

Histoplasmosis aguda diseminada no granulomatosa con manifestaciones bucales: reporte de caso en paciente VIH positivo

Flete Estrada Alba¹, Villarroel Dorrego Mariana^{2}, López Labady Jeaneth³ y Fernández María D.⁴*

¹Odontólogo, Residente Maestría Medicina Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

²Odontólogo, MSc Medicina Estomatológica, PhD Patología Bucal y Maxilofacial, Coordinadora Maestría Medicina Estomatológica Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela. Presidenta Sociedad Venezolana Medicina Bucal.

³Odontólogo, MSc Medicina Estomatológica, profesora agregado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

⁴Médico Cirujano. Residente del Postgrado en Infectología del Hospital Universitario de Caracas.

E-mail: mvillarroeldorrego@gmail.com

Resumen

Introducción: La histoplasmosis es una infección sistémica granulomatosa que afecta el sistema retículo endotelial debida a la inhalación de *Histoplasma capsulatum*. Su expresión depende del estado inmunológico del huésped, presentándose en pacientes inmunosuprimidos de forma aguda, diseminada a distintos órganos del cuerpo, ocasionando en muchos casos la muerte. **Objetivo:** Presentar un caso inusual de histoplasmosis donde el estado de anergia de la paciente no permitió la formación de granulomas o anticuerpos. **Presentación del Caso:** Paciente femenina de 38 años, VIH seropositiva, acude a consulta presentando lesión ulcerativa en comisura labial derecha de un mes de evolución. Debido a deterioro sistémico progresivo, es hospitalizada evidenciando hepatoesplenomegalia, pancitopenia y lesiones dermatológicas. El examen microscópico con tinción de Grocott-Gomori revela denso infiltrado de levaduras de *H. capsulatum* en mucosa bucal, lo que determina el diagnóstico definitivo de Histoplasmosis Aguda Diseminada, instaurándose terapia con Anfotericina B y Antirretrovirales con evolución satisfactoria. **Conclusión:** Macrófagos y Linfocitos constituyen la principal línea de de-

* Autor para correspondencia: Caracas, Avenida Principal de Chuao, Edif. Centro de Especialidades Odontológicas. Piso 4. Departamento de Medicina Bucal. Fax: 0212-9780403 / Celular: 0414-1716034.

fensa contra el *H. capsulatum* limitando la infección. Esto no ocurre en infección por VIH pues el virus induce un estado de anergia que favorece la diseminación progresiva y dificulta el diagnóstico por la ausencia de granulomas tisulares o anticuerpos circulantes.

Palabras clave: Histoplasmosis aguda diseminada, granulomas, micosis, anergia, virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Acute Disseminated Non-Granulomatose Histoplasmosis With Oral Manifestations: Case Report on an HIV Positive Patient

Abstract

Introduction: Histoplasmosis is a systemic granulomatose infection of the reticuloendothelial system caused by inhalation of *Histoplasma capsulatum* spores. Expression of the disease depends on the immunological status of the host, affecting immunosuppressed patients in an acute form, characterised by progressive spread of the infection, which may even cause patient death. **Objective:** Present an unusual case of deep fungal histoplasmosis in which the anergic state of the patient does not permit the formation of granulomas or antibodies. **Case report:** A 38-year-old HIV+ woman came to the clinic for an ulcerative lesion in the right corner of the mouth with a month of evolution. Due to progressive systemic deterioration, the patient was hospitalised evidencing hepatomegaly, splenomegaly, pancytopenia and cutaneous involvement. Grocott-Gomori stain revealed abundant *H. capsulatum* spores in the oral mucosa concluding the diagnosis of acute disseminated histoplasmosis. Amphotericin B and retroviral therapy were indicated with total resolution of the fungal infection. **Conclusions:** Macrophages and lymphocytes are the main line of defense against *H. capsulatum*, limiting the infection. In HIV infections, the virus induces an anergic state that favors progressive dissemination of the disease. Diagnosis is difficult due to the absence of tissue granulomas and circulating antibodies.

Key words: Acute disseminated histoplasmosis, granulomas, mycosis, anergy, Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Introducción

La histoplasmosis ha sido definida como una infección micótica profunda debida a la inhalación de esporas de *Histoplasma capsulatum*, que afecta al sistema retículo endotelial y puede acompañarse de lesiones intrabucales asociadas, siendo usualmente granulomatosa y autolimitada a los pulmones en pacientes inmunocompetentes. A temperatura ambiente este microorganismo se encuentra en forma de hifas que producen microconidias, pero al

penetrar al ser humano es fagocitado por los macrófagos y se transforma en levadura a la temperatura corporal¹⁻⁵.

Este hongo predomina en zonas templadas con temperaturas de 37°C y en suelos húmedos ricos en nitrógeno, abonados por excretas de aves y/o murciélagos. Aunque es raro en los Estados Unidos, existen áreas endémicas como las regiones de los valles del río Misissippi y Ohio^{2-4,6}. En pacientes VIH/SIDA se ha hecho especialmente frecuente en Latinoamérica, destacándose Venezuela entre los principales

países, habiendo casos reportados en distintos estados como Bolívar, Yaracuy, Aragua, Carabobo y Distrito Capital^{7,8}.

La expresión de la enfermedad dependerá de la cantidad de esporas inhaladas, del estado inmunológico del huésped y la virulencia del *H. capsulatum*, el cual muchas veces se adapta al pH intracelular, inhibe el estallido respiratorio y la unión fagolisosomal, evadiendo así la respuesta inmune y desarrollando entonces una inflamación granulomatosa. La enfermedad puede afectar pulmones o diseminarse a sitios extrapulmonares, principalmente los órganos del sistema retículo endotelial. Las vías aerodigestivas superiores son afectadas principalmente en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en pacientes seropositivos al VIH^{1,2,9}.

A continuación se describe el caso de paciente VIH positiva, quien desarrolló Histoplasmosis Aguda Diseminada, de interés odontológico especial pues se inicia la enfermedad por lesiones en cavidad bucal y se constituye en un reto diagnóstico por la ausencia histopatológica de granulomas y la dificultad para identificar el microorganismo implicado. El propósito de este trabajo fue presentar un caso inusual de micosis profunda en la que, debido al estado de anergia en la que se encontraba la paciente, no hubo formación de granulomas, típicos en este tipo de infecciones.

Reporte del caso

Paciente femenina de 38 años de edad, natural y procedente de Carapita, Distrito Capital, quien acudió a consulta por presentar lesión ulcerativa, con aumento progresivo de tamaño en comisura bucal, con un mes de evolución, sobre la cual se aplicaron diversas sustancias de manera paliativa tales como yodo, alcanfor, azul de metileno, pasta dental y nistatina; como no experimentó mejoría alguna

se automedicó con Benzetacil, Ketoconazol y Amoxicilina. Sus antecedentes familiares no son contributorios al caso y en cuanto a los personales la paciente es VIH positivo desde el año 1998, sin haber recibido hasta la fecha tratamiento antirretroviral.

Al examen clínico extrabucal se observó macroquelia importante a expensas del labio inferior, lesión ulcerativa en comisura del lado derecho, en cuyos bordes había formación de costra rodeada de un halo eritematoso y en el centro secreción purulenta (Figura 1). En la cara interna se presentó igualmente lesión ulcerativa de bordes elevados y blanquecinos hacia la parte anterior, con un fondo irregular con zonas eritematosas entremezcladas con zonas blanquecinas extendiéndose hacia la parte posterior del carrillo (Figura 2).

Se plantean como diagnósticos provisionales Paracoccidioidomicosis vs. Carcinoma de células escamosas y se proceden a realizar los estudios pertinentes que incluían radiografía de tórax, en la cual no se observó afectación pulmonar; evaluación hematológica prequirúrgica en la que se evidenció pancitopenia marcada y un conteo de CD4 de 28 células por mm³; serología para hongos, examen directo, citología y cultivo en Agar Saboureaud los cuales resultaron negativos; y finalmente, biopsia de la lesión bucal. El estudio histopatológico del fragmento de mucosa bucal con tinción de hematoxilina y eosina mostró pérdida del epitelio, denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, sin presencia de granulomas, ni atipia celular; se utilizó tinción especial de Grocott - Gómori para identificar hongos y no hubo evidencias de levaduras.

La lesión evolucionó rápidamente a una condición más severa, lo que antes eran bordes elevados comenzaron a formar verdaderas masas tumorales, con una consistencia firme y superficie con puntillado hemorrágico, cubiertas parcialmente por pseudomembranas



Figura 1. Vista extrabucal.

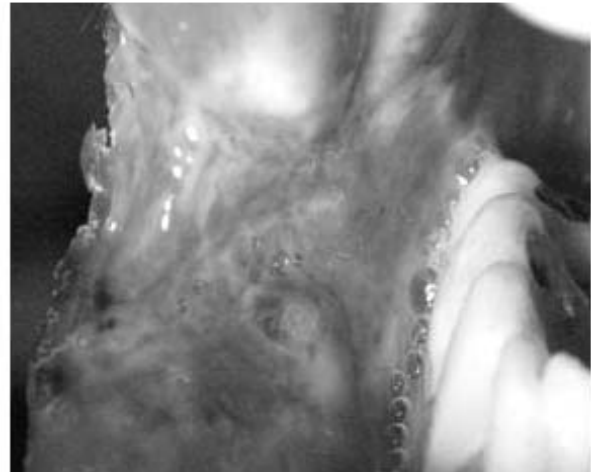


Figura 2. Vista intrabucal.



Figura 3. Evolución de la lesión, vista extrabucal (a) e intrabucal (b).

blanquecinas y se conservó la macroquelia en ambos labios (Figura 3). Se planteó entonces la posibilidad de tratarse de una lesión ulcerativa por citomegalovirus o inclusive Noma.

El estado general prosiguió al deterioro por lo que es recluida en el Hospital Universitario de Caracas, en el Servicio de Infectología, con fiebre, lesiones máculo-papulares en piel de miembros superiores e inferiores (Figura 4), pancitopenia severa, conteaje de CD4 de 10 células por mm³, LDH elevada, esplenomegalia, hepatomegalia y deterioro de la función

hepática evidenciada por tiempos de coagulación prolongados, por lo que se realizaron nuevos estudios microbiológicos y serológicos que fueron negativos a virus, hongos y bacterias. Se decide realizar una nueva biopsia bucal y finalmente el estudio histopatológico con tinción de Grocott-Gomori evidenció la presencia de la levadura de *H. capsulatum* infiltrando la mucosa (Figura 5).

Se concluyó el diagnóstico de *Histoplasmosis Aguda Diseminada*, por lo que se instauró terapia antimicótica con 40 mg diarios de



Figura 4. Lesiones máculo-papulares en extremidades.

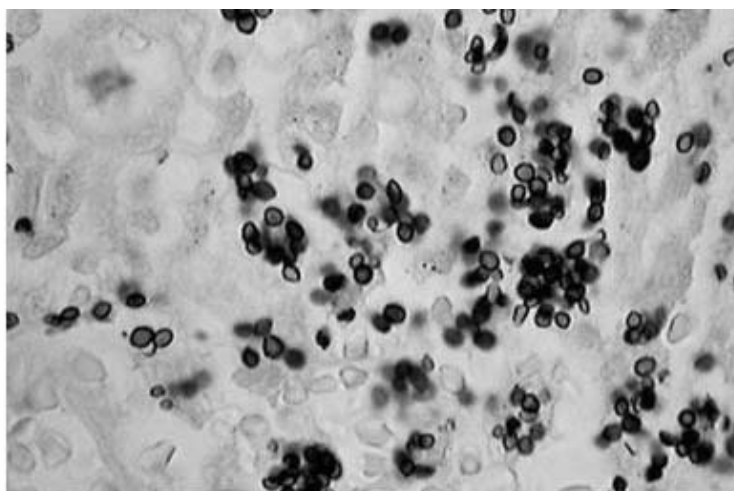


Figura 5. Estudio histopatológico con tinción de Grocott-Gomori.

Anfotericina B, transfusiones de unidades de concentrado globular y terapia antirretroviral correspondiente: Kaletra y Combivir. En dos meses la paciente había evolucionado satisfactoriamente, con remisión completa de la lesión tanto extra como intrabucalmente (Figura 6), y con notable mejoría de la condición sistémica, por lo que egresó del centro hospitalario con mantenimiento antimicótico de 50 mgs de Anfotericina B hasta tanto superase las 200 células T CD4.

Discusión

Actualmente se han identificado dos especies del *H. capsulatum* como agentes causales de la histoplasmosis que afecta específicamente a humanos, el *Histoplasma capsulatum var capsulatum* encontrado principalmente en regiones del continente americano y el *Histoplasma capsulatum var duboisii*, en África. Este hongo dimórfico habita en terrenos húmedos ricos en nitrógeno, sobre todo aquellos abonados por

excretas de aves y murciélagos^{1-4,10,11}. Llama la atención en este caso reportado, que la paciente, a pesar que su oficio era comerciante, refirió que se dedicaba a la cría de gallinas, lo cual sugiere el origen de la infección.

Una vez que el microorganismo se encuentra en los pulmones atraviesa el intersticio y es fagocitado por los macrófagos alveolares, los cuales pueden destruir completamente el hongo o bien actuar como células presentadoras de antígenos, sensibilizando así a linfocitos T y B para desarrollar una respuesta tanto celular como humoral que limita la infección, bien sea por la formación de granulomas o por la formación de anticuerpos específicos en contra del microorganismo. La cantidad de esporas inhaladas y el estado inmunológico del huésped determinarán la expresión de la enfermedad, pudiendo manifestarse ésta como una Histoplasmosis Aguda o Crónica que generalmente se limita a los pulmones^{1, 3, 5, 9,12-15}.

Existe otra forma de presentación de la Histoplasmosis llamada Aguda Diseminada (HAD) que ocurre en 1 de cada 5000 personas, pero en pacientes VIH/SIDA representa entre el 2% al 10% de los casos. Esto tiene su explicación en el hecho de que la infección por el *H. capsulatum* es combatida por los macrófagos y linfocitos los cuales son las principales poblaciones celulares blanco del virus de inmunodeficiencia humana. Dadas las alteraciones de estas células, el microorganismo se disemina rápidamente a otros órganos, principalmente a los del sistema retículo endotelial, provocando en ellos cambios estructurales y funcionales^{1, 2, 9, 10,12-16}.

De esta patogenia se derivan los signos y síntomas típicos en esta enfermedad, observándose hepatomegalia por la afección del hígado, con liberación de enzimas indicativas de daño hepatocelular como la lactato deshidrogenasa, esplenomegalia por afección del bazo, y cuando afecta la médula ósea se puede de-

notar una pancitopenia severa marcada. Generalmente se presentan lesiones máculo-papulares en piel de miembros superiores e inferiores y fiebre^{2, 4, 5,10-14,17}.

Las lesiones en cavidad bucal pueden o no estar presentes en la HAD, y cuando las hay se tratan de lesiones ulcerativas que no cicatrizan, pueden ubicarse en borde lateral de lengua, paladar o reborde alveolar. Es importante resaltar que en el caso reportado, la primera manifestación de la enfermedad fue en cavidad bucal, sin embargo, no se evidenció la presencia del microorganismo en dicha lesión en los distintos estudios histopatológicos y microbiológicos que se realizaron en una primera fase de diagnóstico y dada la persistencia de la misma, se denotó la infiltración en la mucosa bucal del *H. capsulatum* valiéndose de la biopsia incisional como valiosa herramienta de diagnóstico^{2, 4, 11, 16,17}.

Llama la atención en este caso que una prueba de gran interés y utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad, como lo es la serología para hongos, resultó negativa en dos oportunidades, aun estando activa la infección y esto se debe al estado de anergia en el que se encontraba la paciente, quien con una leucopenia tan severa perdió la capacidad para formar anticuerpos contra el microorganismo, así como tampoco desarrollar la formación de granulomas, por lo que lo fue imposible identificar estas estructuras en un estudio histopatológico con hematoxilina y eosina.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial de esta enfermedad con otras micosis profundas como la Paracoccidioidomicosis, con el Carcinoma de células escamosas y con la Tuberculosis, que además de la afección pulmonar puede presentar lesiones ulcerativas en la mucosa con bordes elevados que no cicatrizan. Otros diagnósticos importantes de los que se debe diferenciar son las úlceras provocadas por leishmaniasis, por citomegalovirus y con la sífilis, que muestra similitud tanto por las lesiones

máculo-papulares en piel como por las lesiones en cavidad bucal^{3-5, 16,18-22}.

Las lesiones dermatológicas de HAD en pacientes VIH/SIDA no son diagnósticas pues semejan una amplia gama de lesiones comúnmente asociadas a infección por VIH como reacciones a medicamentos, foliculitis eosinofílica, sífilis, psoriasis, prurigo VIH y muchas otras alteraciones de naturaleza viral, micótica o bacteriana²². De ahí la importancia de incluir métodos específicos para el diagnóstico de histoplasmosis en cuadros similares a este caso.

En cuanto al tratamiento, diversos autores han reportado el uso de Itraconazol 200 mgs cada 12 horas o el uso de Anfotericina B, 40 mgs en una dosis diaria y acumulativa^{4, 5, 10, 11,17-21}. Anfotericina B es la droga de elección para la fase de inducción en la HAD. Debe siempre indicarse una fase de mantenimiento con anfotericina B o con cualquier azol para evitar la recaída en la infección. El Itraconazol es una de las drogas más efectivamente usadas en la fase de mantenimiento^{15, 23, 24}. Sin embargo, éste no debe indicarse cuando el pa-

ciente esté consumiendo inhibidores de la transcriptasa reversa como Efavirenz por su competencia farmacológica²⁵.

El pronóstico de esta enfermedad en personas VIH/SIDA es reservado pues generalmente desencadena en un final fatal, sin embargo, algunos pacientes logran sobrevivir, estando sujetos a una posible reactivación de la enfermedad dependiendo de las variaciones en el estado inmunológico y contaje de CD4 que presenten en un momento determinado^{2,10,16,18-21}.

Los macrófagos y linfocitos constituyen la principal línea de defensa contra el *H. capsulatum* limitando la infección, pero no ocurre así en pacientes con VIH, en los que el virus induce un estado de anergia que favorece la diseminación progresiva y dificulta el diagnóstico, que a través de distintas técnicas busca identificar estructuras como granulomas tisulares o anticuerpos circulantes, que estuvieron ausentes en el caso presentado, ya que estudios histopatológicos y serológicos resultaron negativos para los elementos antes mencionados.

Referencias

1. Woods JP. Histoplasma capsulatum. Molecular genetics, pathogenesis and responsiveness to its environment. Fungal Genet Biol 2002; 35:81-97.
2. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. Am J Trop Med Hyg 2005; 73: 576-82.
3. Alcure ML, Di Hipólito Júnior O, Almeida OP, Bonilha H, Lopes MA. Oral histoplasmosis in an HIV-negative patient. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101: 33-69.
4. Valle AC, Moreira LC, Almeida-Paes R, Moreira JS, Pizzini CV, Muniz Mde M, et al. Chronic disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the mouth: case report. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006; 48: 113-6.
5. Paul AY, Aldrich S, Scott RS, Ellis MW. Disseminated histoplasmosis in a patient with AIDS: case report and review of the literature. Cutis 2007; 80: 309-12.

6. Panizo MM, Dolande M, Reviákina V, Maldonado B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas: Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. *Rev Soc Ven Microbiol* 2001; 21: 30-35.
7. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:162-9.
8. Cunha VS, Zampese MS, Aquino VR, Cestari TF, Goldani LZ. Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: particular aspects in a Latin-American population. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 250-5.
9. Newman SL. Macrophages in host defense against *Histoplasma capsulatum*. *Trends Microbiol* 1999; 7: 67-71.
10. Gomes Ferreira O, Vieira Fernandes A, Sebastião Borges A, Simão Ferreira M, Mota Loyola A. Orofacial manifestations of histoplasmosis in HIV-positive patients: a case report. *Med Oral* 2001; 6:101-5.
11. Joshi SA, Kagal AS, Bharadwaj RS, Kulkarni SS, Jadhav MV. Disseminated histoplasmosis. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 297-8.
12. Kurowski R, Ostapchuk M. Overview of histoplasmosis. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2247-52.
13. Negroni R, Helou SH, López Daneri G, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al sida. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21:75-8.
14. Deepe GS Jr. Immune response to early and late *Histoplasma capsulatum* infections. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 359-62.
15. Duarte-Escalante E, Zenteno E, Taylor ML. Interaction of *Histoplasma capsulatum* yeasts with galactosylated surface molecules of murine macrophages. *Arch Med Res* 2003; 34: 176-83.
16. Ferreira OG, Cardoso SV, Borges AS, Ferreira MS, Loyola AM. Oral histoplasmosis in Brazil. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93:654-9.
17. Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, et al. Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E33-9.
18. Nittayananta W, Kumplanont P, Srisintorn S, Akkayanont P, Chungpanich S, Teanpaisan R, et al. Oral histoplasmosis associated with candidiasis in HIV-infected patients: a report of two cases. *Br Dent J* 1997;182:309-12.
19. Casariego Z, Kelly GR, Perez H, Cahn P, Guelfan L, Kaufman S, et al. Disseminated histoplasmosis with orofacial involvement in HIV-I-infected patients with AIDS: manifestations and treatment *Oral Dis* 1997; 3:184-7.
20. Greene L, Peters B, Lucas SB, Poznaniak AL. Extrapulmonary tuberculosis masking disseminated histoplasmosis in AIDS. *Sex Transm Infect* 2000; 76:54-6.
21. Rahman MT, Bakar NH, Philip R, Shamsudin AR. Oral histoplasmosis presenting as oral ulcer in a non-HIV patient. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35: 388-90.
22. Vijayan C, Suprakasan S, Kumar GN, Nair PS, Jayapalan S. Primary mucocutaneous histoplasmosis presents as oral ulcer. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73:209.

23. Drew RH. Pharmacotherapy of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1510-8.
24. Singhi MK, Gupta L, Kacchawa D, Gupta D. Disseminated primary cutaneous histoplasmosis successfully treated with itraconazole. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 405-7.
25. Koo HL, Hamill RJ, Andrade RA. Drug-drug interaction between itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: E77-9.