanca. Posteriormente continuó con itraconazol 200 mg vía oral cada 12 horas posteriores a su egreso, con buena evolución, los episodios febriles cesaron y hubo remisión de las linfadenopatías.

DISCUSIÓN

Desde el comienzo de la epidemia de SIDA en todo el mundo la histoplasmosis se ha convertido en una infección micótica oportunista común y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de lesiones mucocutáneas en pacientes con SIDA

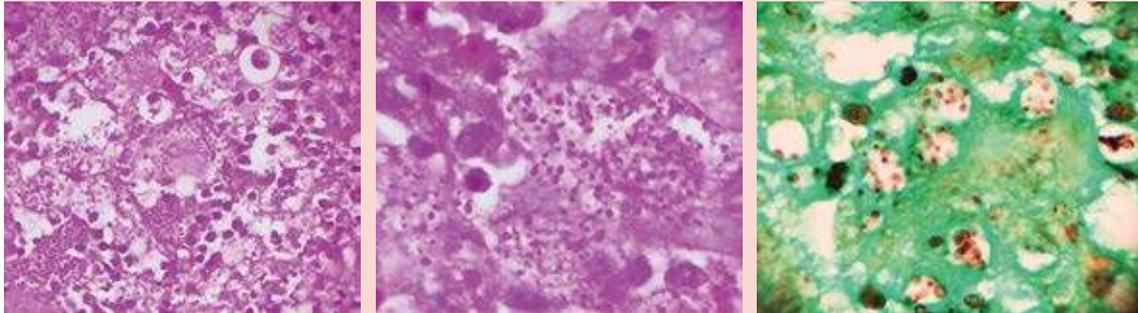


Figura 5. A. Tinción de PAS positiva. 100X. Abundantes esporas dentro de macrófagos rodeados de halo claro en la dermis superficial y media. **B.** Tinción de Grocott. Microorganismos esporiformes de 4 μm de diámetro en promedio, intracelulares, consistentes con *Histoplasma* sp.

en los que puede ocasionar lesiones en la piel en 10 a 17% de los casos.¹ La histoplasmosis es producida por *Histoplasma capsulatum* y su forma diseminada era poco común antes de la epidemia del SIDA; en México se considera la micosis sistémica más frecuente.² Con frecuencia la puerta de entrada es la vía respiratoria y posteriormente se disemina la infección a la piel en donde se manifiesta con lesiones variadas, como pápulas, pústulas, nódulos, neoformaciones de aspecto moluscoide, placas y úlceras. La topografía predominante es la cabeza y el tronco.³ En pacientes inmunocompetentes la histoplasmosis no tiene predilección en topografía, aunque se han descrito lesiones en la cara y el tórax anterior; la morfología es heterogénea. Debido a la distribución geográfica de la histoplasmosis en México, debe sospecharse aun sin el antecedente de visita a cuevas o exposición a excremento de aves.^{4,5} De acuerdo con Bonifaz y su grupo, en una serie de pacientes con VIH que incluía pacientes mexicanos afectó principalmente a hombres en 91% de los casos.⁶

La histoplasmosis es una micosis sistémica causada por un hongo dimórfico denominado *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, que afecta el sistema reticuloendotelial, se inicia

regularmente en los pulmones y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos, esto ocurre principalmente en sujetos inmunodeprimidos, como en el caso de los pacientes con VIH y conteos de CD4 menores a $< 65 \text{ cél}/\mu\text{L}$.¹

La histoplasmosis cutánea diseminada es una infección oportunista frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, las lesiones dermatológicas muestran una expresión morfológica heterogénea inespecífica, desde erupciones acneiformes, pápulas umbilicadas, nódulos, placas vegetantes, úlceras orales, así como lesiones máculo-papulares;³ en el caso del paciente con inmunodepresión, las lesiones en las palmas y las plantas hicieron sospechar inicialmente sífilis, pero el estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de histoplasmosis, otro caso similar se reportó en la bibliografía, con dermatosis papular que afectaba las palmas.⁷

En los estudios de laboratorio de pacientes con histoplasmosis cutánea diseminada es frecuente encontrar DHL mayor a 1000 UI/L, como en el caso que reportamos, CD4 menor de 200 y aspartatoamino transferasa mayor de 200 mg; en las placas de tórax es posible observar un infiltrado reticulonodular difuso, aunque la mayoría

de los casos muestran hallazgos inespecíficos,⁴ como el paciente del caso comunicado.

El diagnóstico de histoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos se basa en exámenes directos, se establece mediante métodos diversos que permitan la visualización de las levaduras en las lesiones con la tinción de PAS,¹ cultivos de tejidos, ganglios linfáticos y médula ósea, en este último sitio con la mayor proporción de cultivos positivos para su diagnóstico.⁸ Otros sitios de cultivo útiles para el diagnóstico incluyen secreciones respiratorias y sangre periférica, su positividad es de, incluso, 75% de los casos.¹ La prueba cutánea con histoplasmina no se recomienda para propósitos diagnósticos por su alta tasa de reacciones adversas, tampoco en zonas endémicas debido a su alta positividad de incluso, 80 a 90%.⁵ El estudio histológico puede ser útil; se realiza observando mediante la tinción de Giemsa, PAS y Grocott, observando macrófagos con esporas intracelulares de 2 a 4 μm , con el aceite de inmersión se observan halos claros alrededor de las esporas, el cultivo en medio Sabouraud muestra colonias blancas y vellosas. Sin embargo, la biopsia por aspiración con aguja fina de nódulos linfáticos muestra solo inflamación no específica. El inmunoensayo para Western Blot se ha descrito con sensibilidad y especificidad de 94.9 y 94.1% respectivamente, utilizando el antígeno desglucosilado de histoplasmina siendo viable posterior a cinco años de la exposición.⁹ Otra herramienta útil para el diagnóstico es la determinación del antígeno urinario con sensibilidad de 95 a 100% y sus títulos se relacionan aparentemente con la severidad de la enfermedad.⁸

En términos histológicos, en pacientes inmunodeprimidos *H. capsulatum* ocasiona respuesta inflamatoria con infiltrado difuso de macrófagos y polimorfonucleares con gran cantidad de elementos levaduriformes dentro y fuera de los macrófagos y fenómenos de necrosis caseosa.

En el caso del paciente inmunocompetente, se corroboró la existencia del hongo mediante su visualización directa en el estudio histopatológico y, a pesar de que inicialmente el cuadro clínico orientó a origen neoplásico, la biopsia de piel y ganglio orientaron al diagnóstico de histoplasmosis cutánea diseminada.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con criptococosis, herpes simple, molusco contagioso y tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos.^{1,9}

El itraconazol es el tratamiento de elección, excepto en afección sistémica severa, con evolución aguda o daño del sistema nervioso central, donde la anfotericina B es preferida como en el caso de los pacientes con VIH, calculado a 0.7-1 mg/kg/día durante dos semanas.¹ El tratamiento debe continuar para prevenir las recaídas, aun cuando las lesiones dérmicas desaparezcan, por al menos 12 meses posteriores al término de la terapia intravenosa con anfotericina, administrando itraconazol a dosis de 200 mg cada 12 horas.¹⁰

Las reacciones adversas más comunes con la administración de anfotericina son neurotoxicidad; 25% de los pacientes pueden padecer hipocalcemia, anemia por inhibición en la síntesis de eritropoyetina, tromboflebitis en el sitio de aplicación periférica, arritmias y paro cardíaco con la administración rápida.¹⁰

La terapia antirretroviral es diferida generalmente hasta que hay reducción en el carga micótica, para evitar precipitar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, caracterizado por empeoramiento paradójico de la infección en sujetos con bajos conteos de CD4. Sin embargo, se obtienen mejores resultados en los que reciben tratamiento antirretroviral que los que nunca reciben tal tratamiento. En el caso de nuestro paciente se pensó inicialmente en una probable infección oportunista. El bajo conteo

de CD4, las lesiones cutáneas y la elevación de deshidrogenasa láctica hicieron sospechar histoplasmosis en el paciente inmunodeprimido, por lo que se inició tratamiento con anfotericina B a su ingreso al servicio de Infectología, corroborando su diagnóstico mediante biopsia de piel.

La histoplasmosis diseminada es una micosis oportunista frecuente en pacientes con SIDA; sin embargo, también debemos sospechar su diagnóstico en pacientes sin inmunodepresión. En pacientes sin inmunodepresión no hay una topografía de predilección y la morfología que se ha reportado es el tórax anterior y la cara. El dermatólogo puede contribuir al diagnóstico temprano al sospechar la enfermedad ante lesiones cutáneas en estos pacientes, permitiendo el inicio oportuno de la terapéutica adecuada.

CONCLUSIONES

Ante un paciente con VIH, un conteo de CD4 menor a 65 células/μL y lesiones dérmicas de predominio en el tronco y la cara, maculares, papulares, eritematoescamosas, debe descartarse histoplasmosis, porque en ellos la enfermedad tiene una manifestación más severa y hasta 12.5% padece choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple y coagulopatías.

Debe considerarse el diagnóstico en el caso de un paciente con linfadenopatías cervicales como parte de su abordaje en el contexto de un paciente inmunocompetente. La desventaja es que los resultados pueden demorarse semanas, lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento oportuno. Por lo que es necesario evaluar pronto la biopsia de ganglio linfático, así como iniciar tratamiento profiláctico en espera del resultado confirmatorio.

REFERENCIAS

1. Pérez-Lazo G, Maquera-Afaray J, Mejía CR, Castillo R. [Disseminated histoplasmosis and HIV infection: Case series in a Peruvian hospital]. *Rev Chilena Infectol* 2017 Aug;34(4):365-369. doi: 10.4067/s0716-10182017000400365
2. Flores-Franco RA, Gómez-Díaz A, De Jesús Fernández-Alonso A. Chronic progressive disseminated histoplasmosis in a Mexican cockfighter. *Am J Trop Med Hyg* 2015 Jan;92(1):4-5. doi: 10.4269/ajtmh.14-0086
3. Bhari N, Pahadiya P, Arava S, Gupta S. Histoplasmosis mimicking non-Hodgkin lymphoma in a 40-year-old man with AIDS. *Int J STD AIDS* 2017 Mar;28(3):312-314. doi: 10.1177/0956462416665942
4. Da Silva Ferreira B, de Araújo Filho JA, Matos Pereira N, de Miranda Godoy L, Borges Lamounier B, Dias Nunes E. et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients: an urban disease. Experience in a metropolis in the middle east of Brasil. *Infez Med* 2017 Sep 1;25(3):258-262.
5. Martin-Iguacel R, Kurtzhals J, Jouvin G, et al. Progressive disseminated histoplasmosis in the HIV population in Europe in the HAART era. Case report and literature review. *Infection* 2014;42(4):611-620. doi: 10.1007/s15010-014-0611-7
6. Bonifaz A, Chang P, Moreno K, Fernández-Fernández V, Montes de Oca G, Araiza J, Ponce RM. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases. *Clin Exp Dermatol* 2009 Jun;34(4):481-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02974.x
7. Pastor TA, Holcomb MJ, Motaparathi K, Grekin SJ, Hsu S. Disseminated histoplasmosis mimicking secondary syphilis. *Dermatol Online J* 2011 Nov 15;17(11):10.
8. Adenis AA, Aznar C, Couppie P. Histoplasmosis in HIV-infected patients: a review of new developments and remaining gaps. *Curr Trop Med Rep.* 2014;1:119-28. doi: 10.1007/s40475-014-0017-8
9. Almeida M de A, Pizzini CV, Damasceno LS, Muniz M de M, Almeida-Paes R, Peralta RH, et al. Validation of western blot for *Histoplasma capsulatum* antibody detection assay. *BMC Infect Dis* 2016 Feb 24;16:87. doi: 10.1186/s12879-016-1427-0
10. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: update by the infectious. *Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2007;45:807-825. doi: 10.1086/521259