

Síndrome hemofagocítico secundario a histoplasmosis diseminada: reporte de caso

Cristian Iván García Rincón,^{1*} Ricardo Arturo Martínez García,² Francisco Javier Meza Cadavid.³

¹ Médico Internista, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquía, Colombia.

² Médico Internista e Infectólogo, Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira, Risaralda, Colombia

³ Médico Internista y Hematólogo, Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira, Risaralda, Colombia.

* Correo electrónico: vesalio21@yahoo.com

Fecha de Recepción: 26-05-2013.

Fecha de Aceptación: 26-11-2013.

Resumen

La histoplasmosis es una micosis causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. El síndrome hemofagocítico es una enfermedad potencialmente mortal causada por la activación inapropiada de linfocitos y macrófagos, que conduce a daño celular en múltiples órganos y sistemas. Describimos el caso de un paciente masculino de 46 años de edad, con infección VIH/SIDA, con fiebre, disnea, pérdida de peso y pancitopenia, quien presenta un síndrome hemofagocítico secundario a una histoplasmosis diseminada, diagnóstico este realizado por estudios de médula ósea.

Palabras claves: VIH; SIDA; Histoplasmosis; Síndrome hemofagocítico.

Hemophagocytic syndrome secondary to disseminated histoplasmosis: a case report

Abstract

Histoplasmosis is a mycosis caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. Hemophagocytic syndrome is a potentially lethal condition caused by inappropriate activation of lymphocytes and macrophages, leading to cellular damage in multiple organs and systems. We describe the case of a patient 46 years old with HIV Infection/AIDS, with fever, dyspnea, diarrhea, weight loss and pancytopenia, who presents a disseminated histoplasmosis with a secondary HFS, this diagnosis made by bone marrow studies.

Key words: HIV; AIDS; Histoplasmosis; Hemophagocytic syndrome.

Introducción

La histoplasmosis es una infección micótica causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. Éste ha sido clasificado en tres variedades, dos de las cuales son patógenas para los humanos: *H. capsulatum* var *duboisii* –encontrada principalmente en África– e *H. capsulatum* var *capsulatum*, endémica en ciertas áreas de Norte, Centro y Suramérica, África y Asia (1,2).

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una condición potencialmente mortal causada por la activación inapropiada y la proliferación de linfocitos y macrófagos, en presencia de una respuesta inmune reguladora inadecuada, que conduce al daño de múltiples órganos y sistemas; generalmente cursa con hemocitopenias, ferritina elevada y hepato-esplenomegalia (3-5). Ha sido clasificado en una forma primaria y una secundaria o reactiva, esta última asociada con una variedad de infecciones (virales, bacterianas, micóticas, parasitarias), enfermedades autoinmunes y neoplasias. Dada la presencia de síntomas inespecíficos y su rareza, puede ser diagnosticado en fases tardías, redundando en alta mortalidad (6-8).

Presentamos el caso de un hombre de 46 años de edad, a quien en el debut clínico de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se le diagnosticó SHF secundario a histoplasmosis diseminada (HD).

Caso

Hombre de 46 años de edad, con cuadro de tres meses de evolución de pérdida significativa de peso, fiebre y diaforesis vespertinas. Adicionalmente, tos seca y disnea.

Al ingreso se observa caquético, febril, taquicárdico, presión arterial (sistólica/diastólica) de 81/55 mmHg y con hipoxemia. Se encuentran adenopatías cervicales y esplenomegalia.

Dentro de las pruebas se documentan: ELISA para VIH y prueba confirmatoria por Western Blot, positivas, infiltrados micronodulares difusos en radiografía de tórax (Figura 1), adenomegalias mesentéricas (Figura 2), engrosamiento de la pared del intestino delgado y esplenomegalia en la tomografía de abdomen. Se realiza diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Se inicia tratamiento con medicamentos antituberculosos (rifampicina- isoniazida- pirazinamida- ethambutol), anfotericina B y con trimetoprim-sulfa (TMS).



Figura 1. Radiografía de Tórax PA: Infiltrados micro-reticulares generalizados.

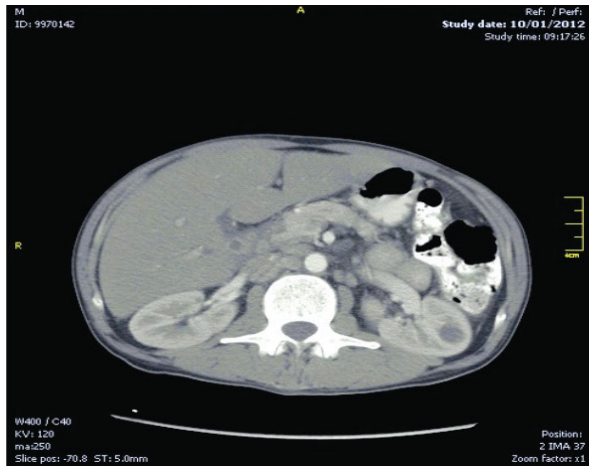


Figura 2. TAC Abdominal Contrastada. Adenomegalias mesentéricas y engrosamiento de la pared del intestino delgado.

Dentro de su evolución, tórpida, destacan: baciloscopias seriadas negativas, deshidrogenasa láctica (DHL) 520 UI/L, AST 41 UI/L, ALT 117 UI/L, pancitopenia (nadir de los valores: leucocitos: 1.700/mm³, neutrófilos: 1479/mm³, linfocitos: 204/mm³, hemoglobina: 6,1 g/dl, plaquetas: 38.000/mm³, que contraindican la realización de fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar.

Se presume toxicidad medular por TMS, el cual se suspende, continuando terapia con clindamicina más primaquina, ante la posibilidad de infección por *Pneumocystis jirovecii*. Ante necesidad de aislamiento del germen causal, se realiza estudio de médula ósea que demuestra infección por *Histoplasma spp.* y presencia de hemofagocitos (Figura 3), confirmando así el diagnóstico de histoplasmosis diseminada y SHF secundario. Se da continuidad a tratamiento con anfotericina B y se inician esteroides, pero la condición clínica se torna crítica, con presencia de falla respiratoria y choque séptico, por lo que al tratamiento antimicótico, se adiciona glicopéptido y se decide reiniciar antituberculosos. A pesar de estas medidas el paciente fallece.

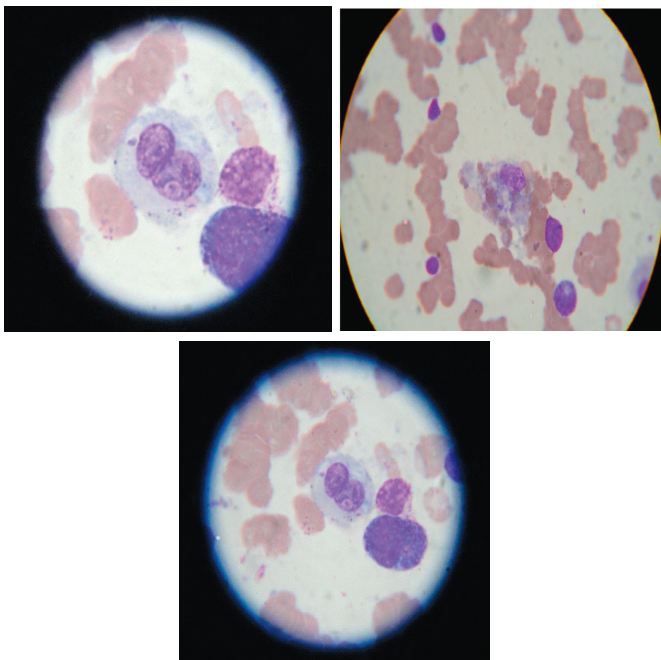


Figura 3. Médula ósea con histoplasmosis y presencia de hemofagocitos.

Discusión

Las principales causas de infiltrados reticulonodulares y miliars en las radiografías de tórax de pacientes con infección por VIH pueden dividirse en 2 grupos. El primero, de etiología común: *P. jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, histoplasmosis, coccidiodomicosis. El segundo, agentes etiológicos inusuales: sarcoma de Kaposi, toxoplasmosis, citomegalovirus, *Leishmania*, neumonitis intersticial linfoide (9,10).

La HD complicando la infección por el VIH es una enfermedad definitoria de SIDA (CDC 1993), ocurre en cerca del 5% de los pacientes procedentes de áreas endémicas, pero se han reportado incidencias tan altas como del 25%.

La infección resulta de la inhalación de las microconidias del hongo y su progresión depende del tamaño del inóculo y del estado inmune del huésped. Las levaduras se forman bajo condiciones de temperatura corporal normal, como en el alvéolo humano. Allí el organismo es fagocitado por los macrófagos, se convierte en levadura en su interior y es transportado a través del sistema reticuloendotelial. Después de varias semanas, los macrófagos son activados para erradicar el microorganismo (11,12). Sin embargo, este puede permanecer latente. Menos del 1% de los pacientes con una primera infección presentarán una enfermedad clínica. Los huéspedes inmunocomprometidos, con alteración de la inmunidad celular o en edades extremas, pueden presentar una enfermedad diseminada (13-16).

Las radiografías de tórax pueden ser normales, pero más del 50% de los pacientes presentan anomalías radiográficas, con patrones alveolares, reticulonodulares, intersticiales o infiltrativos (Figura 1) (17). Otros hallazgos de laboratorio, inespecíficos, son: hemocitopenias, elevación de transaminasas y bilirrubinas.

Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis son variadas. En el huésped inmunocompetente, causa una enfermedad limitada; en el inmunocomprometido, existe mayor riesgo de HD, la cual se presenta con un cuadro de fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia. Muchos casos de HD pueden ser diagnosticados erróneamente como tuberculosis (TB), dado el solapamiento de las características clínicas, radiológicas e histopatológicas.

El SHF es una condición crítica que requiere la identificación temprana del evento subyacente, el tratamiento del mismo y, en algunos casos, terapia inmunosupresora. Hasta donde se sabe, los pocos casos de SHF asociado con histoplasmosis han sido descritos en pacientes con: infección por VIH, hepatitis C, receptores de trasplantes renal o cardíaco, neoplasias hematológicas y unos pocos pacientes inmunocompetentes (18).

La mortalidad del SHF asociado a procesos infecciosos se estima entre 52-73% (4). Aunque el tratamiento de la infección subyacente ha sido asociado con recuperación en cerca del 60-70% de los pacientes, se ha propuesto la terapia inmunosupresora aunada al tratamiento antimicrobiano, en lugar de la monoterapia con este último. Sin embargo, no hay en el momento un estándar de oro para la terapia.

Dada la grave condición inmunológica del paciente y sus características clínicas, era necesario descartar una tuberculosis (TB), sin desestimar la posibilidad de una HD u otra infección oportunista; por ello se dio inicio a terapia antituberculosa, antimicótica y cubrimiento adicional para infección por PCP. Lo anterior, sumado a los hallazgos de pancitopenia, hacía imperiosa la necesidad de ampliar los estudios hematológicos.

En los pacientes con inmunosupresión y dificultades en los abordajes diagnóstico y terapéutico, son útiles las evaluaciones de médula ósea, indicándose que los mielocultivos pueden arrojar positividad entre el 72-90% vs 57-91% de los hemocultivos en el diagnóstico de HD en pacientes con VIH. Igualmente, se informa que la identificación del germen por tinciones especiales en el extendido de sangre periférica o en muestras de tejidos es diagnóstica, siendo positiva en alrededor del 25-68%, en pacientes con HD (7), respaldando los hallazgos obtenidos en nuestro paciente.

Las recomendaciones actuales (2) para el tratamiento de la HD severa son: anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) por 1-2 semanas, seguido por la administración de itraconazol oral (200 mg tres veces al día por tres días, luego 200 mg cada 12 horas por un total de 12 meses) –Recomendación A-I–. La sustitución por otra formulación lipídica en una dosis de 5 mg/kg/día podría ser preferida en algunos pacientes según tolerabilidad o costo (Recomendación A-III). La formulación de anfotericina B deoxicolato (0,7 a 1 mg/kg/día) es una alternativa a la formulación lipídica en pacientes quienes están en bajo riesgo de nefrotoxicidad (Recomendación A-III), o según disponibilidad. En este caso fue empleada la anfotericina B deoxicolato, teniendo en cuenta la disponibilidad intrahospitalaria.

La HD es una infección oportunista que afecta principalmente a los pacientes con severo compromiso de la inmunidad celular, como es el caso de las personas con infección VIH/SIDA. No obstante, es infrecuente su modo de presentación a la manera de un SHF, siendo muy pocos los casos reportados en la literatura mundial hasta el momento.

Este caso es ilustrativo de la necesidad de descartar un síndrome hemofagocítico, entidad potencialmente mortal, en el paciente inmunosuprimido con pancitopenia, después de excluir causas toxicológicas, medicamentosas o autoinmunes, debiéndose para ello tener en consideración, el uso de estudios de médula ósea, incluyendo mielocultivos.

Agradecimientos

A la Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira, Risaralda, Colombia. A la doctora Carolina Muñoz Grajales, internista y reumatóloga del Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Antioquía, Colombia).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Gil-Brusola A, Pemán J, Santos M, Salavert M, Lacruz J, Gobernado M. Disseminated histoplasmosis with hemophagocytic syndrome in a patient with AIDS: description of one case and review of the Spanish literature. *Rev Iberoam Micol* 2007;24(4):312-316.
2. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America *Clin Infect Dis* 2007;45(7):807-825.
3. Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7(12):814-822.
4. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med* 2006;38(1):20-31.
5. Wang Z, Duarte AG, Schnadig VJ. Fatal reactive hemophagocytosis related to disseminated histoplasmosis with endocarditis: an unusual case diagnosed at autopsy. *South Med J* 2007;100(2):208-211.
6. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997;65(3):215-226.
7. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):95-109.
8. Kumar N, Jain S, Singh ZN. Disseminated histoplasmosis with reactive hemophagocytosis: Aspiration cytology findings in two cases. *Diagn Cytopathol* 2000;23(6):422-424.
9. Hull MW, Phillips P, Montaner JS. Changing Global Epidemiology of Pulmonary manifestations of HIV/AIDS. *Chest* 2008;134(6):1287-1298.
10. Bartlett JG, Gallant JE, Pharm PA. Medical Management of HIV infection. Johns Hopkins University School of Medicine (2009-2010), Baltimore, 2010.
11. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):115-132.
12. van Koeveeringe MP, Brouwer RE. *Histoplasma capsulatum* reactivation with haemophagocytic syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Neth J Med* 2010;68(12):418-421.
13. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med* 2009;30(2):217-225.
14. Lo MM, Mo JQ, Dixon BP, Czech KA. Disseminated Histoplasmosis associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10(3):687-691.
15. Guiot HM, Bertrán-Pasarell J, Tormos LM, González-Keelan C, Procop GW, Fradera J, Sánchez-Sergentón C, Méndez W. Ileal perforation and reactive hemophagocytic syndrome in a patient with disseminated histoplasmosis: the role of the real-time polymerase chain reaction in the diagnosis and successful treatment with amphotericin B lipid complex. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57(4):429-433.
16. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(1):1-19.
17. Allen CM, Al-Jahdali HH, Irion KL, Al Ghanem S, Gouda A, Khan AN. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Ann Thorac Med* 2010;5(4):201-216.
18. Keller FG, Kurtzberg J. Disseminated histoplasmosis: a cause of infection-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16(4):368-371.