

Reporte de caso

Histoplasmosis diseminada en un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico, Un reporte de caso.

Disseminated histoplasmosis in a patient with systemic lupus erythematosus, a case report.

Maria-Camila Solarte^{1,a}, Valeria Cajiao-Gutierrez^{2,b}, Mario Daniel Llanos-Rojas^{3,a,b}

1. Estudiante de Medicina.
2. Médica.
3. Médico, Especialista en Medicina Interna,
Profesor Departamento de Ciencias Clínicas
de la Salud

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia
Universidad Javeriana Cali (Colombia).
b. Clínica Rey David (Cali, Colombia)

CORRESPONDENCIA

Maria Camila Solarte
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8182-0486>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: camilasolarte1203@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 30 de octubre de 2022.

ACEPTADO: 10 de diciembre de 2023.

RESUMEN

La Histoplasmosis es una micosis que suele presentarse en pacientes que reciben inmunosupresores por alguna enfermedad autoinmunitaria, cáncer o algún tipo de trasplante, existiendo reportes de pacientes con síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoidea (AR) o Artritis Seronegativa, sin embargo, no se encuentran casos reportados en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES); por lo tanto, presentamos un reporte de caso de una paciente femenina de 53 años en tratamiento con Micofenolato y Prednisolona para dicha condición, que desarrolló una presentación clínica poco común de la forma diseminada de la enfermedad, con el objetivo de contribuir al diagnóstico y tratamiento temprano de pacientes con características similares y de esta forma repercutir en la morbilidad y mortalidad de la población.

Palabras clave: Histoplasmosis, histoplasmosis diseminada, paciente inmunosuprimido, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Histoplasmosis is a mycosis that usually occurs in patients receiving immunosuppressants for an autoimmune disease, cancer, or some type of transplant, with reports existing of patients with Sjögren's syndrome, Rheumatoid Arthritis (RA), or Seronegative Arthritis. However, there are no reported cases in patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Therefore, we present a case report of a 53-year-old female patient undergoing treatment with Mycophenolate and Prednisolone for this condition, who developed an uncommon clinical presentation of the disseminated form of the disease, with the aim of contributing to the early diagnosis and treatment of patients with similar characteristics and thus impacting the morbidity and mortality of the population.

Key words: Histoplasmosis, disseminated histoplasmosis, immunosuppressed patient, systemic lupus erythematosus.

Solarte MC, Cajiao-Gutierrez V, Llanos-Rojas MD. Histoplasmosis diseminada en un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico, Un reporte de caso. *Revisión de la literatura. Saltem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):81-86.



La Revista Saltem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La Histoplasmosis es usualmente adquirida mediante la inhalación de microconidias o hifas del hongo *Histoplasma capsulatum*, las cuales suelen estar en el suelo contaminado con heces de animales como aves o murciélagos. Este microorganismo se caracteriza por ser un hongo dimórfico térmico, pues crece como un moho en el ambiente y como una levadura a temperaturas mayores a 37°. Posterior a la inhalación de las microconidias, los neutrófilos, macrófagos y linfocitos responden a la infección; al igual que en otras infecciones oportunistas como la tuberculosis, las células de la respuesta inmune responden vía linfática y posteriormente ocurre una diseminación hematogena hacia el sistema reticuloendotelial. Se ha descrito que una de las causas principales que explica por qué los pacientes con algún fallo en la inmunidad sean más propensos a sufrir la forma diseminada de la enfermedad, es debido a un fallo en la activación de la capacidad fungicida de los macrófagos, lo que se puede observar en un estudio realizado en ratones, en donde la administración exógena de citoquinas IL-12, IFN-GAMMA, TNF-ALFA y óxido nítrico, secretado de forma endógena por los macrófagos, disminuyó de forma considerable el recuento de colonias de *H. capsulatum* y aumentó la supervivencia. El fallo de la respuesta inmune hacia el hongo da lugar a la Histoplasmosis progresiva diseminada (HPD), que puede afectar múltiples órganos y, a menudo afecta pulmones, médula ósea, bazo, hígado, glándulas suprarrenales y membranas mucocutáneas.¹

En la literatura existen reportes de casos de HPD en pacientes con Artritis reumatoidea y Artritis psoriásica, sin embargo, no existen casos reportados en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES). Los pacientes con esta condición desarrollan múltiples alteraciones celulares y de la inmunidad humoral, lo que contribuye a una mayor susceptibilidad a infecciones por distintos patógenos, sobre todo aquellos oportunistas. Además, el uso de fármacos inmunosupresores, los cuales se consideran la primera línea de manejo de estas patologías, deprime aún más la respuesta inmune innata y adaptativa contra los microorganismos, aumentando considerablemente la tasa de infección.

Por lo anterior, hacen falta reportes de casos que describan la presentación de la forma diseminada de la Histoplasmosis en otros tipos de enfermedades autoinmunes, como por ejemplo en el LES, lo que podría contribuir, a que aunque sea una enfermedad poco común en nuestro medio, pueda ser sospechada, diagnosticada y tratada de forma temprana y oportuna, evitando el fallecimiento de estos pacientes.

Se presenta un reporte de caso con el fin de abordar dicha brecha del conocimiento y contribuir al manejo de pacientes con Lupus eritematoso sistémico que desarrollan la forma diseminada de la Histoplasmosis.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 53 años, con antecedentes personales de Hipertensión Arterial, Hipotiroidismo, Artritis Reumatoide, Nefritis Lúpica y Lupus Eritematoso Sistémico diagnosticado en 1996, en tratamiento con Micofenolato dos tabletas cada ocho horas, Prednisolona 25 mg día e Hidroxicloroquina una tableta día; no refiere otros antecedentes familiares, farmacológicos y tóxicos.

La paciente consulta a clínica de alta complejidad de la ciudad de Cali (Colombia) por presencia de fiebre intermitente de un mes de evolución que no mejora con la ingesta de Acetaminofén, además refiere el cuadro clínico se asocia a malestar general, tos con expectoración y dolor e inflamación articular que limita la movilidad. Al examen físico: PA 130/80 mmHg, FC 120 lpm, FR 20 rpm, se encuentra paciente en regulares condiciones generales, febril, con signos de dificultad respiratoria, edema grado II en miembro inferior izquierdo, además se encuentra inflamación y deformidad de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas en ambas extremidades superiores.

Se hace radiografía de tórax que evidencia consolidación en lóbulo superior izquierdo (Figura 1), también se realiza hemograma que evidencia glóbulos blancos en 13,28x10³/uL, plaquetas 486 x 10³/uL, neutrófilos 12,37 x 10³/uL, linfocitos 0,20 x 10³/uL, hemoglobina 9,80 g/dl, VCM 85,30 fl, HCM 28,2 pg y, reactantes de fase aguda que muestran PCR 12,26 mg/dl, C3 90,6 mg/dl y C4 15,6 mg/dl.

Se considera cuadro clínico de Neumonía vs Tuberculosis, por lo que se inicia Ampicilina sulbactam más Claritromicina y se solicita toma de TAC de tórax que muestra masa pulmonar apical izquierda en contacto con pared torácica, adenopatías hiliares y pequeñas en ventana aortopulmonar (Figura 2); se hace ADN para *Mycobacterium tuberculosis* y baciloscopias seriadas con resultado negativo y, servicio de neumología indica realización de fibrobroncoscopia con reporte de baciloscopia (BK), hidróxido de potasio (KOH) y gram negativos, cultivo para gérmenes comunes negativo, hallazgo de endo bronquitis crónica y citología negativo para células neoplásicas.

Igualmente, se determina que la paciente cursa con criterios para actividad lúpica con SLEDAI mayor de tres puntos, por lo que reumatología indica tratamiento con pulsos de Metilprednisolona por tres días y posteriormente ciclos de Ciclofosfamida 500 mg cada 15 días por tres meses, sin embargo estos no pudieron ser realizados ya que la paciente persistía con picos febriles y no era posible descartar por completo la posibilidad de un proceso infeccioso activo en el momento.

Posteriormente, la paciente presenta empeoramiento de edema en miembro inferior izquierdo, que se acompaña de dolor, eritema y

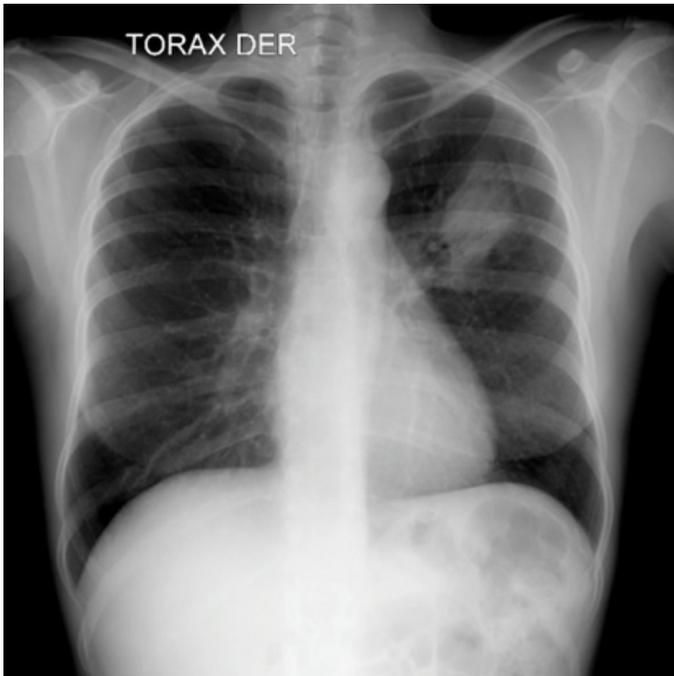


Figura 1. Radiografía de Tórax.

rubor en cara lateral de muslo, se hace ecografía Doppler venoso con resultado normal y se considera celulitis por lo que se adiciona Clindamicina al tratamiento antibiótico; adicionalmente presenta edema en manos y cara que se acompaña de edema progresivo con fovea en ambas extremidades inferiores, se inicia manejo con Furosemida, se hace proteinuria en 24 horas con resultados normales y se solicita medición de albúmina sérica con hallazgo de hipoalbuminemia moderada (3,04 g/dL).

Durante su hospitalización, la paciente presentó múltiples episodios de hematoquecia abundante, por lo que se considera sangrado digestivo bajo y se hace colonoscopia la cual reporta Colitis Ulcerativa con lesiones de gran tamaño en colon ascendente, hallazgos de melenas en colon derecho y sangrado rojo rutilante en colon izquierdo, se toman biopsias de las lesiones; y se inicia manejo con Sulfasalazina.

Simultáneamente, la paciente presenta febrículas, uroanálisis patológico y urocultivo con reporte de *Escherichia Coli* BLEE negativa, por lo que se inicia tratamiento antibiótico con piperacilina tazobactam, es valorada por infectología quien por persistencia de edema asimétrico en miembro inferiores considera repetir ecografía Doppler (sin hallazgos patológicos), y suspende tratamiento antibiótico por ausencia de síntomas urinarios, asimismo ante reporte de fibrobroncoscopia negativa considera valoración por cirugía de tórax que indica toma de nueva biopsia por radiología



Figura 2. TAC de tórax: Parénquima pulmonar con masa en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo de 47x44 mm con densidad de 49 UH que desplaza las estructuras con vidrio esmerilado perilesional y contactando el contorno pleural.

intervencionista, que al valorarla realiza ecografía sin evidencia de masa pulmonar, por lo que se decide realizar nuevo TAC donde no se evidencia masa pulmonar.

Paciente continua con picos febriles sin foco infeccioso claro por lo que se continúa manejo antibiótico con Meropenem y Vancomicina, se decide suspender Vancomicina ante ausencia de factores de riesgo para MSRA y Enterococo; se solicita nuevo TACAR de tórax y PET Scan; TACAR que muestra disminución del tamaño de la lesión (Figura 3).

Es valorada nuevamente por cirugía de tórax que indica biopsia por toracoscopia de la lesión pulmonar, cuyo reporte confirma lesión compatible con Histoplasmosis; así mismo, biopsia de colon reporta: “mucosa colónica con áreas de infiltrado agudo y crónico, acompañado de fibrina, polimorfonucleares, detritus celulares que corresponden a úlcera, y la presencia de pequeñas formas de levaduras intracitoplasmáticas, hallazgos compatible con Histoplasmosis”, por lo que se hace diagnóstico de Histoplasmosis Diseminada.

Ante persistencia de cambios inflamatorios en miembros inferiores, con predominio en miembro inferior izquierdo a pesar de

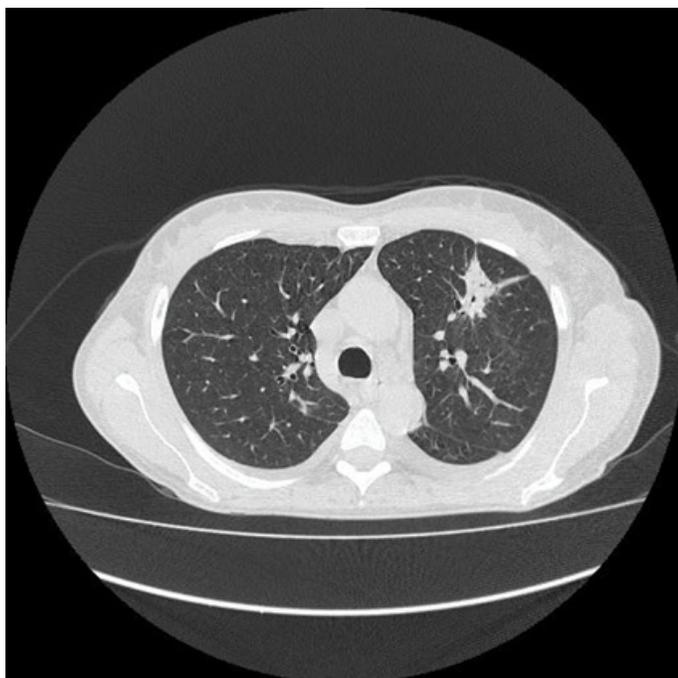


Figura 3. TAC de Tórax: disminución de la lesión con características cicatrizales.

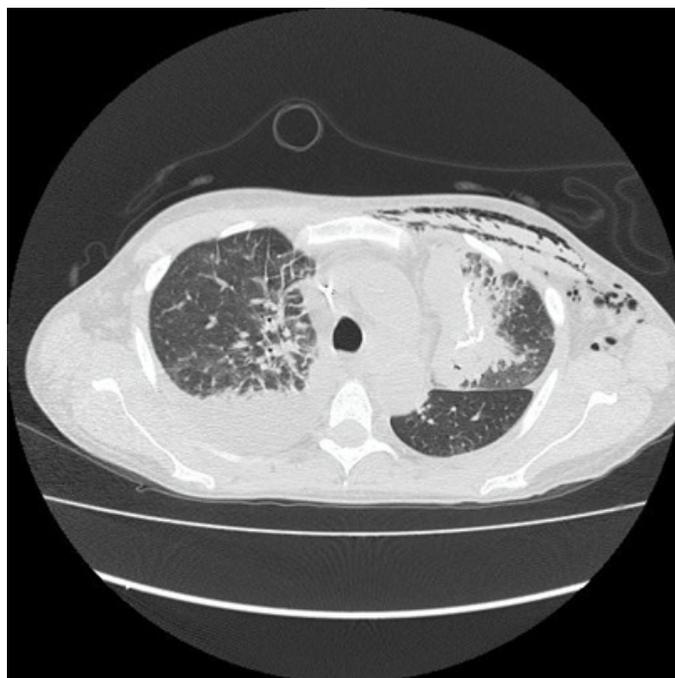


Figura 4. TAC de tórax: Derrame pleural derecho.

múltiples ecografía Doppler sin hallazgos patológicos y culminación de tratamiento antibiótico con Clindamicina se plantea un linfedema por linfangitis de dicha extremidad, y por aumento de cambios inflamatorios a nivel de miembros inferiores y hallazgos de RMN de muslo compatibles con miositis inespecífica en muslo se inicia manejo antibiótico con Linezolid y Piperacilina/Tazobactam, sin embargo paciente continúa con edema severo, y se encuentran nuevas lesiones inflamatorias en antebrazo izquierdo, anasarca e hipoalbuminemia severa de 1,4gr/dl.

Para manejo de Histoplasmosis, infectología instaure terapia dirigida con Anfotericina B Liposomal 200 mg día, por un periodo mínimo de dos semanas y posteriormente continuar con Itracozazol 200 mg día por tres días y luego 200 mg por mínimo 1 año.

La paciente presenta dificultad respiratoria, por lo que realiza TAC de tórax que identifica derrame pleural derecho (Figura 4); igualmente la paciente presenta bicitopenia, fiebre y aumento de los infiltrados pulmonares; se comenta con infectología que indica suspender antibioticoterapia instaurada previamente debido a presencia de trombocitopenia severa, plaquetas en $30 \times 10^3/uL$, e indica continuar manejo con Cefepime y Clindamicina.

Posteriormente, paciente presentó múltiples episodios de deposi-

ciones melánicas que se acompañan de anemia severa de 4,3 g/dL y trombocitopenia de $88 \times 10^3/uL$; se hace transfusión de unidades de glóbulos rojos, más la paciente continúa con anemia severa, hemoglobina 4,40 g/dL por lo que es trasladada a UCI, se indica EVDA por endoscopia de vías digestivas altas sin hallazgos patológicos, posterior a esto la paciente presenta mal patrón respiratorio con persistencia de anemia severa, hemoglobina 2,90 g/dL, a pesar de transfusión de hemoderivados por lo cual deciden asegurar vía aérea. Debido a persistencia de sangrado sin evidencia de foco aparente se realiza aortograma abdominal más arteriografía de vasos mesentéricos y tronco celíaco sin evidencia de sangrado activo. Se realiza colonoscopia en la que reportan hemorragia de vías digestivas bajas secundario, lesiones deprimidas con fibrina y estigmas de sangrado antiguo. Debido al estado hipovolémico se inicia hemodiálisis pero la paciente entra en falla multiorgánica y en estado de hipoperfusión y finalmente fallece.

DISCUSIÓN

La Histoplasmosis diseminada se ha descrito ampliamente en pacientes con deficiencias en la inmunidad celular, como por ejemplo en el VIH-SIDA; en Colombia de acuerdo con la encuesta nacional sobre Histoplasmosis desarrollada por el Instituto Nacional de Salud y la Corporación para Investigaciones Biológicas entre 1992 y 2008 se analizaron 434 reportes de pacientes con diagnóstico

de Histoplasmosis, de los cuales 70,5% correspondían a pacientes con HPD en pacientes con VIH-SIDA y 7% correspondían a pacientes con otro estado de inmunosupresión.²

Entre los casos que se han reportados en pacientes con otros tipos de inmunosupresión se incluyen pacientes con diagnósticos de AR, síndrome de Sjögren y Artritis seronegativa que llevaban algún tratamiento que deprime aún más la respuesta inmune; en pacientes con AR y diagnóstico de Histoplasmosis, un estudio retrospectivo desarrollado en la *Mayo Clinic* durante 1992 a 2009 con 26 pacientes, mostró que 25 pacientes estaba en tratamiento con drogas antirreumáticas al momento de la infección con Histoplasmosis, entre dichos fármacos se incluía el Metotrexato, anti TNF-A, Hidroxicloroquina y Leflunomida; por otro lado 18 de los 26 pacientes estaban en terapia con corticoesteroides.³

En un estudio desarrollado en 52 pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis Diseminada, 30 de los cuales presentaban coinfección con VIH y 22 de los cuales presentaban otro tipo de inmunosupresión, se pudo establecer que en pacientes sin y con coinfección por VIH las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en síntomas constitucionales como anorexia, fiebre, adinamia y pérdida de peso, presentándose en 86% de los pacientes con algún otro tipo de inmunosupresión; así mismo en este grupo también fueron comunes las manifestaciones respiratorias como tos con expectoración y dificultad respiratoria; así como las manifestaciones gastrointestinales entre las que destacan la diarrea, vómitos y dolor abdominal; cabe resaltar que en pacientes sin VIH fueron menos frecuentes las manifestaciones cutáneas⁴ entre las que se ha encontrado en la literatura pápulas ulceradas o “mucoides”;⁵ también es importante destacar las manifestaciones hematológicas en las que frecuentemente se encuentra anemia, trombocitopenia y leucopenia.⁴

La Histoplasmosis Diseminada con afectación gastrointestinal es poco común, ocurriendo en alrededor del 3-12% de los casos reportados, siendo el colon el principal sitio anatómico afectado; la mayoría de los pacientes son asintomáticos o tienen como manifestaciones clínicas principales dolor abdominal no localizado, diarrea o vómitos, así mismo en pacientes con inmunodeficiencias u otro tipo de inmunosupresión es más común la enfermedad anorrectal asociada y sangrado gastrointestinal acompañado de úlceras superficiales o profundas.⁶ En otro estudio, realizado entre 1981 y 2014 en Guyana Francesa, el cual incluyó 349 pacientes con VIH se encontró que el 70% presentaban síntomas gastrointestinales, siendo los más frecuentes dolor abdominal y diarrea acuosa, los cuales se presentaron en la mitad de los pacientes, 2,9% de los pacientes con sintomatología gastrointestinal presentó complicaciones digestivas como la hemorragia.⁷

Con relación a los hallazgos en la endoscopia las lesiones gastrointestinales pueden encontrarse ulceraciones, pólipos y áreas

intestinales inflamadas, siendo los principales sitios de afectación la región ileocecal y el colon, esto debido principalmente a la presencia abundante de tejido linfóide asociado a intestino (GALT), que podría servir como puerta de entrada de los macrófagos llenos de levaduras del hongo. En la literatura, actualmente solo hay un caso reportado de un paciente con VIH en el cual la principal manifestación gastrointestinal fue el sangrado digestivo alto, al igual que en nuestro reporte de caso.⁸

El diagnóstico definitivo de la HPD consiste en el aislamiento del hongo en medios de cultivo, así como en la identificación directa del hongo en tinciones específicas de muestras de los tejidos afectados;⁹ en la histología el hongo se puede visualizar como células de levaduras ovoides que miden de 2-4 um y que tienen gemación de base estrecha;⁶ en nuestro caso el estudio directo de las biopsias permitió la identificación de lesiones compatibles con Histoplasmosis, aunque el reporte del cultivo aún se encontraba pendiente.

La Histoplasmosis sin tratamiento es fatal, por lo tanto se recomienda el pronto inicio de la terapia antifúngica, donde la Anfotericina B liposomal y el Itraconazol son los fármacos más usados para el tratamiento de la forma diseminada.⁷

La principal manifestación clínica que llevó al diagnóstico de Histoplasmosis Progresiva Diseminada en este reporte de caso fue el sangrado digestivo alto que presentó la paciente; aunque existen casos reportados en la literatura de Histoplasmosis con manifestaciones gastrointestinales, la mayoría de las presentaciones se caracterizan por síntomas inespecíficos como pérdida de peso, diarrea o dolor abdominal, siendo poco frecuente la presencia de sangrado digestivo alto considerable; así mismo dicho cuadro clínico está reportado principalmente en pacientes con VIH, no existiendo casos en pacientes con LES. Lo anterior contribuye a que al momento de tener una sospecha diagnóstica en un paciente inmunosuprimido con un cuadro clínico similar se piense primero en diagnósticos diferenciales en los cuales hay una mayor literatura y un mayor conocimiento por parte del personal médico, provocando que en este caso se realizará un diagnóstico tardío que contribuyó al fallecimiento de la paciente. Este reporte de caso corresponde por lo tanto a un caso único, dada la sintomatología inusual que presentó la paciente y su condición autoinmune de base.

CONCLUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente con antecedente patológico de Lupus eritematoso sistémico y tratamiento farmacológico inmunosupresor, que desarrolló Histoplasmosis Diseminada con compromiso pulmonar y gastrointestinal, lo cual constituyó un desafío diagnóstico para el personal de salud tratante. Este diagnóstico debe ser considerado en pacientes inmunosuprimidos o

con deficiencias de la inmunidad celular, siendo más común en nuestro país en pacientes con VIH; así mismo se deben tener en cuenta las diferentes manifestaciones gastrointestinales para poder realizar el diagnóstico oportuno. Aunque el tratamiento de esta patología está bien descrito en la literatura, hacen falta más artículos que describan la diversidad de presentaciones clínicas de la enfermedad y los pacientes en las que estas pueden ocurrir, para que los profesionales de la salud tengan un mayor conocimiento sobre esta entidad al momento de enfrentarse a este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Harrison., Jameson L. Harrison Principios de medicina interna. México D.F.: McGraw-Hill; 2018.
2. Tobón Á, Medina A, Orozco L, Restrepo C, De Bedout C, Restrepo Á. Histoplasmosis diseminada progresiva en una cohorte de pacientes coinfectados con el VIH. *Acta Médica Colombiana*. 2019;36(2):63-67.
3. Olson T, Bongartz T, Crowson C, Roberts G, Orenstein R, Matteson E. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid Arthritis, 1998-2009. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11(145). DOI: 10.1186/1471-2334-11-145
4. Tobón A, Zuluaga A, Cano L, Restrepo A, Sampetro J, Rosero D *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(3):576-582.
5. López-Daneri A, Arechavala A, Iovannitti C, Mujica M. Histoplasmosis diseminada en pacientes Hiv/SIDA. Buenos Aires, 2009-2014. Centro de Micología, Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Unidad Micología, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina. 2016.
6. Park S, Cheong J, Kyi K, Aranez J, Abu-Farsakh S, Whitney-Miller C *et al*. Cholestasis and disseminated Histoplasmosis in a psoriatic patient on infliximab: case report and review of literature. *BMC Gastroenterol*. 2020 May 8;20(1):141. DOI: 10.1186/s12876-020-01290-3
7. Nacher M, Valdes A, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Demar M, *et al*. Gastrointestinal disseminated Histoplasmosis in HIV-infected patients: A descriptive and comparative study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15(1). DOI: 10.1371/journal.pntd.0009050
8. Spinner MA, Paulin HN, Wester CW. Duodenal Histoplasmosis presenting with upper gastrointestinal bleeding in an AIDS patient. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2012; 2012:1-4. DOI:10.1155/2012/515872
9. José-Gómez M, Orio-Hernández M, Bilbao-Garitagoitia A, García Rodríguez J, Baquero Artigao F. Histoplasmosis diseminada. *Anales de Pediatría*. 2005; 63(3):249-252.