

# Infección cerebral por *Histoplasma capsulatum* en paciente con sida

Recibido: 02/05/2015 Aceptado: 09/07/2015

Gisela Bejarano<sup>1</sup>, Marcelo Gañete<sup>2</sup>, Patricia Santillán<sup>3</sup>,  
Cecilia Sampere<sup>4</sup>, Daniel Sztokhamer<sup>5</sup>.

**Resumen** *Introducción: la histoplasmosis es una micosis endémica de distribución mundial. Constituye un serio problema en huéspedes inmunocomprometidos en los que desarrolla una enfermedad grave y rápidamente progresiva. En estos pacientes, la enfermedad se presenta como forma diseminada. El compromiso aislado del sistema nervioso central constituye una forma extremadamente rara de la misma en individuos tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos.*

*Caso clínico: paciente VIH-sida, VHC reactiva, con histoplasmosis cerebral y enfermedad diseminada por Citomegalovirus, no era adherente al TARV. Su cuadro clínico fue el de una gastroenterocolitis con lesiones cutáneas polimorfas, síntomas generales y descompensación clínica progresiva. Presentó durante su evolución neutropenia crítica y deterioro del sensorio y falleció tras una internación prolongada.*

*Conclusiones: la histoplasmosis diseminada debe ser planteada entre los diagnósticos diferenciales de los pacientes con sida y síntomas constitucionales. A pesar de su rareza, el compromiso del sistema nervioso aislado junto con las dificultades que implica su diagnóstico, debe ser considerado en nuestro medio en los pacientes inmunodeprimidos, ya que su identificación y tratamiento tempranos se asocian a mejor pronóstico.*

**Palabras clave:** VIH, sida, histoplasmosis, cerebral.

<sup>1</sup>Médica infectóloga. H.I.G.A. Evita. Lanús. Pcia. Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup>Médico infectólogo. H.I.G.A. Evita. Lanús. Pcia. Buenos Aires. Argentina.

<sup>3</sup>Médica infectóloga. H.I.G.A. Evita. Lanús. Pcia. Buenos Aires. Argentina.

<sup>4</sup>Médica infectóloga. H.I.G.A. Evita. Lanús. Pcia. Buenos Aires. Argentina.

<sup>5</sup>Médico infectólogo. H.I.G.A. Evita. Lanús. Pcia. Buenos Aires. Argentina.

Dirección para correspondencia:

Dr. Daniel Sztokhamer.

Lamadrid 360. 1832 Lomas de Zamora. Pcia. Buenos Aires.

Argentina. TE: 54.11. 4244-6082.

E-mail: danysztocky@hotmail.com

## Introducción

La histoplasmosis es una enfermedad causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimorfo. *Histoplasma capsulatum var capsulatum* es la agente causal de la histoplasmosis americana, la infección fúngica sistémica endémica más prevalente en las Américas.

El pulmón es el órgano más frecuentemente afectado. Las presentaciones pueden ser clasificadas como sintomáticas o asintomáticas, agudas o crónicas, focales o diseminadas. Afecta tanto a pacientes inmunocompetentes como a inmunodeprimidos, aunque con

diferentes formas clínicas. La enfermedad es generalmente benigna, pero el riesgo de muerte es importante en la variante diseminada, en casos asociados a sida y en pacientes con compromiso meningo-cerebral (1).

Las áreas endémicas de esta micosis presentan un clima subtropical o templado, con temperaturas medias anuales entre los 15°C y 22°C, con promedios pluviométricos de 1 000 mm anuales, humedad relativa mayor del 60% y se sitúan en la vecindad de las grandes cuencas fluviales. En el continente americano predomina en el centro-este de Estados Unidos; la Serra do Mar en el sur de Brasil, la cuenca del Orinoco en Venezuela y la del Río de la Plata que se extiende entre Argentina, Uruguay, Paraguay y sur de Brasil.

Ciertos recintos cerrados, como cuevas habitadas por murciélagos, gallineros, donde se mantienen condiciones ideales para el desarrollo del hongo, pueden dar origen a brotes epidémicos por la exposición simultánea de varias personas. Los defectos de la inmunidad mediada por células favorecen la aparición de las formas diseminadas, particularmente graves en pacientes con linfomas que reciben quimioterapia, trasplantados renales y sujetos con sida. Las formas diseminadas agudas resultan de la reactivación de la infección latente y son mucho más graves en enfermos con sida que en otras personas con otro tipo de inmunodeficiencia (2).

La infección del sistema nervioso ocurre en un 5 a 10% de las formas progresivas y diseminadas. La neurohistoplasmosis es poco frecuente en personas inmunocompetentes (3).

## Caso clínico

Mujer de 23 años, procedente de Lanús, ama de casa, con antecedentes de infección VIH y hepatitis C, no adherente al tratamiento antirretroviral (TARV). Consultó por un cuadro de días de evolución con vómitos alimentarios y biliosos, junto con diarrea líquida de aproximadamente 5 episodios/día, sin fiebre ni equivalentes.

Antecedente de internación reciente por diarrea por *Cryptosporidium spp* y *Strongyloides stercoralis*, recibiendo tratamiento y reinicio de TARV. Laboratorio de Enero 2010: Rto. de CD4: 71/mm<sup>3</sup> (6%). CV: 6900 copias (log. 3,83), sin controles posteriores.

En la visita inicial se constató: mal estado general, caquexia y lesiones cutáneas diseminadas, eritematosas, polimorfas, algunas con vesículas, otras con costras. Abdomen distendido, blando, doloroso a la palpación en forma difusa, sin defensa ni reacción peritoneal.

Al ingreso presentaba el siguiente laboratorio: hematocrito 36%. Hemoglobina 12,1 grs%. Plaquetas 155 000 u/ml. Glóbulos blancos 4 100/mm<sup>3</sup>. Urea 26 mg/dl. Amilasa 22 u/ml. Evolucionó en mal estado general, con hipoproteinemia, persistiendo con diarrea.

Se le realizó videoendoscopia alta que informó hernia hiatal y gastroduodenitis erosiva. En un nuevo examen parasitológico de materia fecal se aisló *Cryptosporidium sp*, y regular cantidad de larvas rabditoides de *Strongyloides stercoralis*. Biopsia cutánea: inflamación inespecífica.

Intercurrió con neutropenia crítica y deterioro de sensorio y falleció tras 30 días de internación. Tomografía computarizada cerebral sin alteraciones, tomografía de tórax con infiltrados bibasales. Hemocultivos bacterianos, micológico y para micobacterias, negativos.

Informe de necropsia: a nivel cerebral, microfoco a nivel occipital de necrosis por coagulación. Con técnicas de PAS y Grocott: microorganismos capsulados que por tinción y morfología de los mismos corresponden a *Histoplasma capsulatum*. Inclusiones intranucleares altamente características de infección por *Citomegalovirus* que afecta pulmones, estómago y glándulas suprarrenales, si bien no pudo confirmarse por biología molecular ni técnicas de inmunohistoquímica.

## Discusión

En huéspedes inmunocompetentes el compromiso del sistema nervioso central (SNC) por *Histoplasma capsulatum* se puede manifestar como una meningitis crónica, lesiones focales encefálicas o de la médula espinal, ataques cerebrovasculares y encefalitis (3). La afectación encefálica se considera que ocurre por vía hematogena. Los estudios de autopsia revelan que la histoplasmosis del SNC ocurre en el 5-10% de los casos de infección diseminada, aunque los síntomas neurológicos están ausentes en muchos de ellos (4). La meningitis es la forma más frecuente (60% en enfermedad del SNC). Los síntomas y signos de la misma son vagos e incluyen cefalea, cambios en la personalidad y déficit cognitivo. La fiebre está presente en casi todos los casos. Hallazgos focales como neuropatías craneales pueden verse ocasionalmente. Después de la meningitis, las lesiones por orden de frecuencia son las masas intraparenquimatosas (25%) y el embolismo cerebral debido a endocarditis que se observa en el 10% de pacientes con enfermedad diseminada. Es menos común la mielopatía que puede ser secundaria al compromiso de las meninges espinales o a granulomas intramedulares (4).

En huéspedes inmunodeprimidos, principalmente en los pacientes VIH-sida, tiene manifestaciones clínicas variables: histoplasmosis diseminadas y localizadas (cutáneo-mucosa, ganglionar, pulmonar crónica y más raramente cerebral con lesión ocular, mediastinal y pericárdico). En el 90% de los casos se desarrolla con un nivel de CD4 < 100 células/ml. Constituye una enfermedad oportunista definitoria de sida (Categorías del CDC, 1993). La presentación más habitual es la forma diseminada. El compromiso del sistema nervioso central puede manifestarse como una meningoencefalitis a líquido claro con afectación de pares craneanos, en forma similar a la tuberculosis y a la criptococosis (5).

En ambos tipos de huéspedes, el diagnóstico de histoplasmosis del SNC suele ser difícil en ausencia de manifestaciones de infección en otros órganos. Los hallazgos de los métodos por imágenes son inespecíficos. La radiografía de tórax es normal en el 35-45% de los casos (1). En cuanto a los métodos serológicos, las técnicas más empleadas son las técnicas de inmunodifusión y la fijación del complemento con el empleo de antígenos, pudiendo ser utilizadas tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo (LCR) (1,6). La fijación del complemento es más sensible pero menos específica para el diagnóstico, pero tiene falsos positivos en pacientes con otras micosis. La mayor limitación de las pruebas serológicas es su baja sensibilidad en los pacientes inmunodeprimidos, especialmente los pacientes con sida, en ellos la reactividad puede ser sólo del 50%.

El estándar de oro en el diagnóstico de la histoplasmosis del SNC es la demostración del *Histoplasma capsulatum* mediante el cultivo del LCR o a través de la visualización del hongo en la biopsia de una de las lesiones focales. El aislamiento de *H. capsulatum* por cultivo es difícil, aún en los casos de meningitis y se requieren múltiples siembras de grandes volúmenes de líquido. Mientras que el aislamiento en sangre, secreciones respiratorias y médula ósea se encuentra en torno al 60% de los casos. Las pruebas para detección del antígeno circulante, polisacáridos del hongo presentes en suero, LCR y orina son reactivas en el 90% de los pacientes con la forma diseminada. Son

de gran importancia por su valor diagnóstico y pronóstico, pero desafortunadamente no están disponibles en nuestro medio (7).

En el caso presentado, no se pudo llegar al diagnóstico en vida de la paciente, ya que debido a su gran deterioro clínico-inmunológico y las múltiples interacciones infecciosas que presentó, se produjo el deceso tras una evolución progresiva sin alcanzar a pensar otras interacciones ni realizar procedimientos más invasivos. Consideramos que esta patología constituye un reto diagnóstico-terapéutico, ya que la signosintomatología es inespecífica, las pruebas diagnósticas disponibles no tienen buena sensibilidad y los tratamientos más eficaces tienen una relación beneficio/toxicidad muy estrecha. En lo que concierne al tratamiento, no hay un consenso absoluto para el mismo, pero la mayoría coincide que en los casos graves de histoplasmosis diseminada, con compromiso cerebral/meningeo o endocardio, el mismo debería iniciarse con drogas fungicidas, siendo de 1ra. indicación el uso de anfotericina B liposomal a dosis de 3-5 mg/kg/día por al menos 4 a 6 semanas, pasando luego a una fase de consolidación con itraconazol 400 a 600 mg/día por 6 a 12 meses. En los sitios que no disponen de anfotericina liposomal, se sigue utilizando la anfotericina desoxicolato a razón de 1 mg/kg/día. En caso de compromiso endocárdico se propone además la cirugía valvular precoz. Durante el tratamiento con itraconazol, se debería realizar control de su concentración plasmática en forma secuencial, dado que esta es diferente según las formulaciones que se utilizan (6).

La histoplasmosis diseminada debe ser planteada entre los diagnósticos diferenciales en los pacientes VIH positivos con bajo recuento de linfocitos CD4 y con síntomas constitucionales. A pesar de que la localización encefálica aislada es una entidad de infrecuente presentación, junto con las dificultades que implican su diagnóstico; debe ser considerada en nuestro medio en los pacientes inmunodeprimidos, ya que la identificación y tratamiento tempranos se asocian al mejor pronóstico.

## Referencias

1. Couppié P, Aznar C, Carme B, et al. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment and prognosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006;19:443-449.
2. Corti M, Negroni R, Esquivel P, et al. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. *Enf Emerg* 2004;6(1): 8-15.
3. Wheatl L, Musian C, Jenny Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:844-852
4. Lizarazo J, Gutierrez P, Chaves O, et al. Histoplasmosis localizada del sistema

- nervioso central en un niño inmuno-competente. Acta Neurol Colomb 2010; 2:120-125.
5. Alarcón R, Cardozo M, Taboada A, et al. Histoplasmosis cerebral y síndrome de histoplasmosis ocular en pacientes con SIDA. A propósito de un caso. Rev Neurol 2000;30:447-459.
  6. Deepe GS. Histoplasma capsulatum. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas, principios y práctica. 7ª Edición. Ed. Elsevier. España, 2012.
  7. Nandí Lozano E, Newton-Sánchez O y Ávila-Figueroa C. Reporte de cinco casos pediátricos de histoplasmosis diseminada. Bol. Med. Hosp. Infant: Mex. 2006; 63 (1): 744-755.

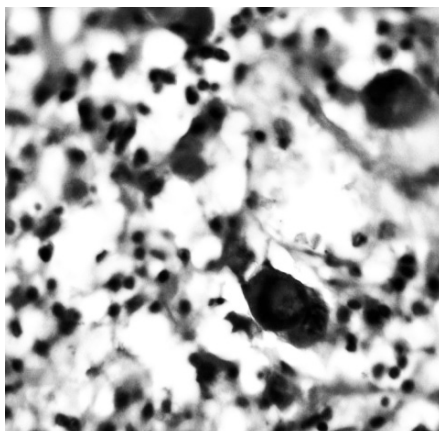


Figura 1. Tejido suprarrenal. Tinción con hematoxilina/eosina (H/E). Aumento: 40X. Fuente: Archivo de Anatomía Patológica, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita".

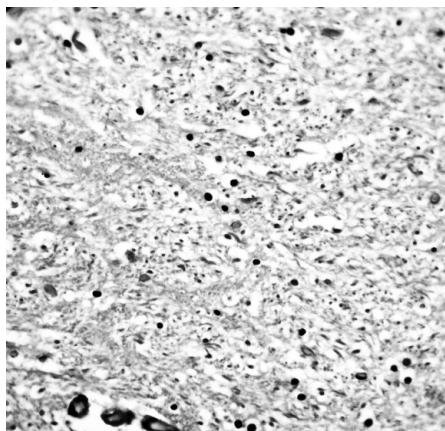


Figura 2. Tejido nervioso. Tinción con H/E. Aumento: 10X. Fuente: Archivo de Anatomía Patológica, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita".

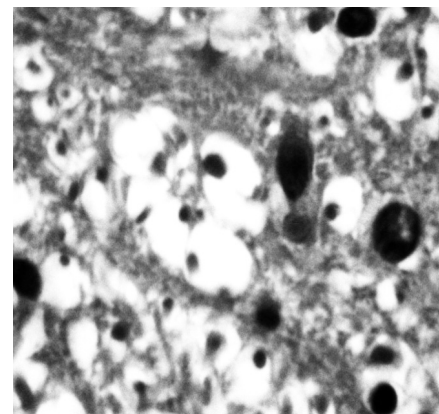


Figura 3- Tejido nervioso. Tinción: Giemsa. Aumento: 100X. Fuente: Archivo de Anatomía Patológica, Hospital Interzonal General de Agudos "Evita".

## ***Histoplasma capsulatum*** ***brain infection in an*** ***aids patient***

***Summary*** Introduction: Histoplasmosis is an endemic fungal infection worldwide distributed. It represents a serious problem in immunocompromised hosts which can develop a severe illness rapidly progressive. In this kind of patients the problem appears as a disseminated entity. The solitary compromise of the Central Nervous System is an extremely rare form in any kind of host, immunocompetent or immunocompromised. Clinical case: An immunocompromised woman infected by hiv-aids, reactive HCV, brain histoplasmosis and disseminated cytomegalovirus disease is presented. She had not adherence to HAART. The disease appears like gastroenteritis with polymorphous skin lesions and general symptoms with progressive clinical worsening. She developed a severe neutropenia and sensory impairment and died at last after a long confine.

Conclusions: Disseminated histoplasmosis must be considered one of differential diagnostics in patients with aids and general symptoms. In spite of its rarity and difficult diagnosis, the compromise of the nervous system must be taken into account in endemic areas in immunocompromised patients since an earlier treatment becomes on a better prognostic.

**Key words:** hiv, aids, histoplasmosis, brain.