

UNAM
Facultad de Medicina.
Especialidad en Infectología.

11219 y
2ej.

TITULO:

INFECCION POR HISTOPLASMA CAPSULATUM EN PACIENTES CON SIDA
Aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos en 34 casos.

AUTORES:

DRA MARTHA ROBLES ROMO*
DRA CARMEN VILLARREAL URENDA*
DR CARLOS CANO DOMINGUEZ*
DR GUILLERMO GOMEZ CAMPOS**
QBP ALEJANDRA RUIZ RODRIGUEZ***



SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

SECRETARIA DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Jorge Díaz Rodríguez

- *Responsables de la Clínica del VIH Hospital de Infectología
- **Adscrito al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.
- ***Adscrita al Laboratorio Clínico del Hospital de Infectología del Centro Médico la Raza.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

No HAS P. AG.

1, 2, 3, 4, 5

INTRODUCCION:

El *Histoplasma capsulatum*, es un hongo dimórfico de distribución mundial, sobre todo en aquellas regiones con un alto contenido de nitrógeno en su suelo, situación que se favorece con la presencia de guano producido por algunas especies de aves o bien de murciélagos. Esta localización a nivel del suelo, aunado a que la principal vía de entrada al huésped la constituyen las vías aéreas, explican el porque el viento esta considerado como el principal vector en la transmisión de esta micosis (1,2).

En general la infección por *H. capsulatum* es autolimitada, puesto que se ha observado que hasta en un 75% de huéspedes normales la infección cura en forma espontánea. Sin embargo, este hongo es capaz de ocasionar gran variedad de cuadros clínicos, que oscilan desde la enfermedad subclínica, hasta la forma fulminante del adulto. Situación esta última que por lo regular se asocia a algún padecimiento que inmunocompromete al paciente (1-4); como es el caso de los pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (5-9). Fenómeno que motivo al C.D.C de Atlanta Georgia a incluir a la histoplasmosis como enfermedad indicadora de SIDA desde 1985 (10).

La asociación de histoplasma y SIDA no es tan infrecuente, aún en aquellas regiones donde esta micosis no se considera endémica, puesto que basta que el paciente cuente con el antecedente de haber visitado o habitado en algún sitio donde la histoplasmosis es frecuente para explicar la reactivación del padecimiento. Esto, una vez que el huésped presenta deterioro de su aparato inmune, por lo que no es raro que se reporten casos en ciudades como New York, o aún en Europa Occidental, donde esta micosis es infrecuente (8,9,11).

En nuestro país, los casos de SIDA se incrementan cada vez más, y como contamos con regiones endémicas para la histoplasmosis, es de esperar con cierta frecuencia la asociación de ambos padecimientos. Debido a esto, consideramos conveniente dar a conocer la experiencia obtenida en la atención de pacientes con infección por *Histoplasma* y SIDA en el Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza del IMSS, mismo que se encuentra ubicado en la Ciudad de México, región que no se considera endémica para este tipo de micosis.

MATERIAL Y METODOS:

De los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza IMSS, en el periodo comprendido de enero de 1984 a marzo de 1991. Se seleccionaron aquellos en quienes se estableció el diagnóstico de infección por *Histoplasma capsulatum*.

Se registraron los siguientes datos: sexo, edad, factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH, el antecedente de haber habitado o visitado alguna de las regiones consideradas endémicas para la histoplasmosis, sea en nuestro país o en el extranjero. El tiempo de evolución y los datos clínicos sugestivos de la infección por el VIH, incluyendo las infecciones oportunistas y/o neoplasias previas a la histoplasmosis. Tiempo de evolución de la micosis y sus características clínicas al momento de su ingreso. Tratamiento específico instituido y respuesta al mismo. Tiempo de sobrevivencia en caso de defunción y hallazgos de autopsia cuando fue posible efectuar este estudio.

En cuanto a los resultados de laboratorio, al momento del diagnóstico se registraron las siguientes: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, transaminasas; tanto glutámico oxalacético (TGO) como glutámico pirúvico (TGP), Deshidrogenasa láctica (DHL) y fosfatasa alcalina (FA). La imagen obtenida en la teleradiografía de tórax y por último el sitio del cual se obtuvo el aislamiento o identificación del histoplasma, sea por cultivo o bien por estudio histológico.

RESULTADOS:

Se estableció el diagnóstico de infección por *Histoplasma* en 34 (2.6%) de 1,300 pacientes con SIDA; de estos, 32 (94%) correspondieron al sexo masculino y 2 (6%) al sexo femenino. El promedio de edad fue de 34.7 años (DS \pm 17.9), con un rango de 22 a 63 años. Como factor de riesgo para la adquisición del VIH se estableció el de la homo-bisexualidad masculina en 27 casos (80%), promiscuidad heterosexual en 5 (15%), y antecedente de transfusión en los 2 restantes (5%). En cuanto al lugar de origen, o bien los sitios que los pacientes habían visitado o en donde habían residido, es importante señalar que la mayoría provenía del interior de la República, sobresaliendo los Estados de Veracruz y Morelos (cuadro 1).

En 29 pacientes (85%), el tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas sugestivas de SIDA previo al desarrollo de la histoplasmosis fue de 10 meses (DS \pm 10), rango de 2 a 48 meses. Dentro de estas manifestaciones se encontraron las siguientes: pérdida de peso en 21 casos, diarrea en 18, fiebre en 14, tuberculosis en 6, neumonía por *P. carinii* en 5, Herpes zoster en 3, Sarcoma de Kaposi en 3, septicemia recurrente por gram positivos en 2, septicemia recurrente por *Salmonella* del grupo B en 1 y toxoplasmosis cerebral 1. En los otros 6 casos (15%), se consideró que la infección por *Histoplasma* fue la primera manifestación del SIDA.

El tiempo de evolución de la histoplasmosis al momento del ingreso, fue de 3.7 semanas (DS \pm 3), rango 1 a 12 semanas. Dentro de las manifestaciones clínicas propias de la histoplasmosis sobresalieron: la fiebre, la afección del aparato respiratorio manifestado por: tos, expectoración e insuficiencia respiratoria de grado variable. Asimismo compromiso a nivel hepático, dérmico y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (cuadro 2).

En 31 casos se estableció el diagnóstico de histoplasmosis por medio de cultivo y/o biopsia de especímenes de origen muy variado. De estos, los que mostraron mayor utilidad fueron el cultivo de aspirado de médula ósea y de sangre, seguidos del cultivo y/o examen histológico de ganglio linfático y de piel (cuadro 3). En los otros 3 casos, el diagnóstico se realizó al momento de la autopsia.

De los exámenes de laboratorio: en la BH fue frecuente el dato de anemia, puesto que 23 (68%) de los pacientes mostraron menos de 12g/ml de Hb, y el promedio de la cifra de Hb en los 34 casos fue de 10g (DS \pm 2.5), con un rango de 3 a 15g. La cifra promedio de neutrófilos fue de 3,640/mm³ (DS \pm 2,360), rango de 660 a 10,960. Sólo 5 pacientes mostraron menos de 1,500 neutrófilos/mm³. En lo que se refiere a los linfocitos, fue frecuente la linfopenia, puesto que 31 de los casos (91%) mostraron menos de 1,500 linfocitos/mm³, y la cifra promedio en los 32 casos fue de 827/mm³ (DS \pm 787), rango de 120 a 3,780. El promedio de las plaquetas fue de 123,760 (DS \pm 61,170), rango de 18,300 a 221,000. No obstante este promedio, en 12 casos (35%) la cifra de plaquetas estuvo por debajo de 100,000.

En lo que se refiere a las pruebas de funcionamiento hepático, los resultados obtenidos los consideramos de particular interés, puesto que en su mayoría los pacientes presentaban alteración en estos datos de laboratorio. Así tenemos que la TGO promedio fue de 2000U/ml (DS \pm 230, rango 20 a 754; 22 de 31 casos (71%), con niveles por arriba de 500U/ml. El promedio de la TGP fue de 61U/ml (DS \pm 50), rango 11 a 192; de esta enzima, sólo 16 de 31 pacientes (52%) mostraron cifras superiores a 50U/ml, (la cifra normal de cada una de las transaminasas es de 20U/ml). La DHL promedio en 30 casos fue de 1,375U/ml (DS \pm 1,310), rango 82 a 5,250; en 26 pacientes (87%) esta enzima se encontró elevada (normal 248U/ml). La FA promedio 340U/ml (DS \pm 371), rango 58 a 1,450; con incremento en 25 de 26 enfermos (96%), (normal 20U/ml).

Los hallazgos en la radiografía de tórax fueron muy variables. En 13 casos se observó una imagen de infiltrado micronodular; en 12 con patrón intersticial; en 5 infiltrado mixto: macro y micronodular; en los últimos 4 casos, la radiografía fue normal.

Con respecto a la terapéutica, se administró tratamiento específico a 17 pacientes, con buena respuesta en 11 (65%) (cuadro 4), siendo importante señalar que en los casos en que se administró Ketoconazol o Itraconazol, se trataba de pacientes con histoplasmosis confinada a ganglio linfático, es decir, sin evidencia de proceso sistémico. En los otros 17 pacientes, no se administró tratamiento ante la falta de precisión del diagnóstico en vida.

A la fecha, 5 pacientes se encuentran con vida; 4 abandonaron la consulta por lo que se ignora su estado actual. Finalmente, 23 han fallecido, 22 de estas defunciones atribuibles directamente a la micosis sistémica: 20 en el primer episodio y 2 por recaída, con una sobrevivida promedio de 8 semanas (DS \pm 7), rango 1 a 32. El otro paciente falleció por tromboembolia pulmonar masiva cuando se encontraba convalesciente del cuadro agudo de la histoplasmosis. De estos 23 casos, fue posible efectuar estudio de necropsia en 9, y en estos se observó el compromiso sistémico de la micosis, con afección en todos los casos de: pulmones, hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros órganos ajenos al sistema retículo-endotelial. Asimismo, fue infrecuente el encontrar otros agentes oportunistas, puesto que en solo dos casos se observó afección por Citomegalovirus.

DISCUSION:

La incidencia de histoplasmosis en pacientes con SIDA varía de acuerdo con el sitio de donde provienen los reportes: Mc Kinsey en Missouri menciona una incidencia del 30% (12); Wheat en Indiana 26.7% (13); Johnson en Houston 5% (14), y en Nueva York, Salzman la refiere de 2.1% (15). Porcentajes muy semejante al determinado en nuestra casuística, que fué de 2.4%. Dato nada despreciable si se toma en cuenta que el área metropolitana de la Ciudad de México no está considerada como zona endémica para este tipo de micosis. En relación al sexo y el promedio de edad de nuestros pacientes, los resultados obtenidos correlacionan con los datos mencionados en las series más grandes reportadas en la literatura (12-15). En cuanto al sitio de donde provenían nuestros pacientes, es importante recalcar el predominio de los lugares con suelo húmedo y clima cálido, como es el caso de los Estados de Veracruz y Morelos. Sin embargo, se acotan otros Estados de características muy diferentes, como son Guanajuato y Zacatecas donde predomina el suelo seco, pero que contienen gran cantidad de minas, sitios donde es común que habiten murcielagos, cuyo guano favorece el desarrollo del Histoplasma.

Fué frecuente en nuestra casuística que la histoplasmosis se desarrollara en pacientes afectados por el síndrome de desgaste o bien por otras infecciones oportunistas y/o neoplasias. En 5 (15%), la micosis fué la manifestación inicial del SIDA. Esta situación Wheat la reporta en 7% de 73 casos, y Johnson refiere que en el 59% de sus 63 casos, la histoplasmosis se presentó al momento del diagnóstico del SIDA, o bien dentro de los 2 primeros meses de evolución (13,14). De las infecciones oportunistas detectadas en nuestros pacientes, llama la atención la alta incidencia de tuberculosis (19%), y la ausencia de micobacterias atípicas, situación contraria a lo reportado por Wheat y Johnson; ambos mencionan 4 por ciento en el caso de tuberculosis y 20 y 12 por ciento respectivamente para las micobacterias atípicas (13,14).

Con respecto a las manifestaciones clínicas secundarias a la histoplasmosis, la alta incidencia de fiebre, manifestaciones respiratorias, hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalias encontradas en nuestros pacientes, correlaciona bien con lo reportado en la literatura (12-14). Por otra parte llama la atención que alteraciones como la coagulación intravascular diseminada y las lesiones dérmicas tan frecuentes en nuestra serie, no se aluden, o se mencionan en muy bajo porcentaje por los autores poseedores de las series más numerosas (13-15).

De los datos de laboratorio, merecen especial atención aquellos obtenidos en las PFFH. Puesto que en la mayoría de los pacientes se determinó elevación de la FA y de la DHL y en menor proporción de la TGO y la TGF. Con predominio en frecuencia y cantidad de la TGO sobre la TGF, hallazgo para el cual no encontramos explicación. En la literatura revisada, solo Salzman refiere alteración en las PFFH, y de estas, menciona elevación de DHL y TGO en el 55% de sus pacientes. De las otras enzimas no hace alusión (13). La presencia de anemia, linfopenia y trombocitopenia fueron datos comunes en nuestra serie. Lo que concuerda con lo reportado por Johnson, quien en sus pacientes menciona: 33% de anemia, 31% de linfopenia y 37% de trombocitopenia (14).

De acuerdo a los hallazgos en la radiografía de tórax, es evidente que no existe una imagen predominante en los casos de histoplasmosis, puesto que existe gran variedad en los datos obtenidos, que oscilaron desde el infiltrado mixto de tipo macro-micronodular, hasta las imágenes consideradas como normales. Situación que no difiere a la observada por otros autores (13-15).

En general, la respuesta al tratamiento se puede calificar de satisfactoria, puesto que se obtuvieron buenos resultados en 11 de 17 pacientes (65%) en quienes fué posible efectuar la evaluación terapéutica. Este porcentaje de éxito obtenido no difiere mucho de lo referido por otros autores, quienes manifiestan alrededor del 80 por ciento de efectividad, sobre todo con el uso de la Anfotericina-B (13-15).

Es indudable el valor que tienen el cultivo del aspirado de médula ósea y/o de sangre periférica, en el diagnóstico de la histoplasmosis. Sin embargo estos métodos tienen la desventaja de la lentitud para tornarse positivos, ya que se requieren en promedio 2 semanas para que el hongo se desarrolle, lo que puede en un momento dado retrasar el inicio del tratamiento específico. Caso contrario cuando es posible efectuar estudios histológicos de algún espécimen que contenga el hongo, como sería ganglio linfático o piel, donde se obtienen resultados en forma más rápida. Lo ideal sería contar con la técnica de detección de antígeno del histoplasma desarrollada por Wheat, que al parecer posee buena sensibilidad y especificidad, además de ser de fácil instrumentación, lo que permite establecer el diagnóstico en cuestión de minutos (16,17).

En conclusión, la Histoplasmosis en nuestros pacientes con SIDA no es infrecuente. Es importante contar con el antecedente de residencia. Es posible que el algunos casos esta micosis sea la primera manifestación del SIDA. Predomina la afección al sistema reticulo-endotelial y a la piel. Con frecuencia se presentan alteraciones en la EH y las PFFH. No existe una imagen radiológica orientadora. La respuesta al tratamiento específico es satisfactoria, sin embargo la mortalidad es alta ante la falta de métodos de laboratorio que permitan un diagnóstico temprano.

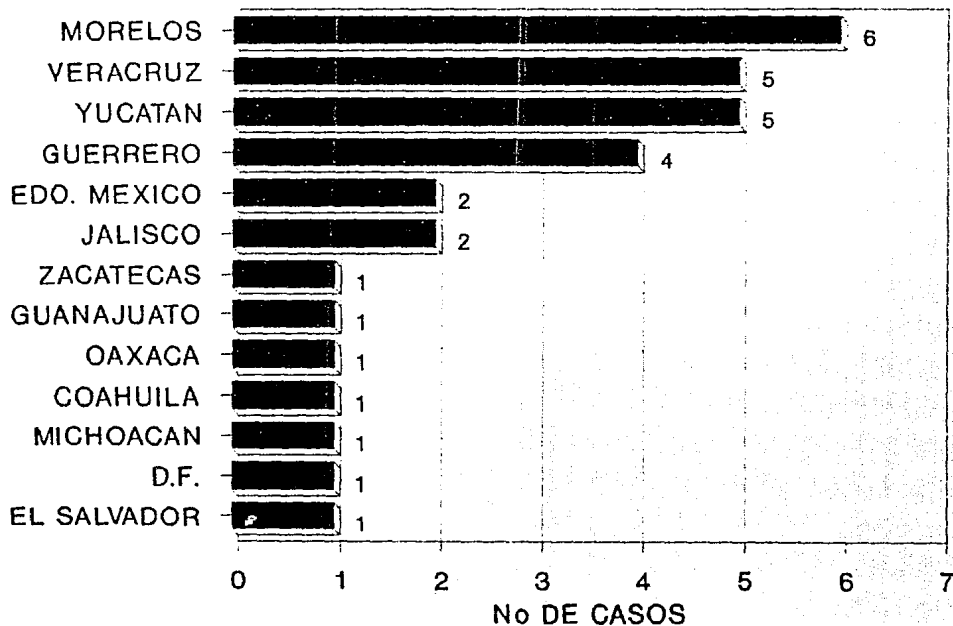
REFERENCIAS:

- 1- RIPPON, J.W.: Histoplasmosis. In: Rippon, J.W., eds. Medical Mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1988. Pág. 381.
- 2- LOYD, J.E.; DES PREZ R.M.; GOODWIN, R.A.: Histoplasmosis. In: Mandell, G.L.; Douglas, R.G.; Bennet, J.E., eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill, Livingstone Inc. New York., 1990. Pág. 1330.
- 3- KAUFFMAN, C.A.; ISRAEL, K.S.; SMITH, J.W.; et al. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. Am J Med. 1978;64:923.
- 4- WHEAT, L.J.; SLAMA, T.G.; NORTON, J.A.; et al. Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis: analysis of a large urban outbreak. Ann Intern Med. 1982;96:159.
- 5- TAYLOR, M.N.; BADDOUR, L.M.; ALEXANDER, J.R.: Disseminated histoplasmosis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med. 1984;77:579.
- 6- BONNER, J.R.; ALEXANDER, J.W.; DISMUKES, W.E.; et al. Disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. Arch Intern Med. 1984;144:2178.
- 7- WHEAT, L.J.; SLAMA, T.G.; ZECKEL, M.L.: Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med. 1985;78:203.
- 8- MANDELL, W.; GOLDBERG, D.M.; NEU, H.C.: Histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med. 1986;81:974.
- 9- HUANG, CH.T.; Mc GARRY, T.; COOPER, S.; et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of five cases from a nonendemic area. Arch Intern Med. 1987;147:1181.
- 10- CENTER FOR DISEASE CONTROL. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for National Reporting: United States. MMWR. 1985;34:373.
- 11- BRIVET, F.; ROULOT, D.; NAVEAU, S.; et al. The acquired immunodeficiency syndrome: histoplasmosis (letter). Ann Intern Med. 1986;104:447.
- 12- Mc KINSEY, D.S.; GUPTA, M.R.; RIDDLER, S.A.; et al. Long-term amphotericin B therapy for disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med. 1989;111:655.

- 13- WHEAT, J.L.; CONNOLLY, P.A.; BAKER, R.L.; et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine*. 1990;69:361.
- 14- JOHNSON, F.C.; KHARDORI, N.; NAJJAR, A.F.; et al . Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1988;65:152.
- 15- SALZMAN, S.H.; SMITH, R.L.; ARANDA, C.F.: Histoplasmosis in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome in a nonendemic setting. *Chest*. 1988;93:916.
- 16- WHEAT, L.J.; KOHLER, R.B.; TEWAFI, R.P.: Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of histoplasma capsulatum antigen in serum and urine specimens. *New Eng J Med*. 1986;314:83.
- 17- WHEAT, L.J.; CONNOLLY-STRINGFIELD, P.; KOHLER, R.B.; et al. Histoplasma capsulatum polysaccharide antigen detection in diagnosis and management of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;87:396.

LUGAR DE ORIGEN Y/O RESIDENCIA EN 31 CASOS*

PROCEDENCIA

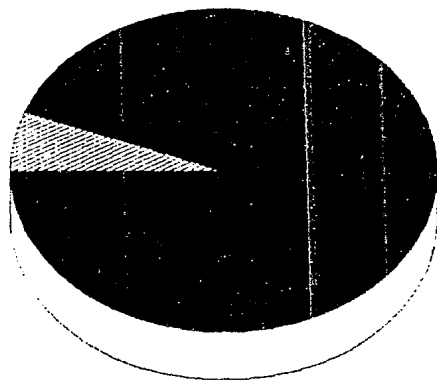


*EN 3 CASOS NO SE PRECISO

HISTOPLASMOSIS EN SIDA

DISTRIBUCION POR SEXO EN 34 CASOS

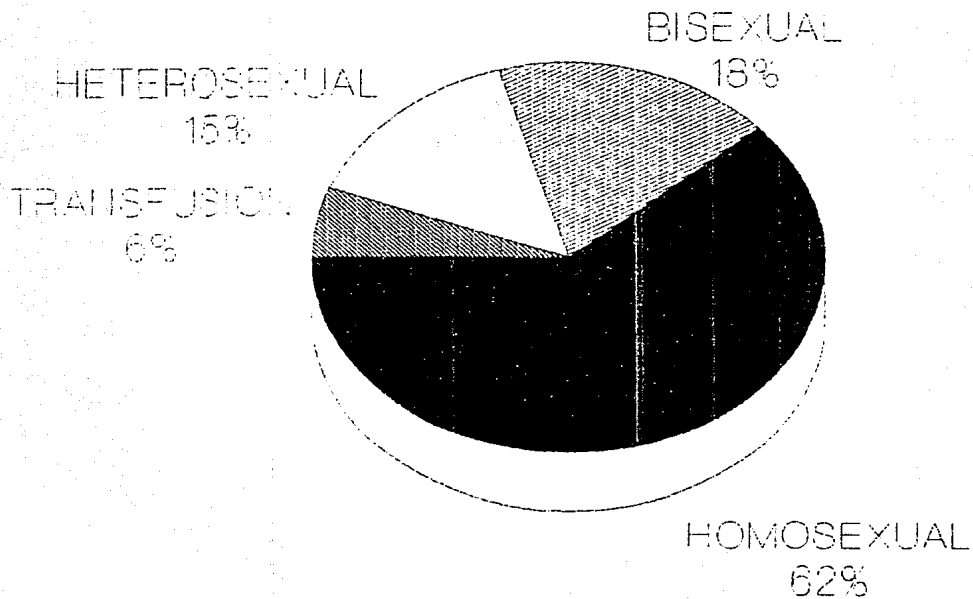
FEMENINO 2
6%



MASCULINO 32
94%

FUENTE:H.I. C.M.R.

HISTOPLASMOSIS EN SIDA
DISTRIBUCION POR GRUPO DE RIESGO
EN 34 CASOS

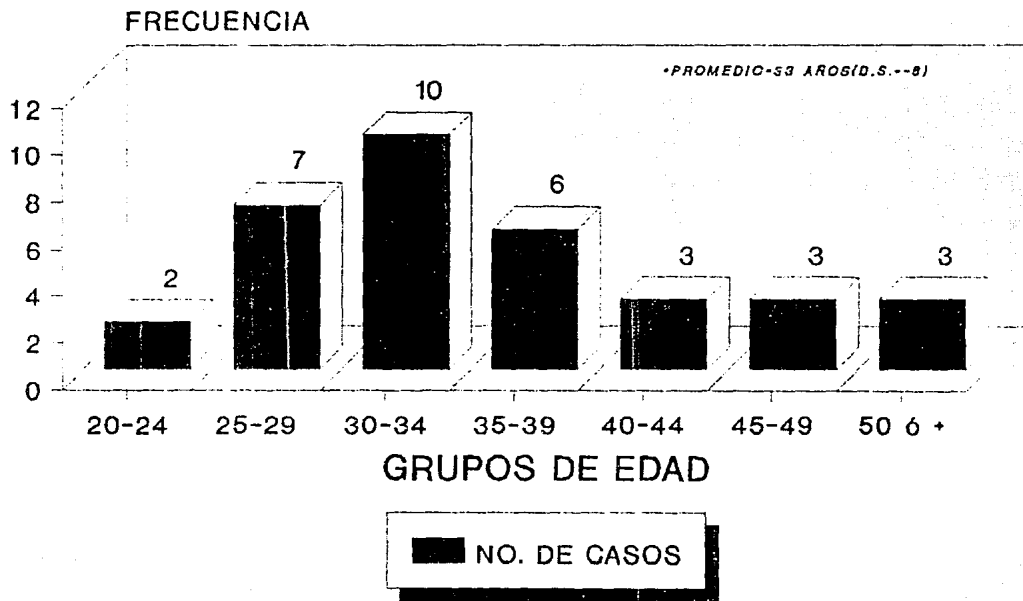


FUENTE:H.I. C.M.R.

HISTOPLASMOSIS EN SIDA

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

EN 34 CASOS



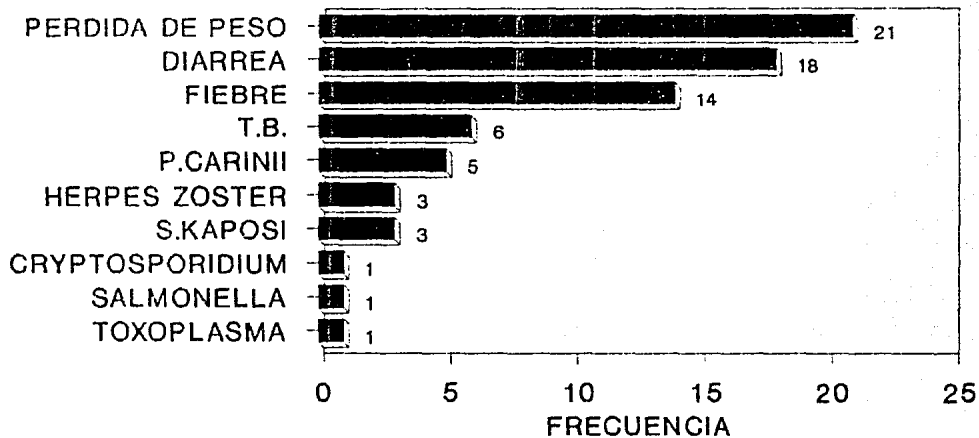
FUENTE: H.I. C.M.R.

HISTOPLASMOSIS EN SIDA

MANIFESTACIONES CLINICAS PREVIAS

EN 28 CASOS

MANIFESTACIONES

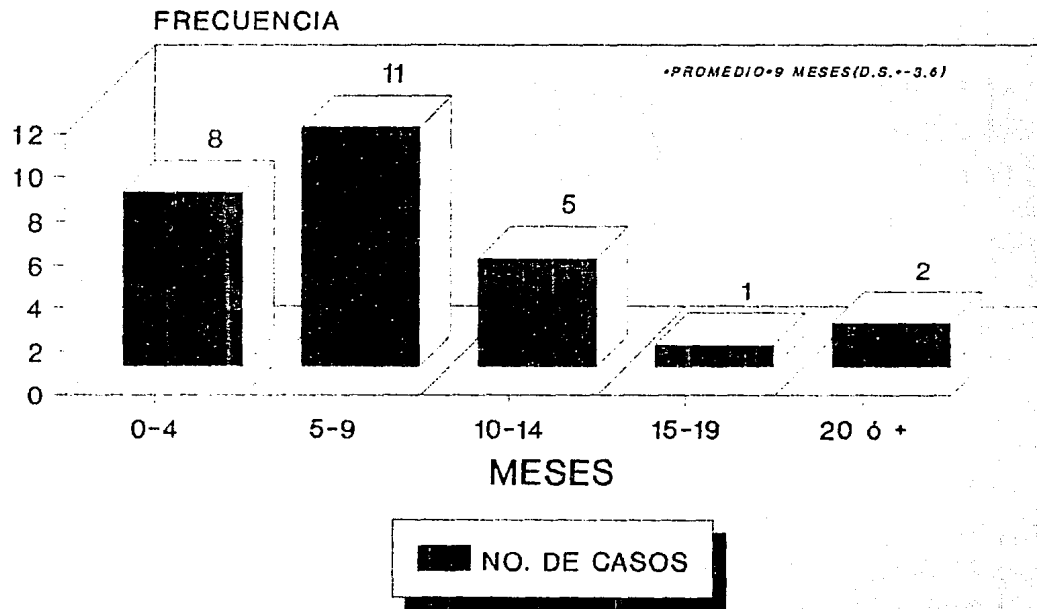


■ NO. DE CASOS

FUENTE: H.I. C.M.R.

HISTOPLASMOSIS EN SIDA

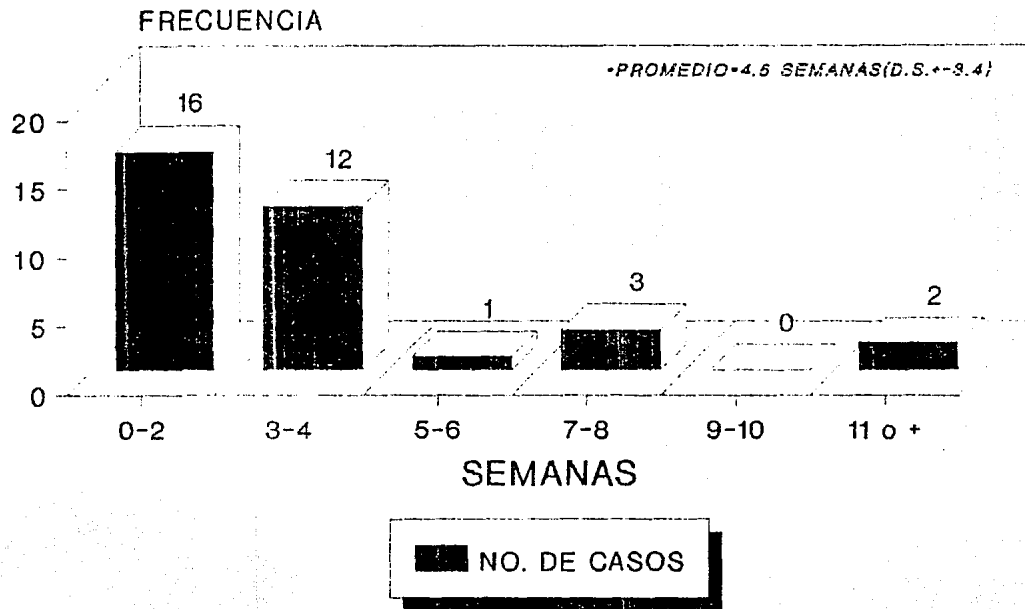
DISTRIBUCION POR TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO EN 27 CASOS



FUENTE:H.I. C.M.R.

HISTOPLASMOSIS EN SIDA

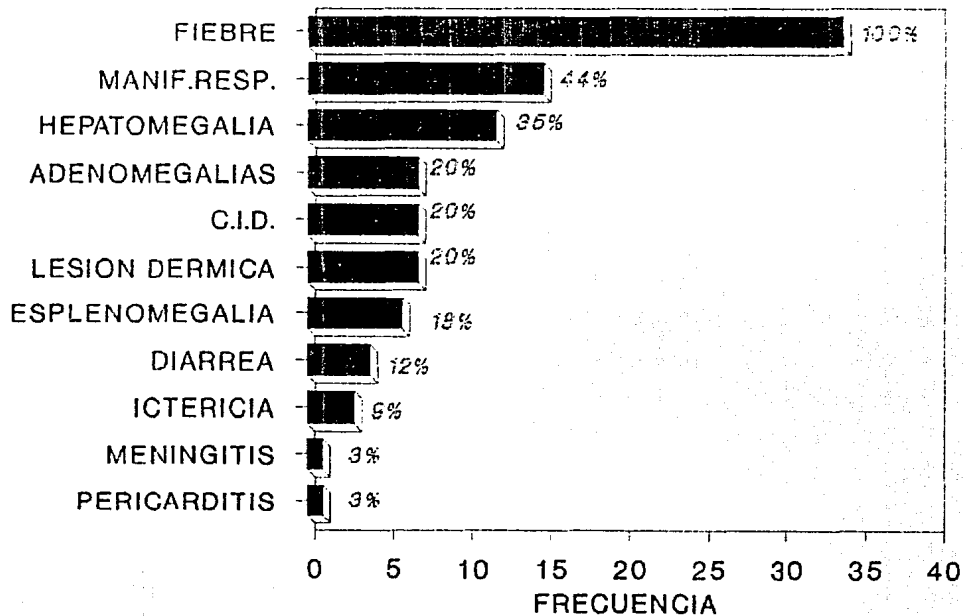
DISTRIBUCION POR TIEMPO DE EVOLUCION DE LA MICOSIS AL INGRESO EN 34 CASOS



FUENTE: H.I. C.M.R.

DATOS CLINICOS SECUNDARIOS A LA HISTOPLASMOSIS EN 34 CASOS

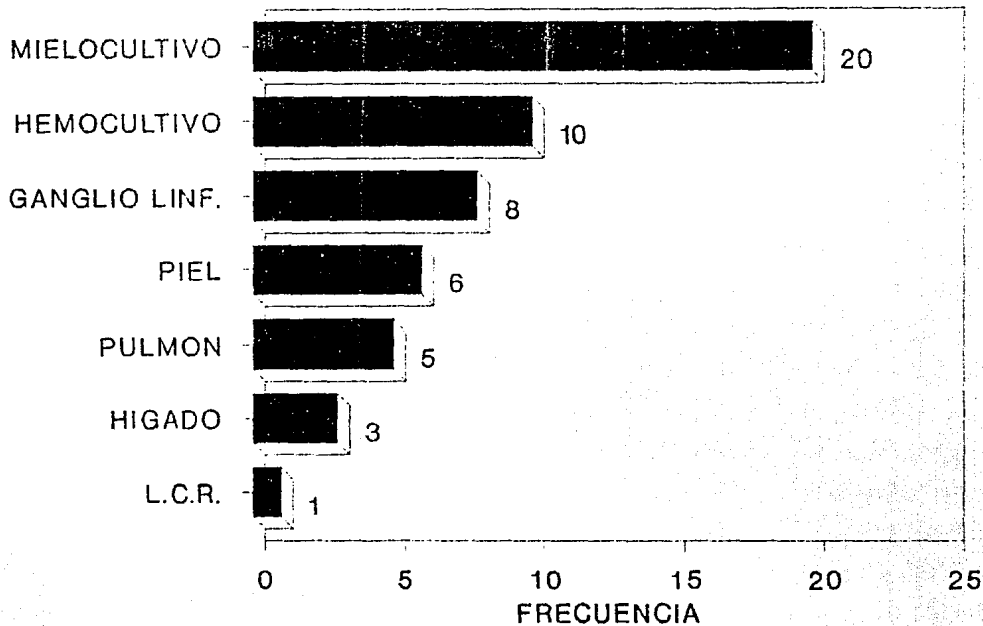
MANIFESTACIONES



ESTÁ
EN
LA
CATEGORÍA
DE
ENFERMEDADES
COMUNES
DE
LA
ZONA

SITIO DE AISLAMIENTO DEL HISTOPLASMA EN 31 PACIENTES*

LOCALIZACION



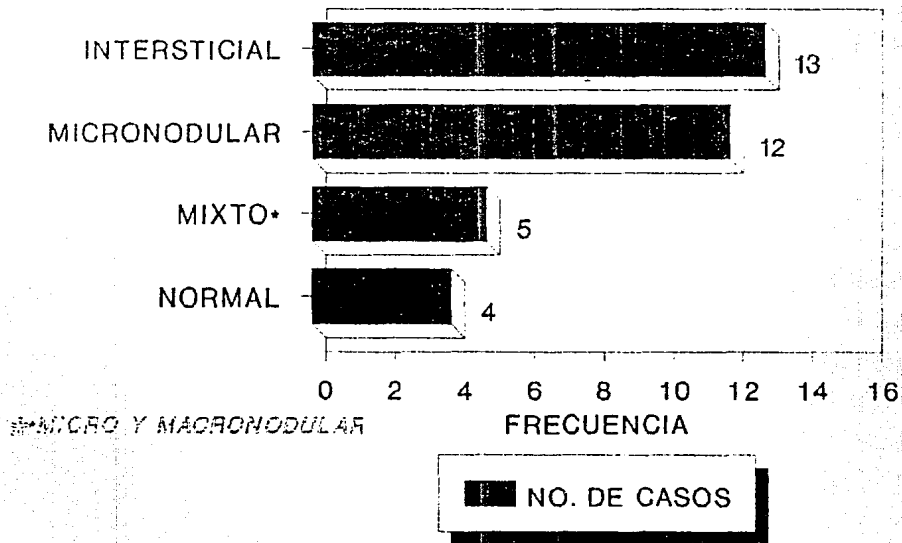
*EN ALGUNOS CASOS SE AISLO EN MAS DE UN ESPECIMEN

HISTOPLASMOSIS EN SIDA

HALLAZGOS Rx DE TORAX

EN 34 CASOS.

PATRON RADIOLOGICO



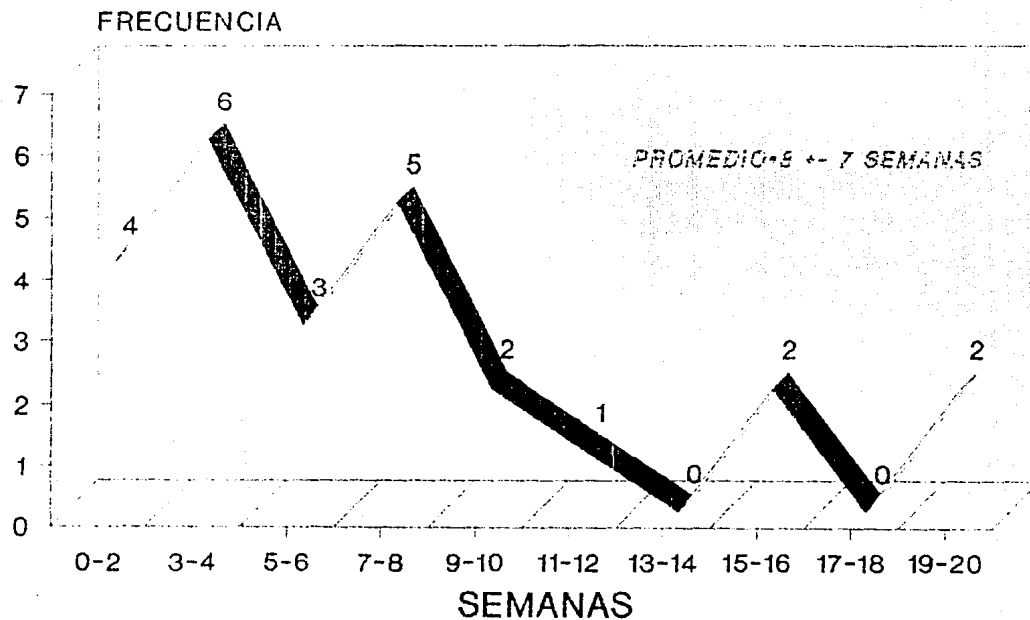
FUENTE: H.I. C.M.R.

TRATAMIENTO DE HISTOPLASMOSIS EN 17 CASOS

FARMACO	NO.CASOS	RESPUESTA
ANFOTERICINA -B	14	FAVORABLE 8 DESFAVORABLE 4 NO VALORABLE 2
KETOCONAZOL	1	FAVORABLE 1
ITRACONAZOL	1	FAVORABLE 1
FLUCONAZOL	1	FAVORABLE 1

HISTOPLASMOSIS EN SIDA

DISTRIBUCION POR TIEMPO DE SOBREVIDA EN 25 CASOS.



FUENTE: H.J. C.M.R.