

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO INDUCIDO POR HISTOPLASMA

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Vera L, Camo N, Daquila S y col.

Síndrome hemofagocítico inducido

por Histoplasma. *Rev Arg Med*

2018;6[2]:104-106

HISTOPLASMA-INDUCED HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME

Lourdes Vera,¹ Nancy Camo,¹ Silvina Daquila,¹ Grisel Garro,¹ Carla Giuliano²

Recibido: 13 de marzo de 2018.

Aceptado: 15 de mayo de 2018.

¹ Unidad de Clínica Médica, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, CABA. Argentina.

² Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, CABA. Argentina.

Reconocimiento: al Servicio de Microbiología, División Micología, del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand y a las doctoras María Ochiuzzi y Silvina Cataldi por la asistencia técnica.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Dra. María Lourdes Vera Rueda.

Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Av. Díaz Vélez 5044. CP C1405DCS, CABA. Correo electrónico: malourdes.verasj@gmail.com

RESUMEN

La incidencia de histoplasmosis se ha estimado en un 5% en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y es la tercera micosis potencialmente fatal. El síndrome hemofagocítico es un cuadro sistémico grave, reportado como causa secundaria en adultos. La histoplasmosis es una causa de síndrome hemofagocítico, casi siempre asociada a un estado de inmunosupresión.

PALABRAS CLAVE. Histoplasmosis, síndrome hemofagocítico, VIH.

ABSTRACT

The incidence of histoplasmosis has been estimated at 5% in patients with HIV and is the third potentially fatal mycosis. The hemophagocytic syndrome is a severe systemic picture, reported as a secondary cause in adults. Histoplasmosis is a cause of hemophagocytic syndrome, almost always associated with a state of immunosuppression.

KEY WORDS. Histoplasmosis, hemophagocytic syndrome, HIV.

Introducción

La histoplasmosis es una micosis sistémica generada por el hongo *Histoplasma capsulatum*. El síndrome hemofagocítico describe un grupo heterogéneo de trastornos que presentan características similares a la sepsis. Ambas entidades representan importantes desafíos diagnósticos en la práctica médica; asimismo, los casos documentados de dicha asociación son escasos en la literatura, motivo por el cual el objetivo del presente trabajo es describir un caso de síndrome hemofagocítico secundario a histoplasmosis diseminada en una paciente inmunosuprimida.

Presentación del caso

Una paciente de 32 años, oriunda de Paraguay, sin antecedentes de relevancia, acude a la guardia externa con un cuadro (de dos meses de evolución) de astenia, pérdida de peso asociada a fiebre y sudoración nocturna. Al examen físico presenta lesiones maculopapulocostrosas en la espalda y los brazos (Fig. 1). Como antecedentes de medio, refiere contacto con granja y gallinas. A su ingreso se constata tricitopenia (hemoglobina: 7 g/dl; glóbulos blancos: 2000 K/ul; plaquetas: 86.000 K/ul) con frotis de sangre periférica y punción-aspiración de médula ósea (PAMO) sin evidencia de elementos inmaduros.



Figura 1. Paciente con lesiones eritematopapulosas.

Se la interna en una sala de clínica médica para un estudio del síndrome febril prolongado y la impregnación. Se le realiza una serología para VIH, que resulta positiva, y una tomografía que evidencia esplenomegalia homogénea (Fig. 2) y múltiples adenomegalias en abdomen. Se toma una biopsia de lesiones cutáneas y se le efectúa una nueva PAMO para anatomía patológica y cultivos. Ecocardiograma, sin particularidades. Hemocultivos, micológico, PPD y coproparasitológico, negativos.

Se reciben los resultados del laboratorio, que informa: triglicéridos, 445 mg/dl; ferritina, 15.700 microg/l; esto, sumado a las citopenias descritas, cumple con los criterios para ser considerado síndrome hemofagocítico. Se interpreta secundario a probable proceso infeccioso, por lo que se posterga la administración de corticoides. Se recibe CV de 704.000 copias con recuento de células T CD4+ menor de 100.

Se inicia la terapia antirretroviral (efavirenz/emtricitabina/tenofovir) y la administración de trimetoprima-sulfametoxazol. Se reciben resultados de serologías CMV IgG + (ADN <500 copias UI/ml), CMV IgM -, HTLV -, brucelosis -, VZV IgG +, VZV IgM -, EBV -, rK39 -. El fondo de ojo evidencia exudados blanquecinos en el polo posterior de ambos ojos, sugestivos de micosis, por lo que se decide iniciar la administración endovenosa de anfotericina a razón de 0,7 mg/kg/día.

La paciente evoluciona de forma afebril en los siguientes siete días, con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio (hemoglobina: 7,7 g/dl; glóbulos blancos: 8700 K/microl; plaquetas: 41.000 K/microl; ferritina: 1884 microg/l). Ulteriormente se obtiene un aislamiento de *Histoplasma capsulatum* en una biopsia de piel y médula ósea. Se define entonces el caso clínico como síndrome hemofagocítico secundario a histoplasmosis diseminada en paciente inmunosuprimida.

Discusión

La histoplasmosis es una micosis sistémica generada por el hongo *Histoplasma capsulatum*. Se ha informado una incidencia de esta infección del 5% en pacientes positivos para VIH y es la tercera micosis potencialmente fatal después de la criptococosis y la neumocistosis. La mortalidad es elevada sin tratamiento: según la Sociedad Argentina de Infectología, 39% en áreas endémicas y 58% en áreas no endémicas.

La forma de infección habitual es por la inhalación de microconidias. Se reproducen de forma local y, luego, siguen la vía linfática hasta parasitar los órganos del sistema monohistiocitario (pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos, estructuras linfáticas del aparato digestivo). Fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, adenopatías retroperitoneales y signos/sintomatología respiratoria constituyen la forma de presentación más frecuente. En América Latina, 80% de los enfermos presentan lesiones cutáneas, pápulas ulceradas o de aspecto "moluscoide" y ulceraciones de la mucosa oral.

Dentro de los métodos diagnósticos, la detección de antígeno de *H. capsulatum* en orina o suero es altamente sensible para formas diseminadas y pulmonares agudas, pero poco sensible para formas crónicas. La biopsia de tejidos (lesiones mucosas o cutáneas) demuestra la presencia de levaduras brotantes. En cuanto a los cultivos, se puede recuperar el hongo en muestras de sangre, médula ósea o secreciones respiratorias, pero esto requiere varias semanas de incubación. El tratamiento consiste en la administración de anfotericina liposomal y, luego, itraconazol por doce meses (1).

El síndrome hemofagocítico es un cuadro sistémico similar a la sepsis que se caracteriza por una activación inmune patológica y puede presentarse de forma primaria –asociada a mutaciones genéticas– o relacionado a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes (2).



Figura 2. Tomografía computarizada. Obsérvese esplenomegalia homogénea.

TABLA 1. CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

A. Diagnóstico molecular

B. Signos y síntomas [al menos cinco de los siguientes criterios]

- a. Fiebre
- b. Esplenomegalia
- c. Ausencia de evidencia de malignidad
- d. Citopenias (dos o tres líneas celulares en sangre periférica)
 - i. Hemoglobina <9 g/dl
 - ii. Plaquetopenia <100 × 10⁹/l
 - iii. Neutropenia <1,0 × 10⁹/l
- e. Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia
 - i. Triglicéridos en ayuno, al menos 3,0 mmol/l (>265 mg/dl)
 - ii. Fibrinógeno <1,5 g/l
- f. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfáticos
- g. Actividad de linfocitos citolíticos naturales disminuida o ausente (de acuerdo con laboratorio de referencia)
- h. Ferritina >500 microg /l
- i. CD25 soluble de al menos 2400 U/ml

Douka E, Economidou F, Nanas S. Infections associated with the hemophagocytic syndrome. *Hosp Chron* 2012;7(1):16-24.

Con el entendimiento de que este síndrome es resultado de la función defectuosa de los linfocitos citolíticos naturales, queda claro que los organismos intracelulares están en una posición única para desencadenarlo. Todos los patógenos descritos en la actualidad como desencadenantes del síndrome son intracelulares o facultativamente intracelulares. Los altos niveles de producción de factor de necrosis tumoral α por los macrófagos estimulan la fiebre e inhiben la capacidad de la lipoproteína lipasa para eliminar los triglicéridos del suero. Los macrófagos activados fagocitan los eritrocitos y eliminan el hemo, pero también secretan ferritina y contribuyen a la hiperferritinemia. Las citopenias son el resultado de la hemofagocitosis y de la supresión de la hematopoyesis normal. Los macrófagos también pueden secretar activadores de plasminógeno, lo que causa hiperfibrinólisis y conduce a niveles característicamente bajos de fibrinógeno (3). A menudo, esto ocasiona una falla múltiple de órganos con alta mortalidad.

En pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a cuadros infecciosos, además del tratamiento efectivo

de la infección subyacente, el papel de las terapias inmunosupresoras está menos establecido. El beneficio de controlar la actividad inadecuada de los macrófagos debe sopesarse con el riesgo potencial de un brote de infección (4).

Conclusión

Destacamos este caso clínico debido a su originalidad y a la dificultad de arribar al diagnóstico de ambas entidades: la documentación microbiológica de la histoplasmosis y el cumplimiento de los criterios del síndrome hemofagocítico. Asimismo, queremos subrayar que, desde que los criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico han sido revisados y dejó de ser excluyente la presencia de hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos, la incidencia de esta entidad ha ido en aumento, lo que vuelve fundamental su mayor conocimiento por parte de los profesionales de la salud. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Ramírez Borgia S. Histoplasmosis. En: Comisión de SIDA y ETS, director. *Recomendaciones sobre el manejo de infecciones oportunistas en pacientes con infección por HIV* [Internet]. Buenos Aires: SADI; 2016
2. Ventosilla R, del Carpio D. Histoplasmosis diseminada con síndrome hemofagocítico asociado con infección por HTLV-1. Reporte de caso. *Rev Med Hered* 2016;27(2):100-5
3. Townsend JL, Shanbhag S, Hancock J, et al. Histoplasmosis-induced hemophagocytic syndrome: a case series and review of the literature. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(2):ofv055
4. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135(21-22):299-314