

Histoplasmosis diseminada en pacientes HIV/SIDA

Autores: Magdy Canales-Beltran *, Elsa Y. Palou**

Resumen

Objetivo: Establecer la frecuencia de histoplasmosis diseminada en los pacientes HIV/SIDA que clínicamente presentaron hepatomegalia y/o esplenomegalia, hallazgos pulmonares, fiebre y los métodos más eficaces para el diagnóstico que ingresaron en el Instituto Nacional del Tórax y en el Hospital Escuela en el periodo de 01 de septiembre de 2002 al 31 de agosto del 2003.

Método: el estudio es descriptivo, prospectivo, se estudiaron 35 pacientes que presentaban al ingreso HIV/SIDA, hepatomegalia y/o esplenomegalia quienes se realizaron cultivos, estudios patológicos y tinciones especiales de medula ósea, sangre periférica, líquidos corporales o secreciones anormales.

Resultados: los 35 pacientes estaban en edades entre los 20 a 65 años con media de 36.6 +/- 1.63; 40% del sexo femenino, 60% masculino, 45.7% fue diagnosticado con HIV/SIDA en un periodo menor de 1 año previo al ingreso, provenían del área urbana, 65% presento anemia, linfopenia menor de 1000 células en 57.2%, conteo de CD4 109.52 +/- 16.17, se diagnosticó 57.08% de los casos con histoplasmosis diseminada de los cuales, 85% se diagnosticó a través de cultivos el mielocultivo fue positivo en 35.1%, buffycoat en 20%; el 70% respondió favorablemente a la anfotericina B.

Conclusión: todo paciente con HIV/SIDA con hepatomegalia y/o esplenomegalia, fiebre se debe sospechar la posibilidad de histoplasmosis. Los cultivos tienen hasta 65% de positividad y el buffycoat 20% lo que los hace estudios de bajos costos y confiables. La respuesta a la anfotericina B fue similar con la literatura internacional la mortalidad fue del 11%, y ocurrió en pacientes con menos de 50 células CD4.

Palabras claves: histoplasmosis diseminada, hepatomegalia, esplenomegalia, mielocultivo, Buffycoat.

Abstract

Objective: Establish the frequency of disseminated histoplasmosis in patients with HIV/

AIDS with clinical presentation of hepatomegaly and/or splenomegaly, pulmonary findings, fever in patients hospitalized in Hospital Escuela and Instituto Nacional del Tórax during the period september 1, 2002 to august 31, 2003.

Method: the study is descriptive, prospective, 35 sample patients that had admission the by of HIV/AIDS, hepatomegaly, and/or splenomegaly were studied with cultures, pathology studies and special coloring of bone marrow, peripheral blood, corporal fluids and abnormal secretion.

Results: the 35 patients were between the ages of 20- 65 years old with an average of 36.6 +/- 1.63, 40% were women, 60% men, 45.7% had HIV/AIDS diagnosed in a period of less than a year before admission, they were from urban area, 65% had anemia, lymphopenia: less than 1000 cell, 57.2% , with a CD4 count 109.52 +/- 16.17, 85% were diagnosed by cultures, 35.1% bone marrow culture positive, Buffycoat showed 20% positivity, 70% had a good response to amphotericin b. the mortality were 11% and occurred in patients with less than 50 cell CD4.

Conclusion: all the patients with HIV/AIDS, with hepatomegaly and/or splenomegaly and fever should be suspected for histoplasmosis. Cultures have shown up to 65% positivity in diagnosis and Buffycoat 20% .these are low cost test with a high diagnostic field Therapy with amphotericin B was 70% successful compared with international literature.

Introducción

La histoplasmosis es una enfermedad producida por el hongo *Histoplasma capsulatum*. (1) El diagnóstico depende de reconocer las diferentes manifestaciones clínicas. La mayoría de los casos se presentan de forma asintomática; pero puede llegar a ser grave y poner en riesgo la vida de los pacientes. (1-3)

Existen riesgos para la incidencia de la histoplasmosis como ser la edad, sexo masculino, alta exposición que puede ser laboral o recreacional, y la inmunosupresión;

* Médico Residente de Tercer año de Medicina Interna UNAH

** Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología Instituto Nacional del Tórax.

esta última por sí sola constituye el principal factor de riesgo. (3,4)

La histoplasmosis tiene distribución mundial, con mayor prevalencia en Centro América y en partes de Norte América. (1-4)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables siendo las principales:

Histoplasmosis diseminada que se presenta con fiebre, pérdida de peso hepatomegalia y/o esplenomegalia; hay otros sitios de diseminación incluyendo la orofaringe, mucosa gastrointestinal, piel, y glándulas suprarrenales. Puede presentarse como choque séptico por hongos, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, y la coagulación intravascular diseminada, comprometiendo la vida de los casos más graves. (1, 2,4)

Histoplasmosis pulmonar: se presenta de dos formas; primaria en 90% que pasa inadvertida y los síntomas son similares al resfriado común. Y la histoplasmosis pulmonar crónica se presenta con hallazgos compatibles con reactivación de tuberculosis pulmonar. Otras formas de presentación son: Histoplasmosis cerebral, histoplasmosis mediastinal, fibrosis mediastinal, pericarditis. (1-10)

El diagnóstico se basa en los cultivos de líquidos y/o tejidos corporales. La positividad en el esputo es de 10-15%; la broncoscopia tiene sensibilidad 90% y el mielocultivo en 50%. La titulación serológica de 1:8 es considerada positiva y mayores de 1:32 es frecuentemente sugestiva. (4,11)

Los hallazgos laboratoriales sugestivos de histoplasmosis diseminada incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia, y elevación de las enzimas hepáticas y bilirrubinas, lactato deshidrogenasa, y elevación de la ferritina. (1,4)

Actualmente el incremento en la población infectada con HIV ha planteado nuevos desafíos en el diagnóstico de enfermedades oportunistas y su manejo en donde la

histoplasmosis juega un papel importante, ya que se ha encontrado en estudios poblacionales que en varias comunidades de Honduras especialmente en Francisco Morazán, hay positividad a la prueba de histoplasmina hasta en 54% de la población con un promedio de 49%(12). Del total de la población HIV/SIDA manejada dentro de la estadística nacional del periodo de 1985 a julio del presente año el total asciende a 19,245 casos de los cuales 15,009 casos son casos de SIDA con manifestaciones clínicas evidentes; solo se ha reportado en la población HIV/SIDA la presencia de histoplasmosis en 0.4% acumulado desde 1985 hasta julio del presente año.

Ha partir de esta situación y a la falta de estudios epidemiológicos que nos hablen de la frecuencia de la histoplasmosis y los métodos más eficaces para el diagnóstico, en los pacientes ingresados con HIV/SIDA en nuestro medio; se decide realizar el presente estudio que pretende establecer la frecuencia de histoplasmosis diseminada en estos pacientes y los métodos más eficaces para el diagnóstico de la misma.

Materiales y métodos

La población en estudio fueron todos los pacientes ingresados en los Hospitales Instituto Nacional del Tórax y Hospital Escuela en el periodo de septiembre 2002 al 31 de agosto 2003, se seleccionaron aquellos que inicialmente se les diagnóstico de base HIV/SIDA y se les encontraba hepatomegalia y/o esplenomegalia, y sintomatología pulmonar al ingreso y que autorizaron entrar en el estudio.

Los pacientes que cumplieron estos criterios se le aplicaron métodos laboratoriales para evidenciar la presencia de histoplasmosis como ser: cultivos, estudios patológicos y tinciones especiales para hongos, bacterias y micobacterias a: medula ósea, sangre periférica, líquidos corporales (secreciones bronquiales, líquido cefalo- ráquideo) o secreciones anormales (pus).

Los cultivos se realizaron en medios de agar sangre para bacterias y levaduras

en sangre periférica por dos semanas, sauboron para hongos por lapso de tiempo de un mes de cultivo, medio de Lowestein Giemsa para micobacterias por 2 meses en medula ósea, secreciones bronquiales a una temperatura de 37 grados centígrados antes de ser informados.

Se obtuvieron 35 casos que reunían los criterios de inclusión se excluyeron los casos en los que no se obtuvo su autorización. El análisis estadístico se realizó con la base de datos SPSS para programa de Windows 9.0.0 versión Standard.

Resultados

Para el análisis, de la frecuencia de histoplasmosis diseminada y la presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia se estudiaron 35 pacientes con edades comprendidas entre los 20 y 65 años, encontrando edad promedio de 36.6 +/- 1.63 años; sexo femenino (n =14) representaba 40% y masculinos (n =21) un 60% de los casos, ingresaron al hospitales del Instituto Nacional del Tórax 27 pacientes (77.1%) y 8 pacientes al Hospital Escuela (22.9%) fueron agrupados de acuerdo con el tiempo de diagnóstico HIV en periodos: menor a un año 16 pacientes que representa 45.7%, de 1-3 años 15 pacientes (42.1%), 4-6 años 1 paciente (2.9%) y mas de 6 años 3 de los pacientes (8.6%), provenientes de varias áreas predominantemente del área urbana de Francisco Morazán principalmente la ciudad de Comayagüela. La fiebre se presentó en 88.6% de los pacientes; y los hallazgos radiológicos del tórax que más frecuentemente se encontraron fueron: infiltrado intersticial: 80%, cavernas: 5.7%, derrame pleural: 5.7%, neumotórax: 2.9%; y 5.7% sin alteraciones en los rayos x. (cuadro 1)

De los 35 paciente, 20 de ellos tenían terapia antirretroviral con AZT y 3TC lo que representa el 51.4%, 2 casos tuvo que ser modificada (5.7%) por intolerancia. Los 13 pacientes restantes no tenían terapia antirretroviral debido a que no reunían criterios de adherencia (42.9%). Durante el

examen físico se encontró hepatomegalia en un 94.3% y esplenomegalia 34.3% y hallazgos pulmonares clínicos descritos como estertores pulmonares en 77.1%. El conteo de CD 4 fue de 109.52 +/- 16.17.

Cuadro 1

Datos epidemiológicos y clínicos del paciente con HIV/SIDA con hepatomegalia y/o esplenomegalia

factor	N=35	%
Diagnóstico HIV		
< 1 año	16	45.7
1-3 años	15	42.8
4-6 años	1	2.9
>6 años	3	8.6
Sexo		
Masculino	21	60
Femenino	14	40
Procedencia		
rural	9	25.71
urbana	26	74.2
Clínica		
Esplenomegalia		
Presente	12	34.3
Ausente	23	65.7
Hepatomegalia		
presente	33	94.3
ausente	2	5.7
Ultrasonido		
Hepatomegalia		
presente	20	57.1
ausente	15	42.9
Esplenomegalia		
presente	12	34.3
ausente	23	65.7
Estertores		
presentes	27	77.1
ausente	8	22.9
Radiología de tórax		
Infiltrado intersticial	28	80
Derrame pleural	2	5.7
cavernas	2	5.7
nódulos	0	0
neumotórax	1	2.9
ensanchamiento	0	0
Sin hallazgo de RX	2	5.7

Los datos fueron obtenidos del expediente clínico, la descripción radiológica fue informada por el Departamento de Radiología en los casos de INT, en el Hospital Escuela por Médicos Residentes de Medicina Interna

Los hallazgos laboratoriales más frecuentemente observados en los pacientes con hepatomegalia y/o esplenomegalia al momento del ingreso fue la anemia predominando en 23 pacientes (65%) se clasificó en la mayoría de los casos en moderada a severa, la trombocitopenia solo se presentó en 9 de los casos (25.7%), las alteraciones de las transaminasas fueron elevación de TGO (6 casos) 17.1% y elevación TGP (2 de los casos) 5.7%, en los casos que se realizó LDH fueron 8 (22.8%) y se encontró alterada en todos ellos. La fosfatasa alcalina se realizó en 5 de los casos encontrándose alterada en todos ellos (14.3%) de la muestra. (Cuadro 2).

Dentro de los valores laboratoriales se obtuvo el hematocrito con una media de 29.11 +/- 1.70, hemoglobina 8.96 +/- 0.4875, leucocitos de 4512.42 +/- 585.96, linfocitos 957.57 +/- 145.82, MID (eosinofilos, basofilos) 328.63 +/- 69.29, plaquetas 226741.93 +/- 24177.47, TGO 91.03 +/- 18.74, TGP 50.64 +/- 14.35, LDH 844.00 +/- 183.92, fosfatasa alcalina 848.16 +/- 316.03.

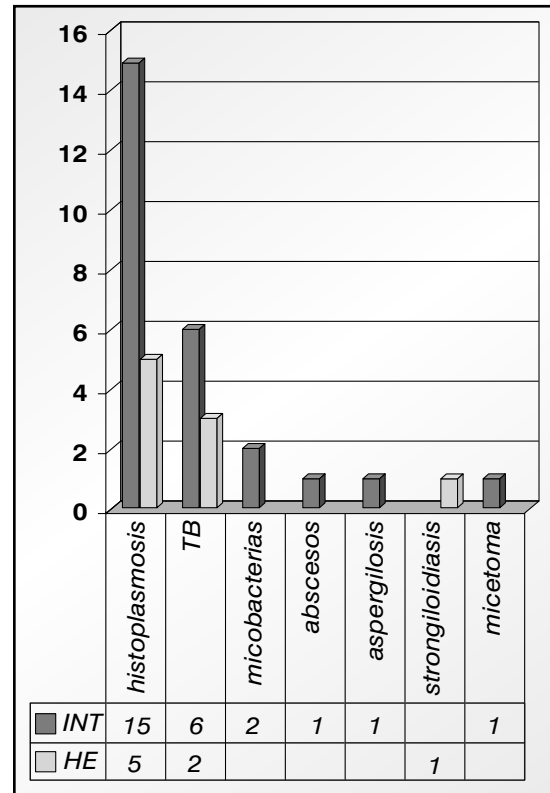
El diagnóstico de egreso de los pacientes ingresados en el Hospital del Instituto Nacional del Tórax fueron: Histoplasmosis en 15 de casos representado (42.8%), 5 casos en el Hospital Escuela representando (14.2%).(Grafico 1).

Para llegar al diagnóstico final en los casos con hepatomegalia y/o esplenomegalia se observó que los cultivos de sangre periférica, médula ósea, lavado bronquial, líquido cefalorraquídeo y biopsia de tejidos cultivados fueron positivos por hongos en 48.6% siendo el mielocultivo positivo en 13 casos lo que representa 35.1%, por la descripción anatómo patológica solo fue positiva en 10.8% de los casos; el buffycoat fue positivo en 7 casos (20%).

En dos casos se corroboró la presencia de otras enfermedades oportunistas lográndose aislar por cultivo de líquido cefalorraquídeo histoplasma cerebral y criptococis, y en el lavado bronquial tuberculosis e histoplasmosis.

Grafico 1

Diagnósticos al egreso de los pacientes con hepatomegalia y/o esplenomegalia que fueron ingresados en Hospital Escuela e INT



Histopl: histoplasmosis, TB: tuberculosis, aspergi: aspergilosis
 Micoba: micobacterias atípicas, absces: absceso hepático,
 strongil: strongiloidiasis, miceto: micetoma.

En dos de los casos (8.1%) se consideró la respuesta al tratamiento como prueba terapéutica positiva, con buena respuesta clínica.

De los 35 pacientes hasta el 31 de agosto se encontraban ingresados todavía 2 casos (5.7%), 4 casos fallecieron (11.4%), 1 se fugó (2.9%), 1 como alta exigida (2.9%).

Se observó que todos los pacientes en los cuales se aisló Histoplasma capsulatum tenían un conteo de CD4 menor de 200 células, y las personas que fallecieron su conteo era inferior a 50 células de CD4. (Cuadro 3)

Cuadro 3
Método de diagnósticos realizados en los pacientes con hepatomegalia y/o esplenomegalia

	Hongos		Micobacterias		Bacterias	
		%		%		%
Lavado bronquial	3	8.1	5	13.5	0	0
Hemocultivos	1	2.7			2	5.4
Mielocultivos	13	35.1	2	5.4		
Biopsia	4	10.8			1	2.7
Respuesta al TX	2	5.7	2	5.4		
LCR	1	2.7				
Bufycoat	7	20				
Total	31	85	9	24.3	3	8.1

En varios casos donde se aisló *Histoplasma capsulatum* se habían obtenido diferentes muestras de líquidos corporales y/o tejidos de un mismo paciente y fueron cultivadas, el buffycoat fue positivo en 20% de los casos de ambos hospitales.

Discusión

En este estudio observamos que la frecuencia de histoplasmosis diseminada en pacientes con hepatomegalia y/o esplenomegalia ingresados en los centros hospitalarios de: Instituto Nacional del Tórax y el Hospital Escuela fue de 57%, siendo este un hallazgo clínico frecuente a demás de hallazgos pulmonares y la presencia de fiebre que es alta al compararla con estudios previos realizados en nuestro medio que reportaban hasta 25% esto puede deberse a la alta sospecha clínica al iniciar el estudio y al aumento de la población con HIV/SIDA provenientes de áreas endémicas. (12)

Aunque existe otras patologías que se deben sospechar como la tuberculosis diseminada, la mayoría de los casos de histoplasmosis diseminada tenían un conteo de CD4 menor de 200 células, y un hemograma donde observamos que todos los casos presentaron leucopenia leve a severa, linfopenia menor de 1000 células, lo que se relaciona con disminución de la respuesta inmunitaria que son factores de riesgo para la histoplasmosis diseminada reportado en la literatura mundial. (1- 4)

Todos los casos presentaban anemia de moderada a severa, llama la atención que los valores de hemoglobina no se relacionan

con los valores del hematocrito esto puede ser por falsa lectura en el sistema. La anemia observada puede deberse a la infiltración de la médula ósea secundaria a las infecciones oportunistas, y/o al virus de HIV/SIDA. (2-5)

Nos llama la atención la escasa solicitud de lactato deshidrogenasa como marcador indirecto de la presencia de histoplasmosis (1, 4) esto es debido a factores tales como la falta de reactivo para las pruebas, o el desconocimiento del personal de salud.

Se realizó con mayor frecuencia el diagnóstico de histoplasmosis diseminada en el Instituto Nacional del Tórax, y esto puede deberse al protocolo de estudio de los pacientes con HIV/SIDA con hepatomegalia y/o esplenomegalia en el INT en el que realizan mielocultivos de rutina.

En un caso se reportó el aislamiento de *Histoplasma capsulatum* en líquido cefalorraquídeo lo que es una manifestación de diseminación y ocurre como una complicación aislada. (13)

La mortalidad observada en el estudio presente fue 11.4% lo que es comparable con estudios previos publicados (12).

Todos los casos que fallecieron tenían un conteo menor de 50 células CD4, y uno de los casos se diagnóstico post mortem durante la autopsia, esto puede deberse a que al iniciar la terapia antirretroviral se encontraban en una etapa avanzada de su inmunosupresión; con conteos menores de 250 células que es el criterio para inicio de terapia antirretroviral en Honduras. En el caso post mortem no se sospecho clínicamente el diagnóstico de histoplasmosis diseminada. El 70% de los casos respondieron favorablemente a la terapia antifúngica a base de anfotericina B a dosis de 0.5-0.7 mg/kg./día hasta dosis acumulada de 35 mg/kg. y luego con profilaxis secundaria de por vida, no se utilizó Itraconazol ya que no se contaba con la terapia a nivel institucional, y en pacientes con HIV/SIDA el tratamiento de elección es con anfotericina B. (2)

En nuestro medio ante la evidencia clínica de paciente con HIV/SIDA y la presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia, hallazgos pulmonares, y fiebre debe sospecharse la posibilidad de histoplasmosis. Los cultivos de líquidos corporales y principalmente el mielocultivo tiene alta positividad en nuestro medio lo que hace necesario introducirlo dentro de los estudios de rutina, así como la realización de Buffycoat ya que es un estudio barato técnicamente fácil de realizar que muy pocas veces se solicita por la falta de conocimiento de la utilidad para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada. La respuesta al tratamiento con anfotericina b fué comparable a la que se reporta en la literatura internacional.

La atención integral de los pacientes HIV/SIDA nos debe obligar a estar a la vanguardia de los métodos de diagnóstico de las enfermedades oportunista para mejorar su calidad y tiempo de vida.

Cuadro 2
Hallazgo laboratoriales en los pacientes con HIV/SIDA con hepatomegalia y/o esplenomegalia.

	número	Porcentaje
Hematocrito		
<15	3	8.6
16-20	6	17.1
21-25	10	28.6
26-30	7	20.0
31-35	5	14.3
>35	1	2.9
NO LO REALIZARON	8	22.9
hemoglobina		
<5	1	2.9
6-10	7	20.0
11-15	24	68.6
>16	2	5.7
NO LO REALIZARON	1	2.9
leucocitos		
<1000	1	2.9
1001-3000	12	34.3
3001-6000	16	45.7
6001-9000	3	8.6
9001-12000	1	2.9
>12001	1	2.9
NO LO REALIZARON	1	2.9
Linfocitos		
<500	8	22.9
501-1000	12	34.3
1001-1500	8	22.9
1501-2000	2	5.7
2001-2500	1	2.9
>2501	3	8.6
NO SE REALIZO	1	2.9
Plaquetas		
<50000	1	2.9
50001-100000	3	8.6
100001-150000	6	17.1
150001-200000	7	20.0
200001-250000	3	8.6
250001-300000	5	14.3
300001-350000	2	5.7
350001-400000	1	2.9
>400001	6	17.1
NO LO REALIZARON	1	2.9
TGO		
35-100	21	60.0
101-200	2	5.7
201-300	2	5.7

301-400	4	11.4
NO SE REALIZO	6	17.1
TGP		
35-100	20	57.1
101-200	3	8.6
201-300	1	2.9
301-400	1	2.9
401-500	1	2.9
NO SE REALIZO	9	25.7
LDH		
409-501	2	5.9
596-691	3	8.8
>692	3	8.8
NO REALIZARON	26	76.5
Fosfatasa alcalina		
<100	3	8.6
100-400	2	5.7
401-700	1	2.9
701-1000	2	5.7
>1001	2	5.7
NO REALIZARON	25	71.4

Los resultados fueron obtenidos de los laboratorios clínicos de los Hospitales involucrados. Los estudio de fosfatasa alcalina y LDH no se realizaron por falta de reactivo.

Bibliografía

1. Wheat J., Kauffmann C. "Histoplasmosis." *Infectious Disease Clinic of North American*. 2003; 17: 1-26
2. Wheat J., Sarosi G., McKinsey D., Hamill R., Bradsher R., Jhonson P., et al "Practice guidelines for the management of patients whit Histoplasmosis" *Clinic Infectious Diseases*." 2000; 30:668-95
3. Jhonson P., Khardori N., Najjar A., Butt F., Mansell P., sarosi G.," Progressive disseminated Histoplasmosis in patients whit acquire inmunodeficiency syndrome". *The American Journal of Medicine*. 1988; 85: 152-163
4. Wheat J., Slama T., Norton J., Kholer R., Eitzen H., French M., et al. " Risk factor for disseminated or fatal histoplasmosis" *Annals of internal Medicine*. 1982; 96: 159-163
5. Deepe G. "Histoplasma capsulatum" *Mandell, Douglas and Bennetts Principles and Practice of infectious diseases*. 5 edition editorial Churchill Livingstone. 2000: 2719-2733
6. Wheat L. "Systemic fungal infections: diagnosis and treatment I Histoplasmosis" *Infectious diseases clinic North American*. 1988; 4: 841-859: 4
7. Goldman M., Jhonson P., Sarosi G. "Fungal pneumonias. The endemic mycoses" *Clinic Chest Medicine* 1999; 20: 507-519
8. Picardi J., Kauffman C., Schwarz J, Holmes J., Phair J., Fowler J. "Pericarditis caused by histoplasma capsulatum" *American Journal Cardiology*. 1976; 37: 82-88
9. Loyd J., Tillman B., Atkinson J., Des prez R., "mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis . *Medice Baltimore* 1988; 67: 295-230
10. Maticen D., Grillo H. "clinical manifestations of mediastinal fibrosis and histoplasmosis" *annual thoracic surgery* 1992; 54: 1053-1058
11. Wheat L., Kobler R., Tewari R. "Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of histoplasma capsulatum antigen in serum And urine specimen. *New England journal of medice*. 1986; 314: 83-88
12. flores L., López-Lutz E., "Comportamiento clínico y epidemiológico de infecciones oportunistas por hongos en pacientes de Instituto Nacional del tórax y Hospital Escuela infectados con HIV" *Revista del post Grado UNAH* 1999; 4: 224-231
13. Wheat L., Kholer R., Tewari R., Garter M., French M., "significance of histoplasmosis antigen in the cerebrospinal fluid of patients whit meningitis" *Archive internal Medicine* 1989 ; 149 : 302-304