

---

# Histoplasmosis diseminada y VIH: Correlación clínico-diagnóstica de cinco casos. Revisión bibliográfica.

## Disseminated Histoplasmosis and VIH: Diagnostic-Clinical Correlation of five cases. Bibliographic.

Héctor Chiang Wong \*  
Christian Diez Pingel \*\*

---

### RESUMEN

Reportamos los casos de cinco pacientes (VIH positivo), quienes ingresaron al hospital de Infectología “Dr. José Rodríguez Maridueña” de Guayaquil. La histoplasmosis diseminada ocurre usualmente en personas con conteos de linfocitos T CD4:  $<150/\text{mm}^3$ ; su presentación clínica habitual asociada a pacientes con VIH es la de una enfermedad multiorgánica con síntomas constitucionales. La correlación clínica-epidemiológica del paciente constituye un factor preponderante en la toma inicial de decisiones ante un posible cuadro de histoplasmosis diseminada; la necesidad de encontrar un método de diagnóstico rápido y eficaz llega a ser imperativo, debido al dramático incremento en la incidencia de infecciones micóticas en pacientes VIH.

**Palabras clave:** Histoplasma capsulatum. Histoplasmosis diseminada.

### SUMMARY

This is a report of five cases (HIV positive), admitted to the Hospital of Infectious Diseases “Dr. José Rodríguez Maridueña” in Guayaquil. Disseminated Histoplasmosis usually occurs in people with a lymphocytes counting  $<150/\text{mm}^3$ ; its usual clinical presentation associated to patients with HIV is that of a multiorganic illness with constitutional symptoms. Clinical-epidemiologic correlation of a patient is a predominant factor in the initial decision making facing a possible medical profile of Disseminated Histoplasmosis. It is imperative to find a fast and effective diagnosis method because of the dramatic increase in the incidence of mycotic infections in HIV patients.

**Key words:** Histoplasma Capsulatum. Disseminated histoplasmosis.

---

### Introducción

La histoplasmosis fue descrita en 1905 por primera vez en Panamá por Darling, mientras indagaba en casas de Kala-Azar, observó al histoplasma capsulatum y lo consideró un protozooario; años después fue el investigador De Rocha Lima en 1913 quien aclaró que el Histoplasma era un hongo y no un protozooario<sup>16</sup>.

El histoplasma capsulatum se lo ha aislado de suelos húmedos con abundante materia orgánica y

PH ácido; sobre todo si están enriquecidos con excremento de aves o murciélagos. La enfermedad se adquiere por la inhalación de las esporas del agente causal<sup>2, 15, 20, 24</sup>. La histoplasmosis diseminada ocurre usualmente en personas con conteos de linfocitos T CD4:  $<150/\text{mm}^3$ ; y su presentación clínica habitual es la de una enfermedad multiorgánica con síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, fatiga; afectación sistémica: médula ósea, pulmonar ( $>50\%$  casos); tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, cutánea, shock séptico

---

\* Médico Residente Medicina Interna hospital “Luis Vernaza”

\*\* Médico Residente, hospital “San Miguel de Bolívar”

(<10% cada una)<sup>1,4</sup>. Los métodos de diagnóstico se sintetizan en:

- Detección de anticuerpos para histoplasmosis (inmunodifusión, fijación de complemento, ELISA). La sensibilidad del método de inmunodifusión varía del 70 al 85%; mientras el método de fijación de complemento tiene un rango de sensibilidad de 70 al 90%<sup>1,4,9</sup>.
- Observación microscópica: en extensiones, frotis, o biopsias teñidas con tinciones especiales para hongos. La sensibilidad es menor al 50%<sup>1,4,9</sup>.
- Cultivos en sangre, secreciones respiratorias, médula ósea o lesiones cutáneas localizadas, se puede aislar el *histoplasma capsulatum* en >85% de los casos<sup>1,4,9</sup>.
- Detección del antígeno polisacárido de la histoplasmosis (radioinmunoanálisis o ELISA). Este es un método rápido y útil en terapia de monitorización. La sensibilidad es >90%<sup>7,9</sup>.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

### Caso clínico No. 1

- Edad: 34 años. Sexo: masculino
- MOTIVO CONSULTA: Fiebre, máculo pápulas, pérdida de peso, tos seca.
- EVOLUCIÓN: Cuadro clínico de 1 mes de evolución, previo al ingreso que presenta como manifestación inicial: máculo - pápulas violáceas con necrosis central, no pruriginosas, que se iniciaron súbitamente en tronco y luego se diseminaron a cara y extremidades; además fiebre (39.5 grados centígrados) intermitente, de horario variable y precedido de escalofríos; pérdida de peso y tos seca. AP epidemiológico: contacto con aves (+), familiar con tuberculosis (-). Diagnóstico reciente de VIH, figura 1.
- CD4: 8/ mm<sup>3</sup>
- BIOQUÍMICA SANGUÍNEA: Hg: 9.7 g/dl, Hto.: 30.4%, plaquetas: 78.000.
- Creatinina: 0.92, GOT: 231; GOP: 92.
- BAAR (3): negativos
- ESCARIFICACIÓN DE LESIONES: levaduras compatibles con histoplasmosis.

- INMUNODIFUSIÓN: histoplasmosis (positivo)
- HEMOCULTIVO: *histoplasma capsulatum*
- INFORME ANATOMOPATOLÓGICO RESULTADO: en dermis media: vasos dilatados con infiltrados inflamatorios linfocitarios; esporas ovaladas dentro y fuera de los histiocitos con impresión diagnóstica de histoplasmosis.

Figura 1



CASO CLÍNICO 1: maculo pápulas con necrosis central diseminada en todo el cuerpo.

Fuente: Autor. (Foto tomada en el hospital de Infectología: 15/11/2005)

### Caso clínico No. 2

- Edad: 24 años Sexo: masculino
- MOTIVO CONSULTA: fiebre, lesiones acneiformes de color café oscuro, pérdida de peso, tos seca, candidiasis orofaríngea.
- EVOLUCIÓN: Cuadro clínico 2 meses de evolución previo al ingreso que comienza con lesiones acneiformes de color café oscuro o marrón, no pruriginosas con distribución centrífuga; adjunto al mismo fiebre de 39 grados centígrados vespertina, con variaciones de temperatura superiores a 1 grado durante el día; tos seca, pérdida de peso, candidiasis oro-faríngea. AP epidemiológico: contacto con aves (+). Diagnóstico reciente de VIH, figura 2.
- BAAR (2): Negativo.
- CULTIVO ESPUTO: *klebsiella pneumoniae*.

- ECO ABDOMINAL: hígado graso moderado, esplenomegalia moderada.
- ESCARIFICACIÓN DE LESIONES: Levaduras compatibles con histoplasmosis.
- INMUNODIFUSIÓN: histoplasmosis (negativa)
- HEMOCULTIVO: histoplasmosis capsulatum

**Figura 2**



CASO CLÍNICO 2: lesiones acneiformes de color café oscuro o marrón diseminada en todo el cuerpo.

**Fuente:** Autor (foto tomada en el hospital de Infectología: 2/01/06)

### Caso clínico No. 3

- Edad: 19 años. Sexo: masculino
- MOTIVO CONSULTA: alza térmica, lesión ulcerosa en región superciliar derecha, pápulas en cara.
- EVOLUCIÓN: Cuadro clínico 3 meses de evolución previo al ingreso que se inicia con alza térmica no cuantificable, intermitente y de horario variable. 2 semanas antes de su admisión hospitalaria: lesión ulcerosa en región superciliar derecha; más pápulas con necrosis central, no pruriginosas, localizadas en cara, no teniendo diseminación. AP. epidemiológico: contacto con aves (negativo). Diagnosticado de VIH hace 3 meses, figura 3.
- BAAR (2): Negativo.
- ESCARIFICACIÓN DE LESIONES: Levaduras compatibles con histoplasmosis.
- INMUNODIFUSIÓN: histoplasmosis (negativa)
- HEMOCULTIVO: histoplasma capsulatum

**Figura 3**



CASO CLÍNICO 3: lesión ulcerosa en región superciliar derecha, pápulas de necrosis central en cara.

**Fuente:** Autor (foto tomada en hospital de Infectología 20/08/06)

### CASO CLINICO No. 4

- Edad: 41 años. Sexo: masculino
- MOTIVO CONSULTA: alza térmica, tos productiva, neo-formación ulcerosa en orificio nasal izquierdo.
- EVOLUCIÓN: cuadro clínico 6 meses de evolución previa al ingreso que se inicia con alza térmica no cuantificable, vespertina, cuya temperatura llega a ser normal al menos una vez al día; se acompaña de tos productiva amarillo-verdosa. 3 semanas antes de su admisión hospitalaria presenta neo-formación que ocluye el orificio nasal izquierdo; ésta al disgregarse produce sangrado. AP. epidemiológico: familiar con tuberculosis (positivo). Diagnosticado de VIH hace 2 años, figura 4.
- INMUNODIFUSIÓN: histoplasmosis: positivo.
- CD4: 23
- BAAR (3): +++
- CULTIVO ESPUTO: klebsiella pneumoniae
- INMUNODIFUSIÓN: histoplasmosis: positiva.
- HEMOCULTIVO: negativo
- ESCARIFICACIÓN DE LESIÓN ULCEROSA: No se observan formas levaduriformes compatibles con histoplasmosis.

- CULTIVO PARA ÚLCERA NASAL: sin crecimiento.
- BIOPSIA: proceso inflamatorio granulomatoso crónico

**Figura 4**



CASO CLÍNICO 4: neo-formación ulcerosa en orificio nasal izquierdo

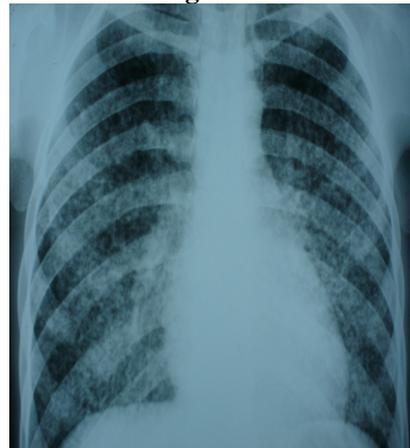
**Fuente:** Autor (fotos tomadas en hospital de Infectología 5/01/06)

#### Caso clínico No. 5

- Edad: 17 años. Sexo: masculino
- MOTIVO INGRESO: disnea, edema extremidades inferiores, fiebre. Saturación Oxígeno: 74%.
- EVOLUCIÓN: cuadro clínico de 2 meses de evolución previo al ingreso, que se inicia con fiebre (40 grados), en horario variable, intermitente, sin variaciones superiores a un grado, durante el día. 48 horas previas a su admisión hospitalaria: edema blando y vespertino en extremidades inferiores, disnea de mínimos esfuerzos, de inicio progresivo. Saturación O<sub>2</sub>: 74% AP.epidemiológico: manejo de insecticidas, contacto con aves (+). VIH de diagnóstico reciente

- EXAMEN LABORATORIO WBC: 1400; Hb: 4.5, PLT: 6000, TTP: 42"/34"; TP 15",13"
- ESTÁNDAR DE TORAX: infiltrado intersticial bilateral, figura 5.
- ECOGRAFÍA ABDOMINAL: adenopatías retroperitoneales, figura 5.
- INMUNODIFUSIÓN: histoplasma negativo
- BAAR (3): negativo
- Aspirado medular: médula ósea hipocelular, serie mieloide disminuida; serie linfocítica normal; serie megacariocítica normal; serie eritroide hiperplásica; presencia de esporas de hongos diseminados compatibles con histoplasma capsulatum, no malignidad no nidos metastásicos.

**Figura 5**



CASO CLÍNICO 5: Estándar de tórax: infiltrado intersticial bilateral

ECO ABDOMINAL: adenopatías retroperitoneales.

**Fuente:** Autor; foto tomada hospital de Infectología 21/8/06)

## Discusión

Los casos 1, 2, y 3 nos notifican pacientes VIH positivos, con síntomas generales como alza térmica prolongada, pérdida de peso, y fatiga; sumado a lesiones cutáneas con presentación clínica diferente.

La evaluación cronológica de la fiebre posee interés en el diagnóstico diferencial. La fiebre prolongada es aquella que dentro del espectro clínico persiste durante más de 2-3 semanas; y si cuya causa no se llega a filiar tras cumplir el protocolo/algorithmo de estudio, la encasillaríamos como fiebre de origen desconocido (FOD)<sup>10,11</sup>.

El estudio seriado de baciloscopías de esputo al igual que los métodos de diagnóstico para las micosis, debe estar en el primer nivel de estudio de pacientes VIH con fiebre de origen desconocido. La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en países de bajos ingresos como Ecuador; el VIH aumenta la susceptibilidad de tuberculosis aguda por infección primaria, activación de infección latente, y la re-infección con nuevas cepas del bacilo tuberculoso<sup>14</sup>. Las características clínicas de las lesiones cutáneas, y los antecedentes epidemiológicos de los pacientes, sirvieron de orientación para la presunción diagnóstica inicial. Las manifestaciones cutáneas en la histoplasmosis diseminada son tan variables: desde lesiones acneiformes, vegetaciones tipo pápulas con necrosis central, nódulos, foliculitis, pústulas, ulceraciones, hasta perforación del tabique nasal o de la cavidad oral<sup>17, 19, 21</sup>. El diagnóstico clínico complementado con el cultivo o el estudio histopatológico diversifica estas lesiones con: molusco contagioso, sarcoma de Kaposi, criptococosis cutánea<sup>18</sup>. La escarificación de las lesiones con tinciones para hongos permitió un diagnóstico rápido al encontrar en los tres casos iniciales: levaduras compatibles con histoplasmosis; la desventajas pasan por su baja sensibilidad. (<50%)<sup>1, 4, 7</sup>. La detección de anticuerpos para histoplasma por el método de inmunodifusión se reportó positiva en el caso 1, y negativa en los casos 2 y 3. La sensibilidad de este método varía del 70 al 85% en histoplasmosis diseminada<sup>2, 5, 9,15</sup>. Sus desventajas radican en los falsos positivos y falsos negativos (40% de los casos) sumado a la tardanza de los resultados para la toma de resoluciones<sup>2, 5, 15</sup>. Los pacientes falsos negativos (casos 2 y 3), comparecen en

pacientes muy inmunocompetentes, o pacientes en las cuales sus anticuerpos están en desarrollo equivalente a 4-6 semanas postinfección<sup>9</sup>. El aislamiento del hongo a partir del hemocultivo se reportó positiva en tres casos; los cultivos en sangre, secreciones respiratorias o médula ósea de *H.capsulatum* son positivas en >85% de los casos, pero es un proceso extremadamente lento, en pacientes fase SIDA pueden estar disponibles en dos semanas, en otros puede demorar de cuatro hasta seis semanas para crecer<sup>2, 5, 9, 15,23</sup>. Este método constituye el Gold Standard, lamentablemente no es práctico en casos de enfermedad severa<sup>9</sup>. El hemocultivo en los casos 2 y 3 desenmascaró los falsos negativos obtenidos por inmunodifusión. El estudio histopatológico corroboró el diagnóstico en el caso 1. La afectación medular del histoplasma justifica la trombocitopenia presentada por éste al igual que la respuesta esplénica<sup>12, 25</sup>.

El caso 4, fue admitido por una neo-formación que obstruía uno de los orificios nasales, la cual producía sangrado al disgregarse; lo interesante del caso es que el paciente ingresa a la unidad hospitalaria con una inmunodifusión positiva para histoplasmosis. La escarificación no reportó levaduras compatibles con histoplasma; el cultivo no reportó crecimiento; y la biopsia de la lesión ulcerosa lo determinó como un proceso granulomatoso crónico. El antecedente epidemiológico sumado a una clínica de sintomático respiratorio proporcionó el diagnóstico de tuberculosis pulmonar; lo cual luego fue avalado por las tres baciloscopías de esputo positivas.

La inmunodifusión para histoplasmosis del caso 4 fue considerada un falso positivo; la cual puede manifestarse en casos de reactividad cruzada histoplasma-like antígeno con otras micosis como blastomicosis, criptococosis, paracoccidiodomicosis, aspergilosis; así como recordar que la serología permanece por arriba de los cinco años positiva después de un tratamiento antimicótico<sup>9</sup>. La impresión presuntiva inicial de histoplasmosis nasal fue excluida en este paciente. El diagnóstico diferencial implica enfermedades granulomatosas nasales como: tuberculosis (al cual se le atribuyó la lesión), leishmaniasis tegumentaria, lepra, paracoccidiodomicosis; así como enfermedades granulomatosas con destrucción nasal extensiva:

granulomatosis Wegener, linfoma nasal, linfoma no Hodgkin<sup>6</sup>.

El caso 5 fue ingresado en estado séptico, disneico, edema de extremidades inferiores, con pancitopenia en la bioquímica sanguínea. El patrón radiológico intersticial presentado por el paciente nos impulsa una diferenciación entre neumonía atípica, tuberculosis miliar, infección por pneumocystis jirovecii, micosis sistémicas y enfermedades ocupacionales<sup>3,9,10</sup>. La histoplasmosis pulmonar localizada se puede presentar en personas con conteos de T CD4: >300/mm<sup>3</sup><sup>4</sup>. La localización retroperitoneal de adenopatías por ecografía nos impele sospechas de: linfoma, metástasis de adenocarcinoma, tuberculosis, micosis sistémicas<sup>11</sup>. El caso de CESAR intimaba una rápida resolución subsiguiente a la agresividad del cuadro. La detección de anticuerpos en serología y el cultivo de hongos en sangre, no tenían utilidad práctica en este caso clínico, ya que obtendríamos resultados 4-6 semanas posteriores<sup>9, 13,17</sup>. El lavado bronco-alveolar por broncoscopia tiene una sensibilidad >85%, dependiendo de una toma de muestra óptima. El aspirado medular, método de diagnóstico rápido y con una sensibilidad >85%, nos determinó una médula ósea hipocelular con esporas de hongos compatible con histoplasmosis. No existe un patrón histopatológico medular asociado a VIH o a infección oportunista, la literatura médica menciona un síndrome hemofagocitario reactivo a infecciones virales pero definitivamente no es determinante<sup>12</sup>. El caso 5 fue diagnosticado como una histoplasmosis medular.

La detección por radioinmunoanálisis o ELISA del antígeno polisacárido del histoplasma en sangre (sensibilidad 85%) o en orina (sensibilidad 90%) constituye un método sensitivo para el diagnóstico rápido de histoplasmosis diseminada; pero no sensible para histoplasmosis pulmonar<sup>1,4,5,9</sup>; sus desventajas pasan por su poca disponibilidad y costo. Los métodos de diagnóstico molecular (Accuprobe, Nested-PCR, Semi-Nested PCR) y el desarrollo de nuevas técnicas para la detección de antígenos (anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes de *H. capsulatum*), han ido creciendo en importancia en el campo investigativo-experimental, debido a la facilidad

de su aplicación, eficiencia, sensibilidad y especificad<sup>9</sup>.

### Conclusión

\* La histoplasmosis diseminada se define por encontrar uno o más de los siguientes criterios: temperatura >39°C o >102°F; PA sistólica <90 mmHg; pO<sub>2</sub> <70torr; pérdida de Peso >5%; hemoglobina <10mg/d; Score Karnofsky <70; conteo de neutrófilos <1000cel/uL; plaquetas <100.000cel/uL; ALT >2.5 de lo normal; bilirrubina o creatinina >2 veces de lo normal; albúmina <3.5 g/dl; coagulopatía, o disfunción de otro órgano o meningitis confirmada<sup>1,4</sup>.

\* La correlación clínica-epidemiológica del paciente constituye un factor preponderante en la toma inicial de decisiones ante un posible cuadro de histoplasmosis diseminada; la necesidad de encontrar un método de diagnóstico rápido y eficaz llega a ser imperativo, debido al dramático incremento en la incidencia de infecciones por micosis en pacientes VIH.

### Referencias Bibliográficas

1. Barlett J: Medical Management of HIV infection. Edición 2004, Edit. John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore-USA, 324-325, 2004.
2. Benetucci J: Sida y Enfermedades Asociadas. 2da Edición, Edit. FUNDAI, Buenos Aires-Argentina, 310-313, 2001
3. Carrada T: Histoplasmosis diseminada en dos pacientes infectados con el VIH, Rev. Med. Interna México, México DF-México, 21: 84-89, 2005.
4. Constance B: Treating opportunistic infections among HIV- infected adults and adolescent: Recommendations from CDC, the National Institutes of health and HIV/Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America; Rev. Clinical Infectious Diseases, Boston-USA, 40(3), 161-162, 2005
5. Corti M., Negroni R.: Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: Análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes, Rev. Enfermedades Infecciosas Emergentes, CDC Atlanta-USA, 6(1): 8-15, 2004

6. Felipe F: Nasal Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Rev. The Journal of Laryngology and Otology. UK. 120: 67-69. 2006
7. Fernández C.: Histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con SIDA, Rev. Cubana Medicina Tropical, La Habana-Cuba, 48 (3): 163-166, 1996
8. Gonzáles M: Manual de Terapéutica 2004, 11ma Edición, Edit. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín-Colombia, 147-153, 2004.
9. Guimaraes A., Nosanchuk J.: Diagnósis Laboratorial da histoplasmoze, Rev. Brazilian Journal of Microbiology, Sao Paulo-Brasil, 37(1), Jan/Mar. 2006.
10. Kraytman M: El diagnóstico a través de la historia clínica. 1ra Edición, Edit. Ideosa, Madrid-España, 270-271, 1983.
11. Laso F: Diagnóstico Diferencial en Medicina Interna. 2da Edición, Edit. Elsevier, Madrid-España, 3, 71-73, 2005.
12. Martin I., De Kock E., Síndrome Hemofagocitario e Histoplasmosis Diseminada en pacientes febriles y citopénicos, con infección por VIH, Rev. Medicina Interna (Caracas), Caracas-Venezuela, 21(2): 123-130, 2005
13. Marquez K: Síndrome de presunta Histoplasmosis Ocular, Revista Facultad de Medicina, Caracas-Venezuela, 28(2): 187-190, 2005.
14. Ministerio Salud Pública del Ecuador: Manual de Normas para el control de Tuberculosis en Ecuador. Quito-Ecuador, 3, 58; 2005
15. Negroni R.: Micosis tropicales asociadas al SIDA, Rev. Enfermedades Infecciosas Emergentes, CDC- Atlanta-USA, 5(1): 27-40, 2003.
16. Rodríguez J.: Micología Médica. 1ra Edición, Guayaquil-Ecuador, 105-115, 1982.
17. Sepúlveda C: SIDA, 3ra Edición, Editorial Mediterráneo, Santiago-Chile, 270, 2002.
18. Soto T.: Histoplasmosis gástrica simulando una ulcera gástrica maligna. Rev. Gastroenterología Perú, Lima-Perú, 23(3): 221-224, 2003
19. Vélez H: Manual de VIH/SIDA y otras infecciones de transmisión sexual. Primera Edición, Edit. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín-Colombia, 70, 2005.
20. Vélez H: Fundamentos de Medicina- Neumología. Quinta Edición, Edit. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín-Colombia, 192-195, 427; 1998
21. Verma B.: Chronic disseminated cutaneous histoplasmosis in an immunocompetent individual – a case report. Rev. International Journal of Dermatology, Rochester-USA, 45(5): 573-576, 2006.
22. Washington University School of Medicine: El Manual Washington de Terapéutica Médica. 30ma Edición, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, Washington-USA, 339, 2001
23. Wheat L.: Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Rev. American Journal of Medicine, Arizona-USA, 78: 203-210, 1985.
24. Wheat L: Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. Rev. Mycoses, Berlín-Alemanaina 49: 274, 2006
25. Williams: Hematología. 6ta Edición, Edit. Marban, Madrid-España, 201, 2005.

**Dr. Héctor Chiang Wong**

**Teléfonos: (093)-04-2531991; 096090608**

**Correo electrónico: jhonjoy3@hotmail.com**

**Fecha de presentación: 1 de diciembre de 2006**

**Fecha de publicación: 31 de Agosto de 2007**

**Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL