

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CMN SIGLO XXI

## HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN UN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

T E S I S

QUE PRESENTA

DRA. CYNTHIA ELIZABETH MUSTIELES ROCHA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA

ASESOR:

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2005

m347967



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

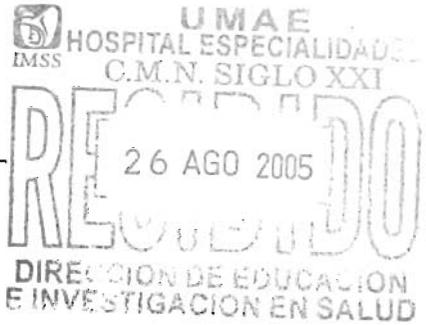
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

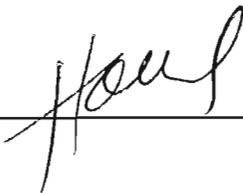
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**DOCTORA**  
**NORMA LETICIA JUAREZ DIAZ GONZALEZ**  
**DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

*PA*  
  
\_\_\_\_\_

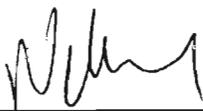


**DOCTOR**  
**JOSE HALABE CHEREM**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

  
\_\_\_\_\_

**DR. HAIKO NELLEN HUMMEL**  
**ASESOR DE TESIS**  
**JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



  
\_\_\_\_\_

## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios por darme la oportunidad de cumplir este sueño.*

*A mis padres por su apoyo y amor incondicional.*

*A mis maestros por sus enseñanzas, apoyo y comprensión.*

*A todas aquellas personas que de alguna u otra forma creyeron en mí y me ayudaron a lo largo de estos 4 años.*



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIZACIÓN  
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G. "  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

13 de julio, 2005

ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

A las 12:00 horas del día hoy se reunieron en sesión extraordinaria en la Sala de Juntas de la Dirección de Educación e Investigación en Salud del hospital, los doctores: Ramón Paniagua Sierra, Francisco Suárez Núñez, Diana Ménez Díaz, los miembros del Comité Local de Investigación, para evaluar el Proyecto de Investigación intitulado:

**0129/2005 HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN UN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Este proyecto queda registrado con el número de registro U.M.A.E.. Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez " Centro Médico Nacional Siglo XXI. 3601-0129-2005

DICTAMEN: ACEPTADO

**DR. JORGE ALBERTO CASTAÑÓN GONZÁLEZ**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ

JACG,NJDG,RPS'tbb.



# Colegio de Medicina Interna de México

## Revista de Medicina Interna de México

México D.F. 29 de junio de 2005

**Dra. Cynthia Mustieles**  
Presente

Estimada Dra. Mustieles

Me es grato notificarles que su trabajo: **Histoplasmosis diseminada en un paciente con lupus eritematoso sistémico**, ha sido aceptado para publicación en nuestra revista, En fecha próxima le notificaremos en que número aparecerá y cuando aparezca le enviaremos algunos ejemplares.



Manuel Ramiro H  
Editor

## **INDICE**

<b>1.-RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2.-PRESENTACION DEL CASO.....</b>	<b>2</b>
<b>3.-DISCUSION.....</b>	<b>7</b>
<b>4.-CONCLUSIONES.....</b>	<b>9</b>
<b>5.-BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>10</b>

## RESUMEN

Las infecciones oportunistas son frecuentes en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES). En algunos pacientes es difícil distinguir entre el proceso infeccioso y la exacerbación del LES porque ambos pueden producir síntomas similares.

Se presenta el caso de una mujer con fiebre que desarrolló anemia hemolítica, linfopenia poliartritis, serositis, anticuerpos antinucleares y anti-DNA positivos con diagnóstico de LES que recibió tratamiento con esteroides y diagnóstico posterior de histoplasmosis diseminada.

La presencia de fiebre, cuadro clínico atípico y pobre respuesta a la terapia inmunosupresora debe poner en alerta al clínico sobre una posible infección en pacientes con LES.

## PRESENTACION DEL CASO

Mujer de 52 años de edad sin antecedentes personales patológicos o heredofamiliares de importancia.

Su padecimiento lo refiere de 3 meses de evolución manifestado por fiebre persistente de predominio nocturno hasta de 39.5 °C, ataque al estado general, pérdida de peso de 13 Kg., mialgias y artralgiyas generalizadas. Recibió inicialmente tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos. Requirió hemotransfusión por anemia de 8 g/dl. La exploración física reveló a una paciente conciente y orientada, con temperatura de 39 °C, palidez generalizada, hepatomegalia de 3x3x3 cm. y esplenomegalia, artritis y artralgiyas generalizadas. De los exámenes de laboratorio destaca una anemia de 7.7 mg/dl, linfopenia de 600 e incremento de DHL (1226), la glucosa, urea y creatinina dentro de parámetros normales, Coombs directo positivo. (Tabla 1) Las pruebas serológicas para citomegalovirus, toxoplasma y rubéola fueron positivas solo para IgG, el ELISA contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, hepatitis B y C fueron negativos, las pruebas de función tiroidea se reportaron normales. Los anticuerpos anti DNA de doble cadena y los anticuerpos antinucleares se reportaron positivos. La radiografía de tórax evidenció neumopatía crónica y cardiomegalia global. El ultrasonido abdominal y la tomografía axial computarizada corroboraron la hepato y la esplenomegalia. La panendoscopia y el ecocardiograma fueron normales.

Se estableció el diagnóstico de LES y se inició tratamiento con corticoesteroides intravenosos durante 15 días. Por la persistencia de la sintomatología se realizó laparotomía exploradora protocolizada que informó hepatoesplenomegalia y ganglios mesentéricos, se tomó biopsia y se envió a patología.

36 horas posteriores a la cirugía la paciente inició con incremento del trabajo respiratorio y taquicardia con datos compatibles con edema agudo pulmonar, la radiografía de tórax

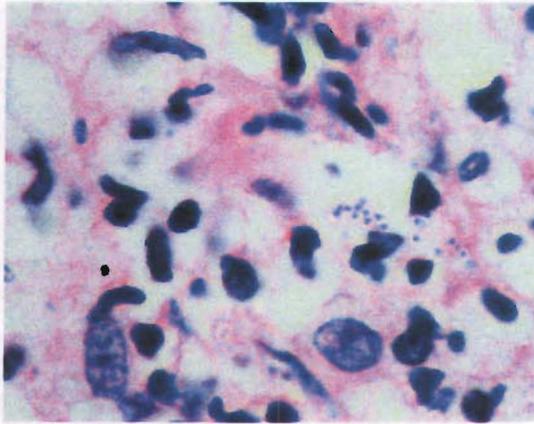
mostró una neumonía de focos múltiples. Se inició tratamiento con vasodilatadores, diuréticos, heparina de bajo peso molecular y antimicrobianos con mejoría parcial del cuadro. Se realizó nuevo ecocardiograma que demostró la presencia de derrame pericárdico de aproximadamente 170 cc sin alteración sistólica o diastólica.

En el reporte histopatológico se demostró la presencia de *Histoplasma capsulatum* en ganglio linfático, hígado y bazo (Fig. 1 y 2). Se inició tratamiento con anfotericina B a dosis de 0.5 mg/kg/d. durante 5 días. Nuevamente la paciente presentó dificultad respiratoria que ameritó intubación orotraqueal y paro cardiorrespiratorio irreversible a maniobras de reanimación cardiopulmonar.

**Tabla 1.**

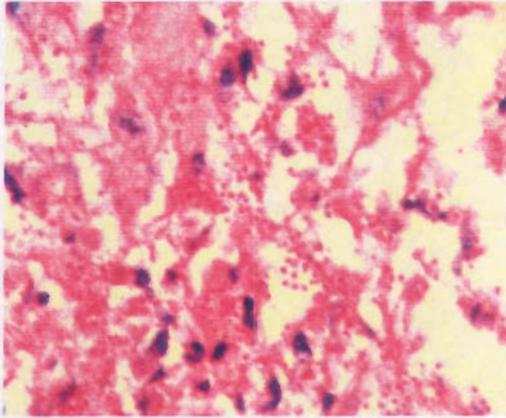
	22/11	23/11	25/11	29/11	3/12	4/12	5/12	6/12	9/12	16/12
Glucosa	77		78	81	71		114			80
Cretinina	.43		.42	.42	.52		.4			.62
Colesterol total	141									183
trigliceridos	203									299
BT	1.47				1.61		2.1		1.34	1.67
BD	.87				.77		1.3		.62	1.09
BI	.62				.84		.80		.72	.58
PROTEINAS	6.4									6.4
ALBUMINA	Sr									
ALT	74			91	164		138		104	108
AST	210			269	316		254		89	105
FA	129						275		276	410
DHL	1226			2110	1361		1620		1106	1132
Na			131	130	131		141			
K			3.2	3.1	2.9		3.8			
Cl			104	100	97		100			
Ca	8.1				8		7.7			
P	2.5				1.5					
GGT	105						280		404	821
leucos	3900	4700	4600	5700	6900	19,300	12,900		5300	13,000
Hb	7.7	8.3	8.8	9.6	9.4	9.3	8.6		9.1	10.1
VCM	88	87	88	88	91	90.1	91		92	90
HCM	28	28	27	29	28.5	30.7	29		28.3	28
CMHC	33	34	33	33	31.2	34	32.8		30.6	31
ADE	20	19	20	19	19				20	23
Neutros	4000	3975				12700	11600			11800
Linfos	600	400	600	900	800	600	700		1100	700
plaquetas	203,000	167,000	215,000	223,000	272,000	154,000	109,000		185,000	250,000
Cooms direct					positivo		positivo			positivo
tp	17/12			18/12			18/13			
ttp	30/30			40/32			41/30			
vsg	26				20					

## IMAGENES



**Fig 1.** Corte histológico de ganglio linfático con granulomas y la presencia de estructuras ovoides de 2 a 4 micras con halo periférico.

## IMAGENES



**Fig. 2.** Corte histológico de ganglio linfático con proliferación de estructuras ovoides de 2 a 4 micras en el citoplasma de macrófagos ó fuera de éste, positivo con la tinción de PAS (40x).

## DISCUSION

Desde los años 50's las infecciones han sido consideradas como causa importante de muerte en el LES que abarcan de un 21-50% (1). Los pacientes con LES desarrollan numerosas alteraciones celulares y humorales que se expresan de manera heterogénea y contribuyen de forma variable a la susceptibilidad de agentes infecciosos. El uso de corticoesteroides y otros inmunosupresores es parcialmente responsable del alto índice de infecciones en estos pacientes (2).

Los fármacos inmunosupresores se consideran el estándar de oro en el tratamiento del LES, sin embargo, no están exentos de efectos adversos. Entre ellos, deben considerarse los procesos infecciosos (3) que son las principales causas de ingresos hospitalarios y probablemente la principal causa de muerte en pacientes con LES (4).

Se han descrito defectos inmunológicos que son independientes al uso de fármacos inmunosupresores los cuales incluyen defectos en la fagocitosis por los macrófagos, disminución en la función y número de neutrófilos, disminución de la producción de citoquinas, anormalidades en el complemento y asplenia funcional (2,5). Se ha considerado que los pacientes con LES pueden tener defectos intrínsecos en la respuesta inmunológica innata y adaptativa contra los microorganismos (5).

Staples et al. investigaron el efecto dosis-dependiente de los glucocorticoides para el desarrollo de infecciones. La tasa de infección fue dos y cuatro veces mayor en pacientes que recibieron 20 y 50 mg de prednisona respectivamente, comparados con pacientes que no la recibieron. Las dosis máximas y acumuladas de glucocorticoides son importantes para el incremento en el riesgo de infecciones (3).

En un estudio retrospectivo de 87 pacientes con LES se determinaron los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones. 57 desarrollaron procesos infecciosos. El análisis multivariado reveló a los esteroides intravenosos e inmunosupresores como factores de

riesgo independientes en la muerte después de 10 años de evolución del LES (6).

Los pacientes con LES son susceptibles a infecciones bacterianas, virales y por patógenos oportunistas. Las infecciones oportunistas son comunes e incluyen *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides* y *Pneumocystis carinii* (7); sin embargo, existen menor cantidad de reportes acerca de histoplasmosis diseminada en LES (8).

La histoplasmosis diseminada es una manifestación poco frecuente de la enfermedad que afecta principalmente a huéspedes inmunocomprometidos (9). Debido a que la inmunidad celular puede estar alterada en LES, las deficiencias en esta parte del sistema inmunológico pueden tener un papel importante en la predisposición de estos pacientes a las infecciones oportunistas (8,10)

En un estudio de 58 pacientes con *Histoplasma capsulatum*, 63% recibieron drogas citotóxicas y 57% esteroides. La infección diseminada ocurrió en el 88% de los pacientes, con afección principal a pulmones y sistema reticuloendotelial (11).

## CONCLUSIONES

Se presenta el caso de una mujer sin antecedentes de importancia con presencia de fiebre, ataque al estado general, poliartritis, derrame pericárdico, anemia hemolítica, linfopenia, anticuerpos antinucleares y anti-DNA positivos con criterios diagnósticos para Lupus Eritematoso Sistémico por lo que se inició tratamiento con glucocorticoides intravenosos sin mejoría de la sintomatología, con persistencia de hemólisis y fiebre que ameritó LAPE protocolizada en la cual se demostró la presencia de Histoplasma capsulatum y se inició tratamiento con anfotericina B.

En base a los anterior se concluye que el cuadro clínico de algunos procesos infecciosos es difícil de distinguir de aquella sintomatología propia del LES.

Uno de los principales problemas en pacientes con fiebre y LES es distinguir si ésta es causada por la actividad de la enfermedad o por el proceso infeccioso, sin embargo, hay que tomar en cuenta que ambas entidades pueden coexistir

Las infecciones oportunistas deben ser consideradas como complicaciones importantes en el LES y pueden ser difíciles de reconocer en pacientes con actividad de la enfermedad por lo que debe tomarse en cuenta esta posibilidad en pacientes con fiebre, afección tisular inexplicable, presentación atípica o pobre respuesta a la terapia inmunosupresora.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, et al. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974; 17:1-10.
2. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25 318-36.
3. Gescuk BD, Davis JC. Novel Therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 2002;4:515-521.
4. Bouza E, García-Lechuz J, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infectious Dis Clin North America* 2001; 15:1-28.
5. Kang I, Hwan Park S. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr. Opinion in Rheum* 2003; 15:528-34.
6. Noel V, Lorholary O, Casassus P, et. al. Risk Factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1141-44.
7. Sieving RR, Kauffman CA, Watanakunakorn C. Deep Fungal infection in systemic lupus erythematosus- three cases reported, literature reviewed. *J Rheumatol* 1975; 2: 61-72.
8. Karen E, Hansen and E, William St Clair. Disseminated Histoplasmosis in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:193-99.
9. Caplivski D, Salama C, Huprikar S, Bottone E. Disseminated histoplasmosis in five immunosuppressed patients: clinical, diagnostic, and therapeutic perspectives. *Rev. Med. Microbiology* 2005; 16:1-7.
10. Lionakis M, Kontoyiannis D. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362:1828-38.

11. Kaukman CA, Israel KS, Smith JW, et. al. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J. Med.* 1978; 64:923-32.