

Comunicaciones breves

Histoplasmosis en vía aérea superior asociada a VIH/SIDA

Histoplasmosis in the upper airway associated with HIV/AIDS *Histoplasmosse na via aerea superior associada ao VIH/SIDA*

Dr. Marco Antonio Torrico Ortuño ⁽¹⁾, Dra. María Fernanda Guerra Brù ⁽²⁾,
Dra. Verónica Milca Grad Gut ⁽³⁾, Dra. So Yeon Cecilia Kim ⁽⁴⁾

Resumen

La histoplasmosis es una micosis profunda endémica causada por un hongo dimórfico que produce infección al inhalar esporas contenidas en suelos contaminados. La presentación clínica es dependiente del estado inmunológico del hospedador, variando desde formas asintomáticas hasta diseminadas. Los pacientes con VIH son particularmente susceptibles a desarrollar enfermedad grave, cuya forma diseminada resulta ser clínicamente de difícil diagnóstico; presentándose con lesiones que pueden ser indistinguibles de otro tipo de lesiones granulomatosas que comprometen la vía aérea superior. Es por ello que debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con VIH u otras enfermedades inmunosupresoras. Es necesario tener un alto grado de sospecha para poder diagnosticar oportunamente este tipo de lesiones producidas en el ámbito de la otorrinolaringología. El objetivo es presentar tres casos clínicos de histoplasmosis asociados a VIH con diagnóstico de novo.

Palabras clave: histoplasmosis, sida, nasal, laringe, oral.

Abstract

Histoplasmosis is an endemic deep mycosis caused by a dimorphic fungus that produces infection by inhaling spores contained in contaminated soils. The clinical presentation depends on the immune status of the host; varying from asymptomatic to disseminated forms. Patients with HIV are particularly susceptible to develop severe disease, whose disseminated form turns out to be clinically difficult to diagnose. It may present with lesions that may be indistinguishable from other types of granulo-

matous lesions that compromise the upper airway; therefore, it should be considered as a differential diagnosis in patients with HIV or other immunosuppressive diseases. It is necessary to have a high degree of suspicion to timely diagnose this type of injuries produced in the field of otorhinolaryngology. The objective is to present three clinical cases of histoplasmosis associated with HIV.

Keywords: histoplasmosis, AIDS, nasal, larynx, oral.

Resumo

A histoplasmosse é uma micose profunda endêmica causada por um fungo dimórfico que produz infecção pela inalação de esporos contidos em solos contaminados, cuja apresentação clínica depende do estado imunológico do hospedeiro; variando de formas assintomáticas a disseminadas, sendo os pacientes com HIV particularmente suscetíveis a desenvolver doença grave, cuja forma disseminada se mostra clinicamente de difícil diagnóstico, apresentando lesões que podem ser indistinguíveis de outros tipos de lesões granulomatosas que comprometem as vias aéreas superiores, portanto que deve ser considerado como diagnóstico diferencial em pacientes com HIV ou outras doenças imunossupressoras. É necessário ter um alto grau de suspeita para poder diagnosticar atempadamente este tipo de lesão produzida em área de Otorrinolaringologia. O objetivo é apresentar três casos clínicos de histoplasmosse associada ao HIV com diagnóstico de novo.

Palavras-chave: histoplasmosse, AIDS, nasal, laringe, oral.

⁽¹⁾ Médico residente del 3er año de ORL.

⁽²⁾ Jefa de residentes de ORL.

⁽³⁾ Médica otorrinolaringóloga del sector de laringología, especialista en cirugía de cabeza y cuello.

⁽⁴⁾ Médica otorrinolaringóloga del sector de rinología.

^(1,2,3,4) Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas**. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁽³⁾ Hospital Marie Curie.

Mail de contacto: marco_torrico03@hotmail.com

Fecha de envío: 10 de noviembre de 2021 - Fecha de aceptación: 7 de marzo de 2022.

Introducción

La histoplasmosis es una infección fúngica sistémica causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo térmicamente dimórfico, con manifestaciones similares a la tuberculosis diseminada. Los signos y síntomas están mediados por el estado inmunológico del huésped y la cantidad de inóculo inhalado.⁽¹⁾

En pacientes inmunocompetentes generalmente tiende a ser una enfermedad asintomática o auto-limitada, mientras que en los pacientes inmunodeprimidos puede diseminarse de manera fulminante tomando un curso fatal.

Clínicamente la histoplasmosis presenta dos formas, limitada (pulmonar) y progresiva (diseminada). Debido que la enfermedad se propaga a través del tracto respiratorio, la afectación se puede dar tanto en la vía aérea superior como inferior, afectando incluso la mucosa gastrointestinal y la piel, así como el hígado, bazo y médula ósea.

Las tasas de mortalidad de la histoplasmosis diseminada asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) oscilan entre el 17,5%, dentro del mes de tratamiento antifúngico, y 55,39% dentro de los 3 meses del diagnóstico.⁽²⁾

Las manifestaciones clínicas en la región de la cabeza y el cuello pueden crear un dilema diagnóstico, ya que la presentación morfológica superficial de micosis profunda puede imitar procesos infecciosos, inflamatorios, autoinmunes y neoplásicos, por lo cual es necesario mantener un alto índice de sospecha en pacientes inmunodeprimidos.⁽³⁾ El objetivo de este trabajo es presentar tres casos clínicos de histoplasmosis asociados al VIH con diagnóstico de novo, remarcando la importancia de realizar un diagnóstico diferencial adecuado y oportuno de pacientes con lesiones granulomatosas de la mucosa en la vía aérea superior.

Presentación de casos

Caso 1

Paciente de 43 años de edad, con antecedente de traumatismo nasal 2 meses previos a la consulta, con posterior aparición de rinorrea fétida por fosa nasal izquierda y dolor intenso, motivo por el cual concurre al servicio. Se realizó un examen físico y rinofibrolaringoscopia (RFLC) evidenciando abundante secreción mucopurulenta, mucosa nasal granulomatosa con compromiso de septum nasal (perforación anterior, inferior y media), cornete inferior, pared lateral nasal en la región anterior y piso de fosa nasal. Se extrajeron múltiples muestras para anatomía patológica, cultivo bacteriológico, Koch y micológico.

El resultado de micológico por GIEMSA informó levaduras intracelulares y extracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum*. Reacción en cadena polimerasa (PCR) anidada. Se detectó ácido desoxirribonucleico (ADN) de *Histoplasma capsulatum*. Anatomía patológica: abundantes levaduras extracelulares, intracitoplasmáticas no capsuladas compatibles con *Histoplasma capsulatum*. PAS: positivo. Grocott: positivo.

Serologías: Hepatitis B y C negativo, VDRL negativo, VIH positivo (diagnóstico de novo). Recuento de CD4: 22/mm³ (5%). Carga viral: 134077 copias/ml (5.13 log).

Caso 2

Paciente de 47 años de edad, con antecedentes de tabaquismo. Consultó por presentar odinodisfagia de 1 semana de evolución, asociada a una lesión en paladar 7 meses atrás. Se realizó un examen físico, observándose en fauces una lesión de aspecto granulomatoso, que se extendía desde el paladar blando hacia la úvula y el paladar duro. Se realizó toma de biopsia, enviándose las muestras a anatomía patológica y cultivos bacteriológicos, Koch y micológico (Figura 1). Resultado de micológico por GIEMSA: levaduras intracelulares y extracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum*. PCR anidada. Se detectó ADN de *Histoplasma capsulatum*. Anatomía patológica: intenso infiltrado inflamatorio mixto a predominio polimorfonuclear.

Serologías: Hepatitis B y C negativo, VDRL negativo, VIH positivo (diagnóstico de novo). Recuento de CD4: 34/mm³ (7%). Carga viral: 160621 copias/ml (5.21 log).



Figura 1. Lesiones en cavidad oral con compromiso de paladar blando, paladar duro, encías molares y premolares, con ausencia de piezas dentarias.

Caso 3

Paciente de 54 años de edad, con antecedentes de tabaquismo severo, etilista social, exposición ambiental a criadero de palomas. Consultó por presentar disfonía de 1 mes de evolución, asociado a pérdida de peso, sin disnea. Se realizó un examen físico y RFLC, la cual evidenció una lesión leucoplásica vegetante en cuerda vocal izquierda y aritenoides, con eritema perilesional (Figura 2). Se realizó biopsia laríngea, enviándose las muestras a anatomía patológica y cultivos bacteriológicos, Koch y micológico. Resultado de micológico por GIEMSA: levaduras intracelulares y extracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum*. PCR anidada. Se detectó ADN de *Histoplasma capsulatum*. Anatomía patológica: tejido fibrovascularizado con proceso inflamatorio agudo, necrosis. Presencia de estructuras levaduriformes compatibles con *Histoplasma capsulatum*. PAS: positivo. Grocott: positivo. Serologías: Hepatitis B y C negativo, VDRL negativo, VIH positivo (diagnóstico de novo). Recuento de CD4: 20/mm³ (3%). Carga viral: 288072 copias/ml (5.46 log).

En los 3 casos clínicos el servicio de Infectología solicitó una radiografía de tórax (sin lesiones), una ecografía abdominal (dentro de parámetros normales), y hemocultivo positivo para *Histoplasma capsulatum*. Antigenemia para criptococo negativa. Los tres pacientes se internaron para tratamiento endovenoso con anfotericina B (AmB) desoxicolato por 2 semanas, luego itraconazol oral 200 mg, cada 8 horas, por 3 días, y luego cada 12 horas. Se inició tratamiento antirretroviral (TARV). Los pacientes evolucionaron favorablemente. Realizaron RFLC control a los 2 meses con regresión total de las lesiones anteriormente descritas.

Discusión

La histoplasmosis es una infección fúngica sistémica grave causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo térmicamente dimórfico que crece de forma filamentosa en la naturaleza, y a temperatura corporal de forma levaduriforme. Se transmite principalmente a través del tracto respiratorio. Se inicia regularmente a nivel pulmonar y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos por vía hematogena o del sistema reticuloendotelial, por ende, presenta sintomatología muy variada. La infección generalmente ocurre 2 semanas posterior a la invasión del patógeno.

La histoplasmosis pulmonar y la diseminada se diferencian en términos de población, manifestacio-



Figura 2 (A, B, C). Lesión leucoplásica vegetante en cuerda vocal izquierda y aritenoides con eritema perilesional.

nes clínicas, exploración física, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. El tipo pulmonar a menudo tiene síntomas leves e imágenes atípicas, nódulos o masas en campo pulmonar, que en la práctica clínica se puede diagnosticar erróneamente como cáncer de pulmón, tuberculosis y otras infecciones fúngicas. El tipo diseminado incluye manifestaciones clínicas

como fiebre, astenia, adinamia, anorexia, pérdida de peso y síntomas respiratorios; existen hallazgos clínicos de linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia junto a la toxicidad de la médula ósea. También pueden manifestarse lesiones cutáneas y mucosas polimorfas de distribución variable con compromiso de mucosa nasal, oral, faríngea y laríngea con lesiones granulomatosas, vegetantes y/o ulcerosas sin patrón específico. En los casos más graves, lesiones pulmonares severas.⁽³⁾

Es más probable que la enfermedad se presente en personas inmunocomprometidas, siendo este un marcador de la enfermedad VIH.

La histoplasmosis es la infección oportunista más común entre los pacientes con VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) con una incidencia de 0,15 por 100 000 personas al año.⁽⁴⁾

El principal mecanismo de defensa del cuerpo humano contra el organismo es la inmunidad mediada por células (producción de interferón gamma (IFN- γ) a partir de linfocitos T CD4 y macrófagos activados) y, en menor grado, la inmunidad humoral. Dichos macrófagos infectados inducen la formación de granulomas, lo que da como resultado una inflamación histiocítica y granulomatosa en el huésped.⁽⁵⁾ Sin embargo, en personas infectadas por VIH no generan respuesta inmunitaria eficaz, por lo que existe una correlación indirecta entre el recuento de células T CD4 y la capacidad de los macrófagos para unirse a las células de levaduras.

El aspecto histopatológico más común del tejido en pacientes con VIH/SIDA es una afluencia masiva de macrófagos con linfocitos dispersos; los granulomas bien delimitados son infrecuentes y la falta de respuesta inflamatoria organizada es indicativa de inmunidad celular deteriorada.

Más del 50% de los pacientes recién diagnosticados con VIH en América Latina se presentan tardíamente con un recuento de CD4 inferior a 200 cel/ μ L y, por tanto, se aumenta el riesgo de infección oportunista como la histoplasmosis.

Los estudios de modelado estiman que la mortalidad relacionada con casos de histoplasmosis es mayor en comparación con los de tuberculosis entre las personas con VIH en América Latina. La histoplasmosis puede atribuirse erróneamente e incluirse en las muertes por tuberculosis. Por ello, la patología sigue siendo infradiagnosticada.⁽⁶⁾

El diagnóstico de certeza se hace a través de la confirmación del agente causal mediante histopatología, citopatología o cultivo. El organismo puede

detectarse en abundancia dentro los macrófagos subepiteliales y pueden teñirse con tinción de plata de metenamina de Gomori (GMS) y ácido periódico de Schiff (PAS).⁽⁷⁾ La apariencia en microscopía es típica con levaduras de gemación ovaladas intracelulares.

La detección de antígeno en suero y orina puede ayudar en la evidencia micológica, como método auxiliar diagnóstico. La antigenemia y antigenuria están presentes en niveles altos, especialmente en el VIH/SIDA con inmunidad mediada por células deprimidas.

La detección microbiológica primaria es muy específica. En la enfermedad diseminada, los hongos pueden desarrollarse a partir de tejidos o fluidos corporales. La forma de moho produce un micelio blanco y esponjoso que puede tardar hasta 6 semanas en crecer en cultivo. Aunque el cultivo sigue siendo el gold standard para el diagnóstico de histoplasmosis, este requiere de varias semanas y puede provocar retrasos en el tratamiento. Por el contrario, la citología y la histopatología pueden conducir a un diagnóstico más rápido, aunque con menor sensibilidad y especificidad.⁽⁸⁾

La afectación en sitios como la cabeza y el cuello (cavidad oral, nasosinusal, faringe y laringe) pueden imitar otros procesos infecciosos, micóticos, autoinmunes, neoplásicos: sífilis, tuberculosis, sarcoidosis, amiloidosis, leishmaniasis, blastomycosis, paracoccidiomycosis y cáncer; por ello, puede representar un dilema diagnóstico.

En los casos leves a moderados de histoplasmosis diseminada el tratamiento puede iniciarse con itraconazol oral, en una dosis de 200 mg, 3 veces al día, durante los primeros 3 días, seguido de 200 mg, 2 veces al día, durante 1 año.

En los casos donde el itraconazol falla o en situaciones graves de la enfermedad, el tratamiento debe iniciarse con anfotericina B liposomal (L-AmB) en una dosis de 3mg/kg/día, durante 1-2 semanas, seguidas de la terapia gradual con itraconazol oral.

La monitorización de la función renal y electrolitos con la AmB es obligatoria para evitar nefrotoxicidad. Durante el tratamiento con itraconazol, la monitorización de la función hepática se realiza en la primera, segunda y cuarta semanas; posteriormente, cada 3 meses.⁽²⁾

En pacientes inmunodeprimidos, especialmente el SIDA, se ha demostrado que la L-AmB es significativamente más eficaz con beneficios en la super-

vivencia, en comparación con la preparación AmB desoxicolato convencional. Se realiza el mismo esquema de tratamiento, hasta que los recuentos de CD4 estén por encima de 150 cel/mm³, la carga viral de VIH sea inferior a 400 copias/ml y/o el antígeno de histoplasma en orina sea negativo.⁽⁹⁾

El antígeno debe medirse periódicamente para determinar que el tratamiento es eficaz e identificar recaídas. Junto con el tratamiento de la histoplasmosis diseminada, se trata el VIH con TARV, el cual podría restaurar rápidamente la función inmunológica. En este caso, puede producirse una respuesta inflamatoria excesiva conocida como Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI). Los pacientes con hallazgos de SIRI durante una TARV eficaz, deben continuarla y comenzar el tratamiento para la histoplasmosis. Se recomienda un retraso de 2 semanas en pacientes que no están recibiendo o no iniciaron TARV.

Conclusión

La histoplasmosis diseminada puede presentarse con lesiones que comprometen la vía área superior, las cuales pueden ser indistinguibles de otras infecciones o patologías granulomatosas. Por todo ello, es necesario un alto grado de sospecha para hacer el diagnóstico correcto, ya que puede ser fácilmente subdiagnosticada. La evolución favorable en los tres casos presentados se debió al diagnóstico y tratamiento oportunos, permitiendo la regresión absoluta de las lesiones.

Es por la afinidad de la enfermedad con los estados de inmunosupresión que la histoplasmosis se considera un buen marcador de enfermedad de VIH.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Murray M, Hine P. *Treating Progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV (review) 2020; 4:1-48.*
2. Arauz A, Papineni P. *Histoplasmosis. Infect Dis Clin Am. 2021; 35:471-491.*
3. Pincelli T, Enzler M, Davis M, Tande AJ, Comfere N, Bruce A. *Oropharyngeal Histoplasmosis: a report of 10 cases. Clin Exp Dermatol. 2019; 44(5):181-188.*
4. Nacher M, Adenis A, Adriouch L. *What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. Am J Trop Med Hyg. 2011; 84(2):239-240.*
5. Mittal J, Ponce M, Gendlina I, Nosanchuk J. *Histoplasma capsulatum: mechanisms for pathogenesis. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2019; 422:157-191.*
6. Cherabie J, Mazi P, Rauseo A, Ayres C, Larson L, Rutjanawech S, et al. *Long-term mortality after histoplasma infection in people with HIV. Journal of Fungi 2021; 7:369.*
7. Kumar A, Rattan V, Rai S, Nambiyar K. *Localized oral histoplasmosis in an immunocompetent patient: a rare occurrence with review of the literature. J Maxillofac Oral Surg. 2020; 19(3):355-358.*
8. Toscanini M, Nusblat A, Lujan M. *Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. Applied Microbiology and biotechnology 2021; 105:1837-1859.*
9. Myint T, Leedy N, Villacorta E, Wheat J. *HIV-Associated histoplasmosis: current perspectives. HIV AIDS (Auckl). 2020; 12:113-125.*