

Histoplasmosis en paciente inmunocomprometido

Dra. Camila Tilve

Dra. Lucía Araújo

Coordinación Prof. Ag. Dra Zaida Arteta

Cátedra Enfermedades Infecciosas

Junio 2020



HISTORIA CLÍNICA

SM. 44 años. VIH diagnosticado 5/2018, **44 CD4 y CV indetectable.**

AA: Trabajador de avícola.

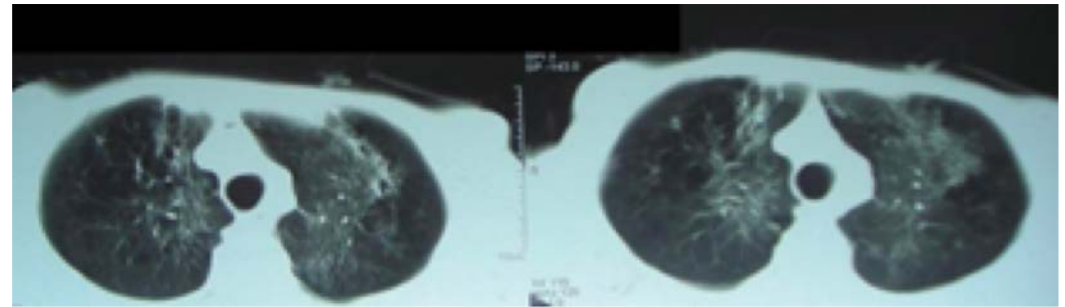
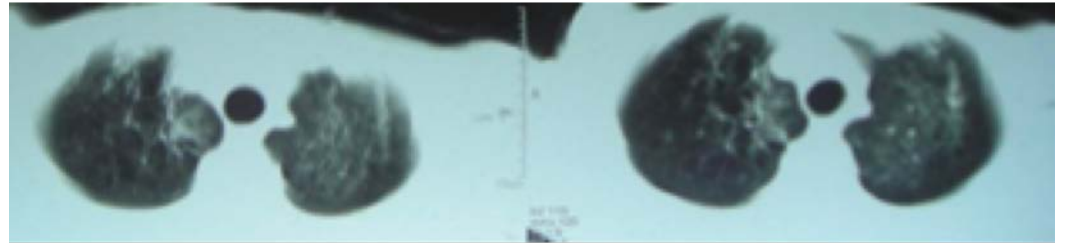
MC: lesiones en piel y fiebre

EA: 15 días lesiones en piel, pápulas que evolucionan a la ulceración y costra central, al inicio peri orificios nasales. Posteriormente agrega en tronco y MMII. Tos con expectoración de 2 meses de evolución, expectoración mucopurulenta. Niega disnea. Niega dolor pleurítico.

PyM: Lesiones polimórficas, algunas pápulas, ulceradas, lesiones costrosas.

PP: MAV +/-, subcrepitantes bilaterales y difusos. No secos. SatO2 VEA 95%.





Imágenes nodulares que tienden a la consolidación en ambos LS y LMD. Adenomegalias la mayor de 14 mm latero-traqueales, para-hiliares bilaterales que no forman conglomerados.

En la paraclínica general presentaba linfopenia, anemia normocítica normocrómica leve, sin alteraciones en el función renal o hepática.

HISTORIA CLÍNICA

- Se obtuvieron varias tomas micológicas de las lesiones de piel, donde en el directo y en el cultivo se identificó a *H. capsulatum*
- Se realizó un lavado bronquioloalveolar y los estudios bacteriológicos, micológicos y para micobacterias fueron negativos.
- Con planteo de histoplasmosis diseminada se realizó tratamiento inicialmente con anfotericina B desoxicolato 0,3mg/k/día por 14 días y luego se consolidó con itraconazol 200mg cada 8hs.
- Se inició la TARV con lamivudina, tenofovir y dolutegravir a los 15 días de iniciado el tratamiento antifúngico con buena tolerancia.
- Presentó buena evolución clínica y paraclínica.



INTRODUCCIÓN

Causa **relativamente frecuente** de infección micótica

Micosis endémica más frecuente en Estados Unidos.

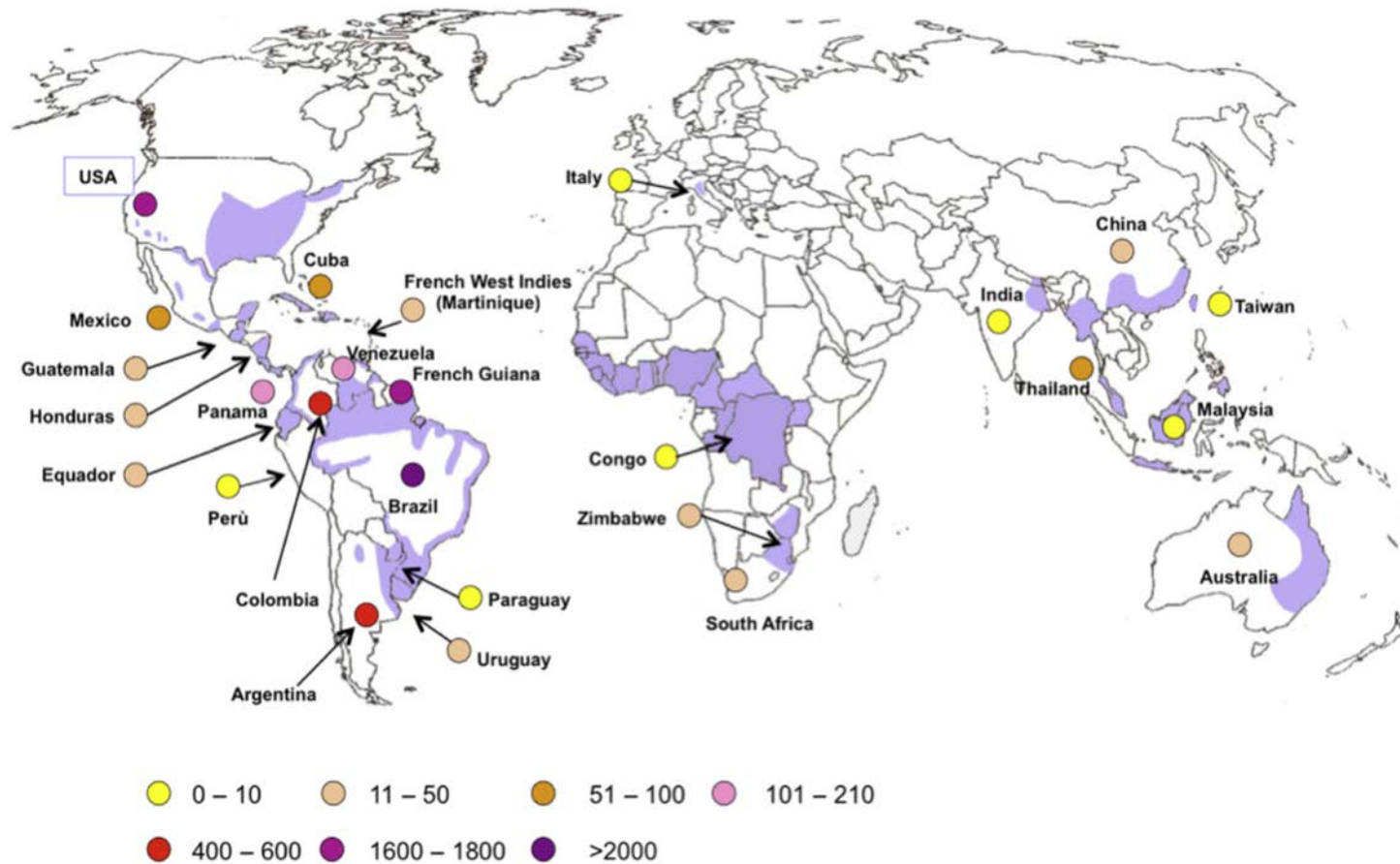
Patógeno primario: inmunocomprometidos e inmunocompetentes

Amplio espectro de presentación clínica: desde estado pseudo gripal autolimitado hasta enfermedad diseminada con compromiso vital.

En los **valles de los ríos, suelos ácidos, nitrógeno y húmedos.**

Casos autóctonos en todos los continentes.





8 clados: 2 norteamericanos y 2 latinoamericanos

1: australiano, indonesio, euroasiático y africano.

Diferentes presentaciones clínicas (compromiso piel)



Empecemos por el agente: *Histoplasma capsulatum*

Ubicuo en la naturaleza, en suelos con nitrógeno. Excretas de murciélagos y pájaros.

Familia: **Ascomicetos**

Hongo dimorfo: levaduriforme en el huésped, filamentosa en ambiente, conversión a fase levaduriforme por temperatura.

Crecimiento lento.

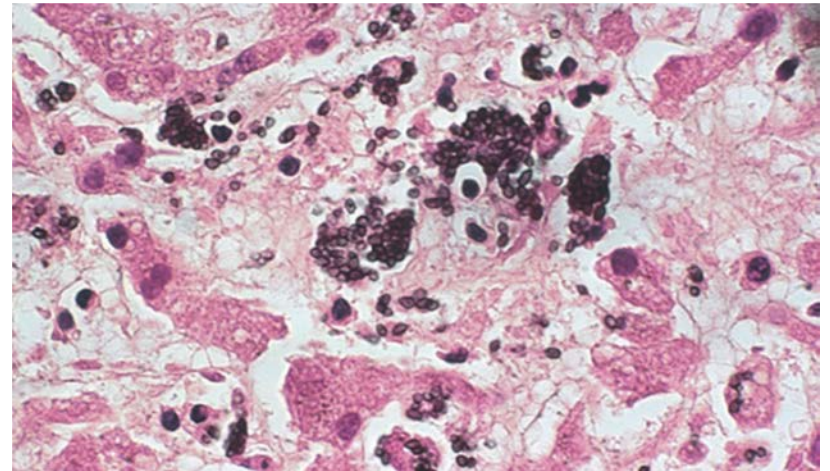
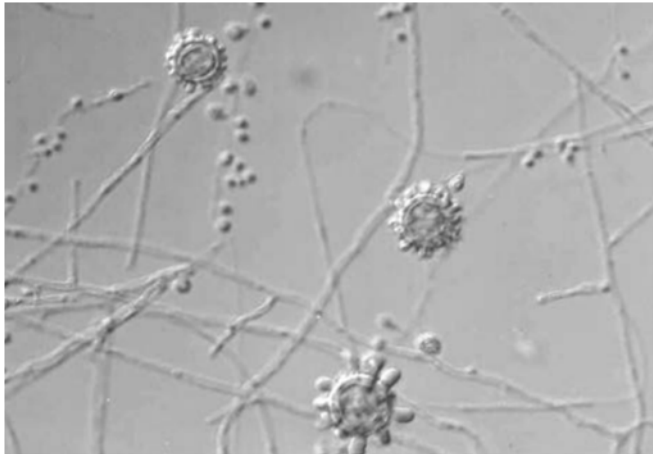
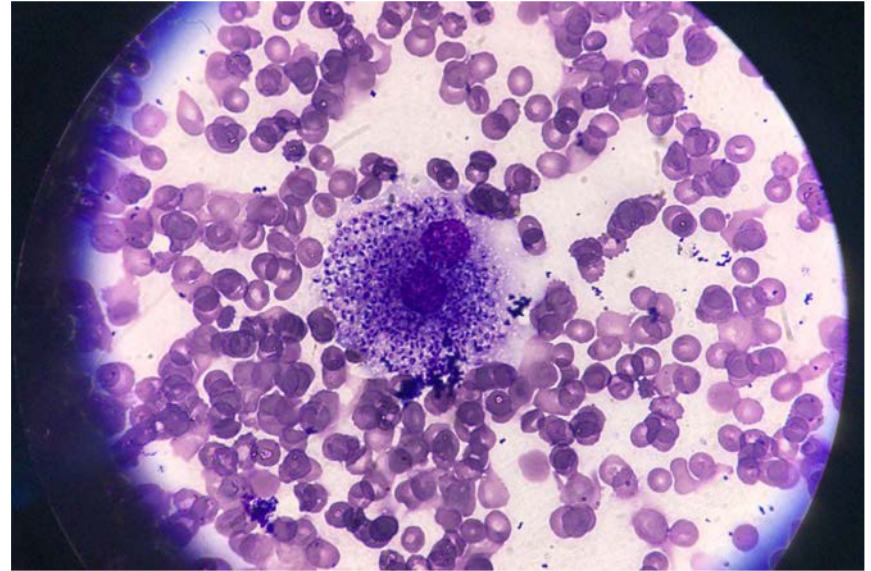
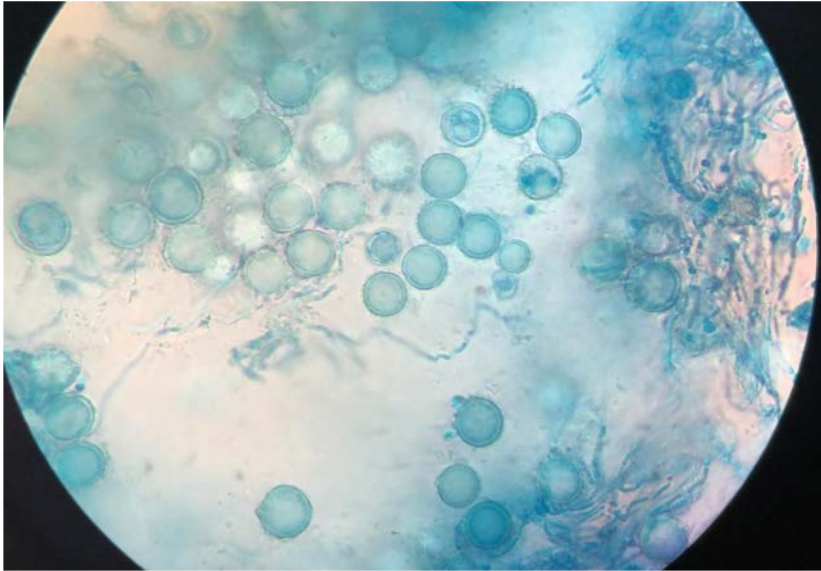
Hifas: delgadas, tabicadas, con microconidios de pared lisa y macroconidios tuberculados.

Levaduras: gemación, ovaladas, pequeñas, intra y extra macrófagos

Deepe, G. S. *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis). in *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica* (2015).

Thompson, G. R. & Gómez, B. L. *Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, and Other Dimorphic Fungi Causing Systemic Mycoses*. in *Manual of Clinical of Microbiology*





Patogenia de la infección por *H. capsulatum*

Reservorio: suelo, guano.

Transmisión aérea con la remoción: inhalación de microconidias.

Macrófagos alveolares y neutrófilos: fagocitosis y pasaje a levadura.

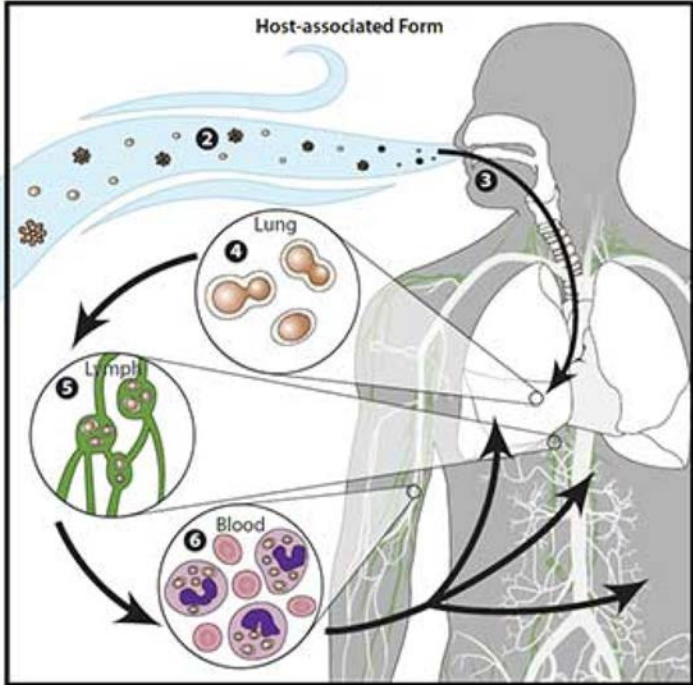
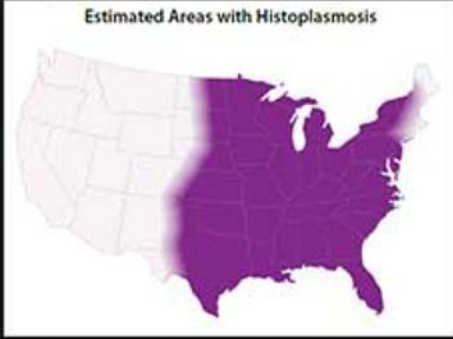
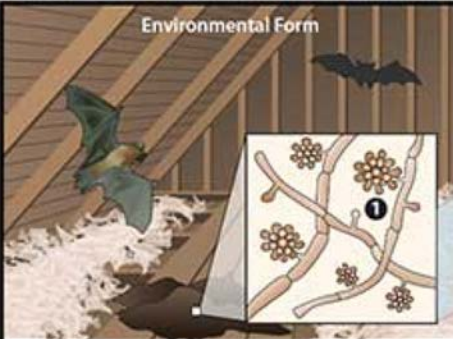
Neumonitis inicial, diseminación linfohemática rápida y transitoria a órganos ricos a hígado y bazo: siempre diseminada (distinto a presentación como Histoplasmosis Diseminada Progresiva)

Sobrevive en macrófagos inactivados: inmunidad celular.

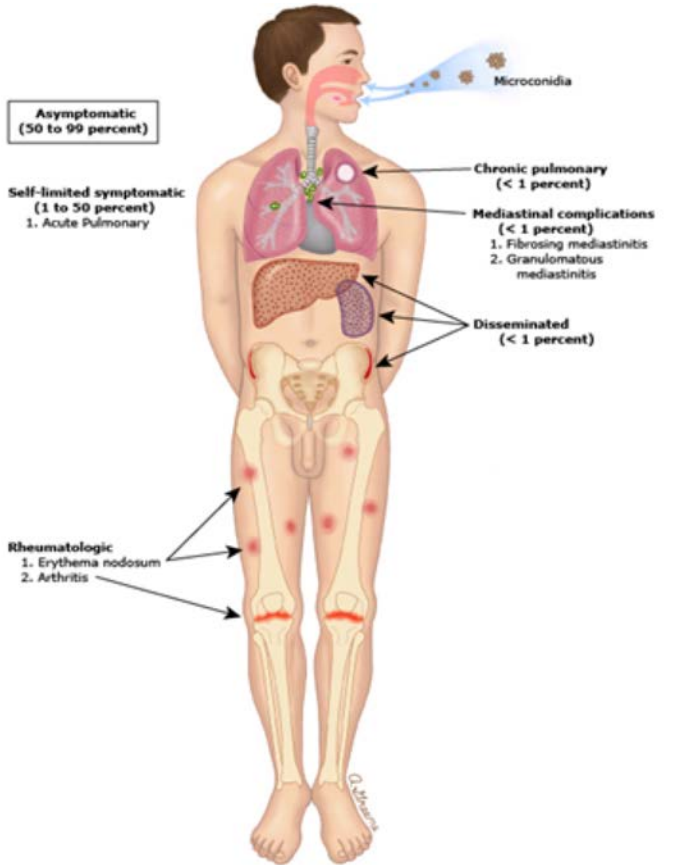
Presentación a forma de: Primoinfección/reactivación/reinfección.



Biology of Histoplasmosis



In the environment, *Histoplasma capsulatum* exists as a mold (1) with aerial hyphae. The hyphae produce macroconidia and microconidia (2) spores that are aerosolized and dispersed. Microconidia are inhaled into the lungs by a susceptible host (3). The warmer temperature inside the host signals a transformation to an oval, budding yeast (4). The yeast are phagocytized by immune cells and transported to regional lymph nodes (5). From there they travel in the blood to other parts of the body (6).



Histoplasmosis: ¿en qué inmunodeprimidos?

VIH: menos de 200 CD4, nadir menor a 50, no TARV, primeros 6 meses de TARV. Factores independientes para histoplasmosis.

Tratamiento con anti-TNF- α en AR y EII: etanercept, adalimumab, infliximab.

Trasplantados de órgano sólido: 1-6 mes postrasplante. Hasta dos años.

Trasplantados MO

Neoplasias hematológicas

ICV u otras inmunodeficiencias primarias

Edades extremas

Wheat LJ, et al. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):207-227.

Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. Lancet Infect Dis. 2017;17(11):e334-e343.



DIAGNÓSTICO

- Clínico
- Epidemiológico
- Micológico
- Serológico?



PRESENTACIONES CLÍNICAS

- Histoplasmosis pulmonar aguda
- Histoplasmosis pulmonar crónica
- **Histoplasmosis diseminada progresiva**



HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA

- Principal FR: inmunodepresión
- En VIH, enfermedad marcadora de estadio SIDA
- reexposición a un inóculo grande del hongo o reactivación de focos endógenos latentes
- Aguda, subaguda y crónica
- Compromiso pulmonar y de piel, lo más frecuente
- Puede comprometer médula ósea, SNC, aparato digestivo, pericardio



EN LA CLÍNICA

- Fiebre, astenia, anorexia, adelgazamiento, síntomas respiratorios inespecíficos, **sd febril prolongado sin foco evidente**
- Adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia
- Lesiones en piel polimorfas, que predominan en cara y tronco, periorificiales.

Pueden ser: maculas , papulas, ulceraciones, vegetantes y con compromiso mucoso.

Diagnóstico diferencial con lesiones por criptococosis





EN LA PARACLÍNICA GENERAL

- Pancitopenia (anemia 90%, leucopenia, plaquetopenia)
- Elevación de enzimas hepáticas: GGT, FA.
- Aumento de LDH y ferritina sérica



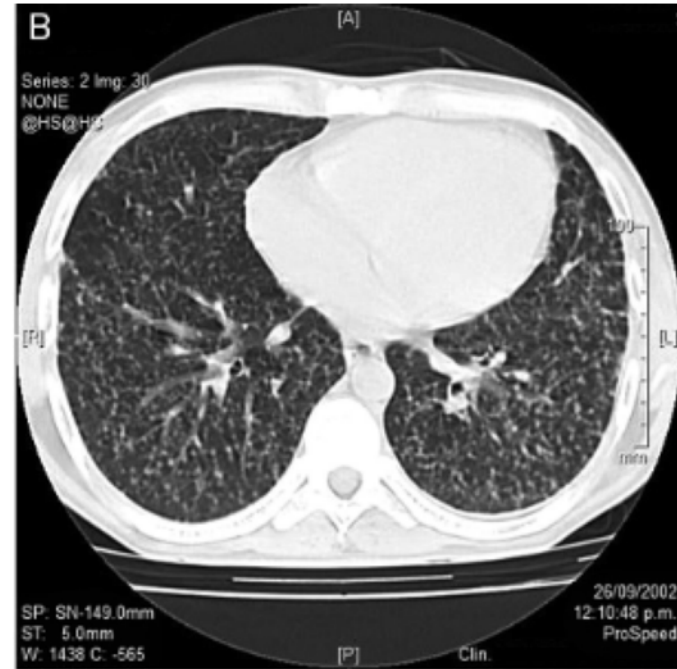
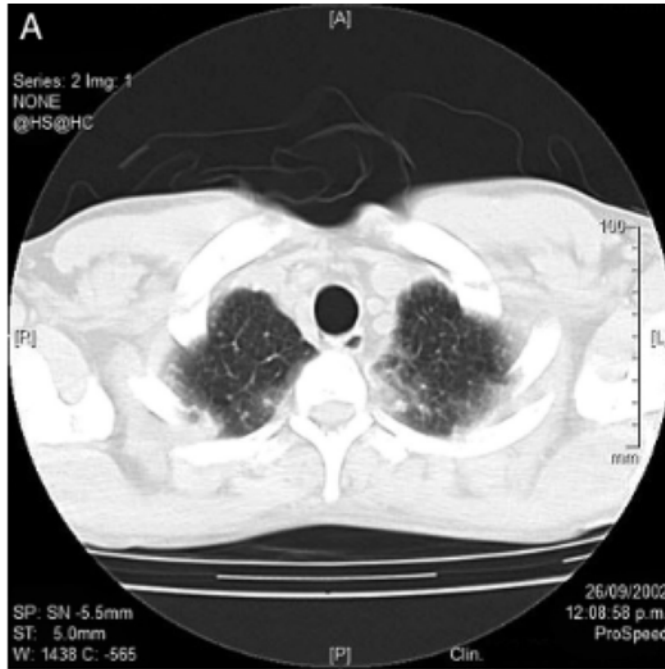
EN LA IMAGENOLOGÍA

- Rx Tx: opacidades nodulares dispersas bilaterales, patrón reticular difuso, NORMALES (30%)
- TC torax: micronodulos bilaterales, patron miliar simil tuberculosis, calcificaciones, consolidaciones, derrame pleural, adenomegalias perihiliares, mediastinales
- TC abdomen: hepato- esplenomegalia. Adenomegalias abdominales.

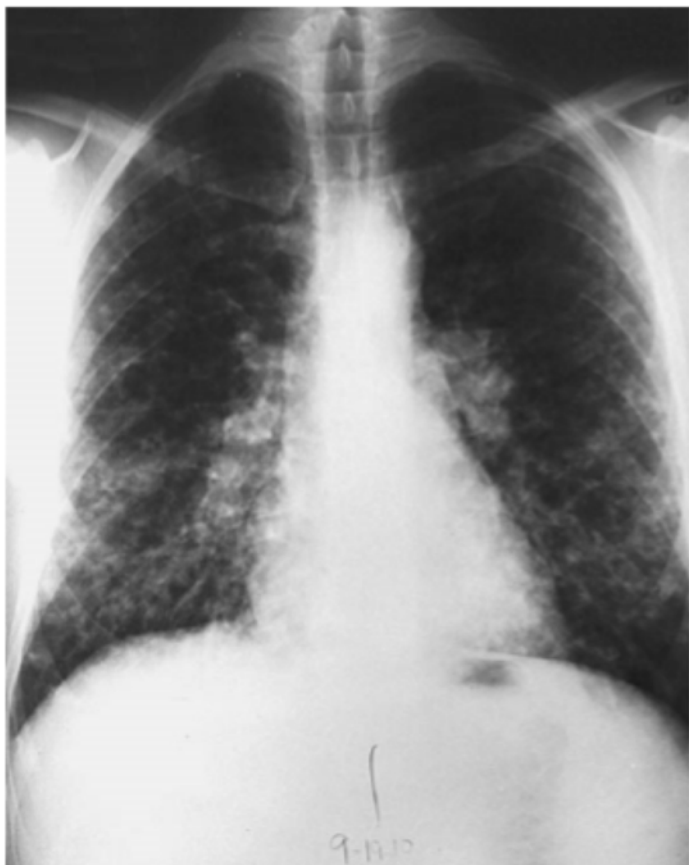


Histoplasmosis diseminada progresiva





Histoplasmosis pulmonar aguda



Histoplasmosis cavitada



COMPARATIVO CON OTRAS FORMAS DE PRESENTACIÓN

AGUDA

- Evolución fulminante
- Comienzo brusco
- Fiebre, malestar general, pérdida de peso, tos y diarrea.
- Lesiones cutáneas maculopapulosas, úlceras peri orales
- Hepatoesplenomegalia, adenopatías cervicales y estertores.
- Pancitopenia
- Elevación FA
- Rx: opacidades nodulares muy dispersas, patrón reticular difuso, NORMALES (30%)

SUBAGUDA

- Hepatoesplenomegalia y úlceras orofaríngeas
- Lesiones focales en varios sistemas: el aparato digestivo, las estructuras endovasculares, el sistema nervioso central y las glándulas suprarrenales

CRÓNICA

- Síntomas muy leves
- Fiebre mucho menos frecuente (<30%)
- El signo físico más frecuente (50%) es una úlcera orofaríngea bien delimitada, indurada, por lo general profunda e indolora.
- Hepatoesplenomegalia
- Difícil diagnóstico



EPIDEMIOLOGICO

→ Áreas endémicas

→ Exposición ambiental

→ Inmunocompetente vs Inmunosuprimido



MICÓLOGICO

Múltiples muestras pueden ser utilizadas (LBA, biopsias, piel, hemocultivos, mielocultivo)

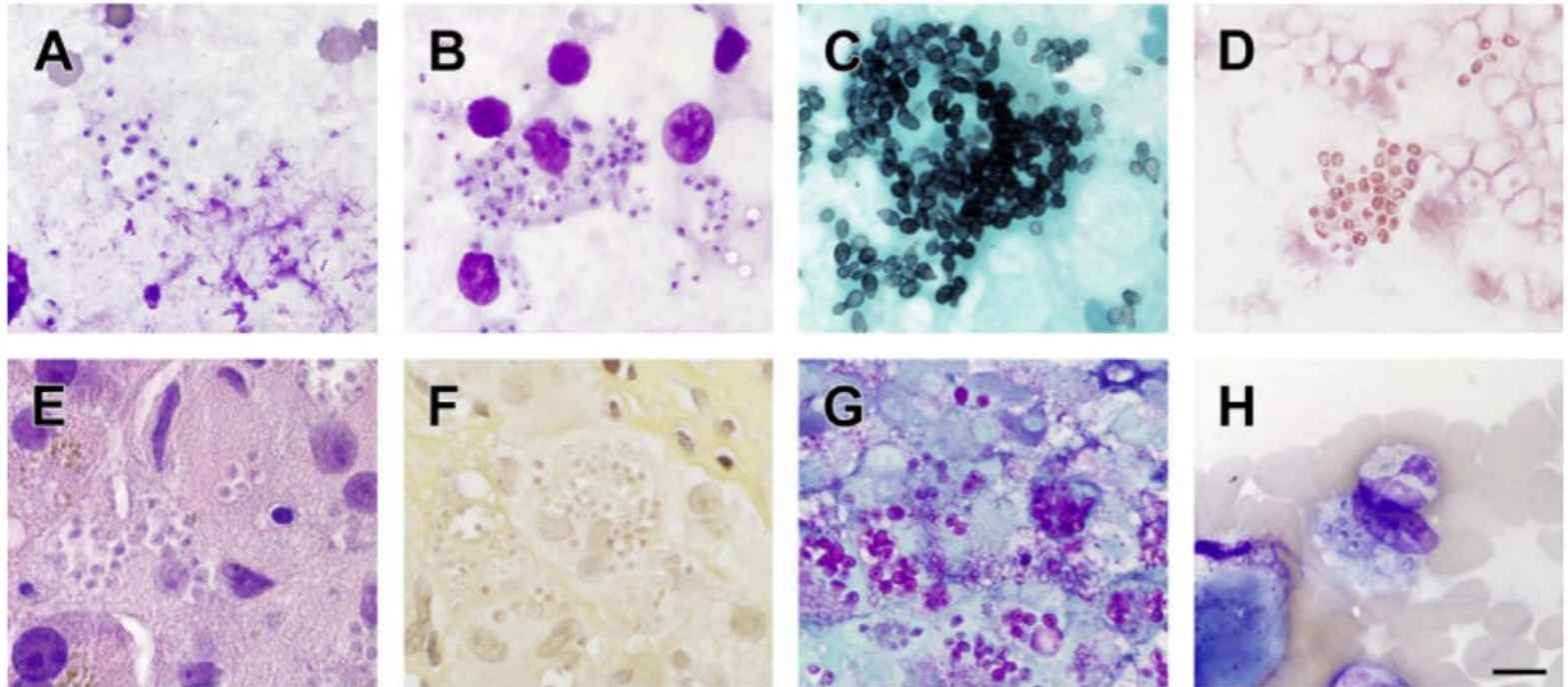
- **Directo**

Presencia de macrófagos con levaduras en su interior.

Tinciones que pueden utilizarse son: Giemsa, PAS, Gomori, Grocott, HyE

Mayor rendimiento en muestras respiratorias o MO





- **Cultivo**

Colonias blanquecinas, vellosas, pulverulentas

Incubación 3-4 semanas.

Resultados a las 3 semanas, y cerca del 90% exhiben crecimiento a los 7 días.

Microscopía: Macroconidias tuberculadas, rugosas, filamentos hialinos





ANTÍGENO DE HISTOPLASMA

- Detección de antígeno histoplasma en orina y en suero, a través de múltiples métodos (radioinmunoensayo, EIA, ELISA)
- La sensibilidad diagnóstica es cercana a 70%, tiene alta especificidad 95%
- Tienen reacción cruzada con otras micosis como Paracoccidioides, Blastomyces, Penicillium
- Los niveles descienden con el tratamiento y es útil en el seguimiento
- Elegir uso de un sólo antígeno como prueba de detección
- En orina tiene similar rendimiento que en sangre siendo más barato.
- Considerar que la muestra en plasma es más estable que en orina.
- No hay laboratorios aún en Uruguay que realicen los test antigénicos



MÉTODOS MOLECULARES

- REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)
 - Distintas técnicas de PCR
 - Blanco: 100 kDa *molecular protein* (necesaria para supervivencia en ser humano)
 - Alta sensibilidad y especificidad en sangre, plasma o biopsia. También puede hacerse directo de cultivo.
 - Rendimiento comparable con antígeno (Miravista)
 - Baja sensibilidad (similar a cultivo) en orina
 - No disponible en Uruguay (Falta de puesta a punto, tecnología disponible)
- MALDI-TOF
 - Análisis de espectro de masas de extracto de proteínas
 - Técnica muy rápida, menos manipulación de *H. capsulatum*
 - Cada vez más disponible, pero recién en fase de investigación y validación.
 - No validado en Uruguay



TRATAMIENTO

- 2 objetivos: terapia antimicótica efectiva y mejorar la inmunosupresión
- Preferible la Anfotericina B liposomal: mejor respuesta, menos efectos adversos, asociada a menos mortalidad vs Anfotericina B desoxicolato.
- Para el tratamiento de consolidación o en casos de formas **no** diseminadas es de elección el itraconazol.
- Como tratamientos alternativos se proponen:
 - Itraconazol o posaconazol como primeras opciones
 - Otras: isavuconazol, voriconazol o fluconazol (con más fallas terapéuticas)



TRATAMIENTO

Histoplasmosis diseminada formas severas		
Fase de inducción	Pacientes sin insuficiencia renal ni factores de riesgo para desarrollarla	Anfotericina B deoxicolato ^a 0,7–1,0 mg/kg/día i.v. por 14 días.
	Paciente con insuficiencia renal o con factores de riesgo para desarrollarla	Anfotericina B liposomal 3,0 mg/kg/día i.v. por 14 días.
Fase de consolidación	Itraconazol ^b 200 mg v.o. c/8 hs por 72 hs y luego 200 mg c/12 hs por al menos 12 meses	
Histoplasmosis diseminada formas leves a moderadas		
Inducción y mantenimiento	Régimen de elección:	Itraconazol 200 mg v.o. c/8 hs por 72 hs y luego 200 mg c/12 hs por al menos 12 meses.
	Regímenes alternativos:	Posaconazol 400 mg v.o. c/12 hs* Voriconazol 400 mg v.o. c/12 hs por 24 hs y luego 200 mg v.o. c/12 hs. Fluconazol 800 mg v.o. día.

INDUCCIÓN: 14 días.

MEA: 4-6 semanas

CONSOLIDACION: 12 meses

Elementos de severidad: temperatura > 39°C, hipotensión, PaO₂ < 70 mmHg, pérdida de peso > 5%, Hb < 10 g/dl, neutrófilos < 1000/mL, ALT > 2,5, duplicación de la creatinina, albúmina < 3,5 g/mL u otra disfunción orgánica



TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

	Tratamiento	Dosis
De elección	Itraconazol	200 mg v.o., día
Alternativo	Fluconazol	400 mg v.o., día

12 meses

Se suspende: bajo TARV por lo menos 6 meses, mas 150 CD4, sin evidencia de enfermedad actual



TRATAMIENTO - INMUNOSUPRESIÓN

TARV -inicio precoz: 15 días

-Nevirapina y efavirenz reducen la concentración de itraconazol, medición de niveles séricos (no disponible en Uruguay). Respuesta clínica y CV

-inicio con dolutegravir

TOS -Disminución de la IS

-itraconazol puede aumentar tacrolimus y ciclosporina



PROFILAXIS

Primaria:

No transmisión inter humanos.

Itraconazol 200mg/día en regiones endémicas, no en Uruguay.

Inicio de TARV

Trabajadores con suelo, murciélagos, estorninos, limpieza de guano.
Uso de N95, fumigación con formol previa, que en gral no se usa por toxicidad.

Vacuna...

Secundaria: en VIH terapia mantenimiento





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

