

Histoplasmosis en pacientes con infección por VIH en Paraguay: Casuística del Laboratorio Central del Ministerio de Salud Pública en el período 1993-2017

Histoplasmosis in patients with HIV infection in Paraguay: Casuistry of the Central Laboratory of the Ministry of Public Health in the period 1993-2017

Gustavo Aguilar F.¹ y Patricia Araujo L.¹

¹Sección Micología, Departamento de Bacteriología y Micología. Laboratorio Central de Salud Pública. Asunción, Paraguay.

Conflictos de interés: Ninguno para declarar.

Financiamiento: Sin financiamiento externo.

Recibido: 25 de mayo de 2021 (segunda versión: 21 de enero de 2022) / Aceptado: 10 de junio de 2022

Resumen

Introducción: La histoplasmosis es una micosis sistémica en pacientes inmunodeprimidos y su epidemiología es desconocida en el país. **Objetivo:** Describir los datos demográficos y clínicos de pacientes con infección por VIH (IpVIH) e histoplasmosis diagnosticadas en el Laboratorio Central de Salud Pública, Asunción-Paraguay. **Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo y transversal de pacientes con muestras positivas a *Histoplasma capsulatum* diagnosticados en el período 1993-2017. **Resultados:** Fueron diagnosticados 162 pacientes con IpVIH e histoplasmosis. El origen de los pacientes en orden de prevalencia fue: la capital Asunción, Central, Cordillera y San Pedro. La relación hombre/mujer fue 4:1 y la edad media $34,1 \pm 7,7$ años con un rango de 18 a 61 años. La fiebre, las lesiones en piel y las úlceras en mucosa fueron los síntomas y manifestaciones más frecuentes. Los métodos para diagnósticos más utilizados fueron las escarificaciones de piel, úlceras muco-cutáneas y las punciones de médula ósea. **Conclusión:** Por ser el primer reporte nacional de histoplasmosis en pacientes con IpVIH, consideramos este trabajo relevante para la base de otros estudios de micosis profunda.

Palabras clave: histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; infección por histoplasma; Paraguay; VIH; lesión papular; histoplasmosis diseminada.

Abstract

Background: Histoplasmosis is a systemic mycosis in immunosuppressed patients and its epidemiology is unknown in the country. **Aim:** To describe the demographic and clinical data of patients with HIV infection and histoplasmosis diagnosed in the Central Public Health Laboratory, Asunción-Paraguay. **Methods:** Retrospective and cross-sectional study of patients with *Histoplasma capsulatum* positive samples diagnosed in the period 1993-2017. **Results:** 162 patients with HIV infection were diagnosed as histoplasmosis. The origin of the patients in order of prevalence were the capital Asunción, Central, Cordillera and San Pedro departments. The male/female ratio was 4: 1 and the mean age was 34.1 ± 7.7 years with a range of 18 to 61 years. Fever, skin lesions and mucosal ulcers were the most frequent symptoms and manifestations. The most widely used diagnostic methods were scarification of skin, mucocutaneous ulcers and bone marrow punctures. **Conclusion:** As it is the first national report of histoplasmosis in patients with HIV infection, we consider this work relevant for the basis of other studies of deep mycosis.

Keywords: histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; Histoplasma infection; Paraguay; HIV; papular injury; disseminated histoplasmosis.

Correspondencia a:

Gustavo Aguilar Fernández
gustavomicologiapy@gmail.com

Introducción

La histoplasmosis es causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico, que tiene como zona endémica en América la cuenca del Río de la Plata en las zonas que bordean los ríos Paraguay y Paraná, y la zona central de los Estados Unidos de América (E.U.A.). Las condiciones de temperatura de 22 a 30°C, las precipitaciones de 1.100 mm³ y la humedad relativa alrededor de 70% son características de estas zonas¹. Desde hace algunas décadas, con el aumento de los trasplantes, los tratamientos inmunosupresores y, por sobre todo, el aumento de pacientes con infección por VIH/SIDA (IpVIH/SIDA), permitió que la infección vaya en aumento². La histoplasmosis se manifiesta desde sus formas localizadas pulmonares (aguda o crónica) hasta las formas diseminadas con afección del sistema retículo-endotelial; esto tiene consecuencias graves como la insuficiencia suprarrenal, el *shock* séptico y la meningitis². El objetivo del trabajo fue realizar un análisis retrospectivo de las fichas de pacientes con IpVIH/SIDA cuyos exámenes registrados en el Laboratorio Central de Salud confirmaron la histoplasmosis en el período 1993-2017. Se consideraron las características demográficas, las manifestaciones clínicas y los métodos de diagnóstico.

Pacientes y Métodos

Estudio descriptivo y transversal. Se analizaron las fichas de las muestras clínicas positivas para *H. capsulatum* y de aislados de hongos filamentosos remitidos, que fueron tipificadas como *H. capsulatum*, a la sección de Micología del Departamento de Bacteriología y Micología del Laboratorio Central desde el 1/01/1993 hasta el 31/12/2017.

La identificación del hongo *H. capsulatum* en muestras clínicas utilizando la coloración de Giemsa y cultivos en medios específicos definió el diagnóstico de la histoplasmosis. En la coloración de Giemsa la levadura del hongo presentó una coloración bipolar y se observó un efecto halo alrededor. Las levaduras podrían ser extra e intracelulares. Este hongo sistémico es dimorfo, por eso para los cultivos utilizamos dos temperaturas de incubación: para la fase levaduriforme el agar infusión cerebro corazón con 5% de sangre de carnero a 37°C y en agar Sabouraud con cicloheximida para la fase filamentosa a 28°C. La incubación fue hasta los 30 días con observaciones semanales para verificar crecimiento. Para la identificación macroscópica y microscópica de los cultivos se utilizaron libros de referencia^{3,4}.

Se consideraron las siguientes características: edad, sexo, ciudad y departamento del país, manifestaciones clínicas. Las muestras clínicas analizadas para el diagnós-

tico fueron: escarificación de piel y mucosas, secreciones respiratorias, biopsias, punción - aspiración de médula ósea, hemocultivo y serología por inmunodifusión radial doble.

Los datos fueron cargado y analizados en Microsoft Excel 2010.

Resultados

Encontramos 162 fichas de pacientes con IpVIH y diagnóstico para *H. capsulatum*. Los pacientes fueron de la capital y de trece departamentos de 17 que comprende el total del país. En la Figura 1 se muestra el número de casos en cada uno de los departamentos de origen de los pacientes.

La capital Asunción y los departamentos Central, Cordillera, San Pedro y Caaguazú presentaron los mayores números de casos en el período de estudio.

En la Figura 2. se muestran las ciudades de origen de los pacientes de Central, que fue el departamento con mayor número de casos.

La relación hombre/mujer fue de 4:1 y la edad media $34,1 \pm 7,7$ años (rango 18-61 años).

La manifestación clínica más frecuente, después de la fiebre, fue la cutánea, en forma de pápulas con centro ulceroso o en forma moluscoide en 112 pacientes (69,1%). En todas las escarificaciones cutáneas se observaron



Figura 1. Departamentos de origen de los pacientes con histoplasmosis.

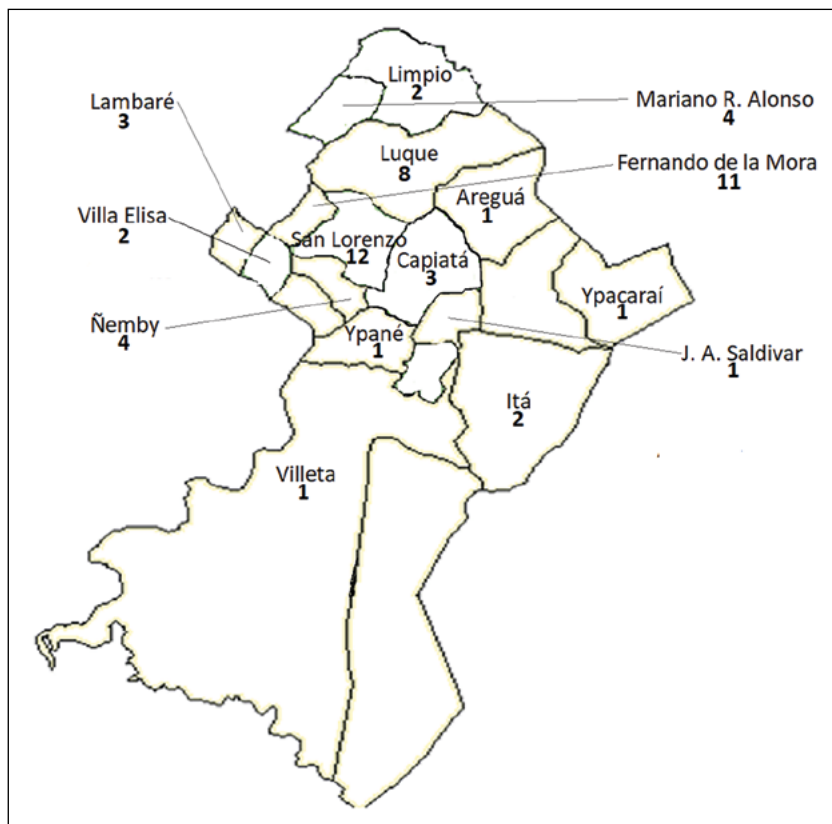


Figura 2. Ciudades de origen de los pacientes con histoplasmosis en el Departamento Central.

levaduras en Giemsa y se obtuvieron 44 cultivos positivos del hongo.

Las mucosas afectadas en forma de úlceras dolorosas y sangrantes (19,7%) se localizaron en la boca (paladar y labios) en 20 pacientes, en siete pacientes en las fosas nasales, dos igualmente en el glande y faringe y, en un paciente, como una úlcera en la laringe. De estos

30 pacientes, en todas las muestras de mucosas fueron observadas las levaduras características en Giemsa y se obtuvo cultivo positivo en 10 casos.

Las pápulas cutáneas predominaron sobre las lesiones en mucosas significativamente ($p < 0,0001$).

Los ocho pacientes con manifestaciones pulmonares en el momento del diagnóstico presentaron tos, disnea e infiltrados intersticiales en las radiografías (Tabla 1). En ninguna de las muestras respiratorias de estos pacientes se observaron las levaduras del hongo con el extendido en Giemsa y los cultivos fueron negativos. El diagnóstico fue confirmado en el estudio de las lesiones cutáneas que presentaron.

A los pacientes con hepato-esplenomegalia (siete pacientes) se les practicó punción de médula ósea observándose pancitopenia en todos ellos. Se obtuvo además diagnóstico por punción de médula ósea en otros seis pacientes con fiebre prolongada sin hepato-esplenomegalia. De estos 13 pacientes con punción, en todos los frotis teñidos con Giemsa fueron observadas levaduras características de *H. capsulatum* y se obtuvo desarrollo del hongo en ocho muestras.

De cinco pacientes con manifestaciones intestinales como dolor abdominal y oclusión, dos presentaron además masa tumoral. En ambos se realizaron biopsia de colon y de estómago donde se observaron levaduras características en Giemsa y se obtuvo cultivos positivos para el hongo.

Dos pacientes con pápulas diseminadas presentaron desórdenes psiquiátricos.

Todas las adenomegalias fueron supraclaviculares (Tabla 1).

En la Tabla 2, se presentan las muestras clínicas que fueron analizados para el diagnóstico de la infección.

En los pacientes estudiados, registramos 7,4% (12/162) de infecciones oportunistas concomitantes con la histoplasmosis en el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en pacientes con histoplasmosis e infección por VIH (n = 162)

	n	%
Fiebre	122	75,3
Lesiones cutáneas	112	69,1
Lesiones en mucosas	32	19,7
Adenomegalias	9	5,5
Compromiso respiratorio	8	4,9
Hepato-esplenomegalia	7	4,3
Manifestaciones gastrointestinales	5	3
Compromiso del SNC	2	1,2

Tabla 2. Muestras procesadas para el diagnóstico de histoplasmosis en pacientes con infección por VIH (n = 162)

	n	%
Escarificaciones de piel	112	65,5
Escarificaciones de mucosa	32	18,7
Punciones de médula ósea	13	7,6
Biopsias de ganglios	9	5,2
Lavado broncoalveolar / esputo	8	4,7
Hemocultivos	4	2,3
Biopsias de intestino	2	1,1
Serología	1	0,5

Éstas fueron: criptococosis diseminada en tres pacientes, candidiasis esofágica en dos. También sarcoma de Kaposi cutáneo y tuberculosis (TBC) pulmonar, ambos en dos pacientes diferentes, un caso de herpes simple cutáneo, toxoplasmosis cerebral y leishmaniasis visceral, respectivamente.

Discusión

La histoplasmosis en Paraguay es informada pocas veces, generalmente en congresos y exposiciones locales como reporte de casos. El primer caso del país fue comunicado por el Dr. Boggino en 1958 en una forma diseminada en un niño de 10 años⁵. Esta micosis, como otras sistémicas de Latinoamérica, no son de reporte obligatorio; por tanto, la incidencia es desconocida en la población incluyendo a los pacientes con IpVIH. Por ello el objetivo de este trabajo es aportar datos nacionales de esta micosis.

En nuestro estudio, como en otras publicaciones en Sudamérica, los datos demográficos y manifestaciones clínicas de los pacientes son muy similares⁶⁻⁸, todos están muy relacionados al perfil de pacientes con IpVIH. Entre las manifestaciones clínicas es característico que, en Sudamérica, en 40 a 80% de los casos se observe un predominio de las lesiones cutáneas en la forma diseminada de esta micosis⁷. En E.U.A., esta frecuencia es de 10%². Varios investigadores mencionan que la causa sería que en Sudamérica predomina el clado llamado Sud América B que tiene una gran tendencia al dermatotropismo⁹. Sin embargo, Couppie y cols., mencionan que esta diferencia se debe al método de diagnóstico usado en E.U.A., basado en detección de antígenos, que dan resultados positivos en los estadios tempranos de la infección¹⁰, por lo que, en este país, las formas cutáneas son menores ya que éstas se manifiestan en estadios tardíos de la infección. En Sudamérica estas técnicas de búsqueda de antígenos son muchas veces inaccesibles. Por ello, una herramienta importante, considerando su facilidad y rapidez en el diagnóstico de histoplasmosis sería la implementación en nuestra región de estos métodos en orina o suero¹¹.

En Latinoamérica, en los países más al sur, la prevalencia varía entre 2,1 y 20,0% y es una enfermedad que define el SIDA en 30 a 75% de los pacientes^{6,12}. En los países del norte de Sudamérica la prevalencia es alta;

así tenemos, por ejemplo, en la ciudad de Fortaleza (Brasil), de 378 pacientes con SIDA, 43% tiene la forma diseminada¹³, en Venezuela (n = 200) se describió 21,5% de prevalencia¹⁴, en la Guayana Francesa hace 10 a 15 años fue la primera causa de muerte relacionada con el SIDA: 42% de los pacientes con LT CD4+ < 200 céls/mL, y 85% con LT CD4+ < 50 céls/mL presentaron la forma diseminada¹⁵. En Guatemala, es la segunda infección oportunista en SIDA después de la TBC, pero es de mayor mortalidad¹⁶.

En el año 2018, Adenis y cols., publicaron un estudio que tuvo como objetivo estimar la carga de la histoplasmosis asociada a la IpVIH en comparación con la TBC en países latinoamericanos. Sus resultados sugieren que la incidencia de histoplasmosis y las muertes por este hongo son altas, y estimaron que la carga del hongo es equivalente en incidencia, e incluso mayor en muertes, en comparación con la TBC entre las personas que viven con el VIH en América Latina, sobre todo en las regiones más septentrionales de Sudamérica¹⁷.

La similitud de los síntomas de la TBC en los pacientes con IpVIH y la histoplasmosis, hace que esta última sea sub-diagnosticada. Esto no sólo retrasa el tratamiento del hongo sino produce confusión en las estadísticas de la TBC (incidencia, resistencia, mortalidad) dificultando así la evaluación de los resultados del programa de TBC y, por su relación, con los programas de lucha contra el SIDA¹⁸. Por tanto, es fundamental que los médicos clínicos estén bien informados del hongo para efectuar un correcto diagnóstico diferencial y realizar su búsqueda en los pacientes con riesgo.

Además, es vital que el Laboratorio de Microbiología tenga personal entrenado y con recursos para el diagnóstico rápido del hongo. Un ejemplo con resultados muy relevantes de esta fórmula clínica/laboratorial se observó en el hospital de la Guayana Francesa. Ellos lograron reducir las muertes tempranas de pacientes con histoplasmosis a la mitad en los primeros seis años de implementación del diagnóstico temprano, para luego en los siguientes seis años reducir nuevamente a la mitad la cantidad anterior, a pesar de que la incidencia de histoplasmosis en esos años del estudio iba en aumento¹⁸.

Por el número de casos y al ser el primer reporte nacional de histoplasmosis en pacientes con IpVIH, consideramos este trabajo relevante para la base de otros estudios de esta micosis profunda.

Referencias bibliográficas

- 1.- Fernández C, Illnait M, Martínez G, Perurena M, Monroy E. Una actualización acerca de histoplasmosis. *Rev Cubana Med Trop*. 2011; 63 (3): 189-205. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000300001&lng=es.
- 2.- Gutierrez M E, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: A review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(8): 1199-202. <https://doi.org/10.1086/428842>.
- 3.- Hyphomycetes, systemic *Onygenales*. Genus *Histoplasma*. En: Atlas of Clinical Fungi. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. eds. Centraalbureau voor Schimmelcultures/ Universitat Rovira i Virgili. Second Edition; 2000. pp: 708-11.
- 4.- Identificación de laboratorio de mohos (hongos filamentosos). En: Micología Práctica de Laboratorio. Koneman E, Roberts G. ed. Panamericana. Tercera Edición; 1987. pp: 103-73.
- 5.- Rolon A. Paracoccidioidomicosis. Epidemiología en la República del Paraguay, Centro de Sud América. *Mycopathologia* 1976; 59: 67-80. <https://doi.org/10.1007/BF00493558>.
- 6.- Sifuentes-Osorio J, Corzo-León D E, Ponce-de-León L A. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 23-34. <https://doi.org/10.1007/s12281-011-0081-7>.
- 7.- Negroni R, Helou S H, López-Daneri G, Robles A M, Arechavala A I, Bianchi M H. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada a SIDA. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 75-8. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.10.002>.
- 8.- Pietrobon D, Negro-Marquinez L, Galindez J, Kilstein J, Greca A, Battagliotti C. Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 156-9. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(04\)73056-6](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(04)73056-6).
- 9.- Landaburu F, Cuestas M L, Rubio A, Elías N A, Daneri G L, Veciño C, et al. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains isolated from Argentina based on nucleotide sequence variation in the internal transcribed spacer regions of rDNA. *Mycoses* 2014; 57: 299-306. <https://doi.org/10.1111/myc.12159>.
- 10.- Couppie P, Clity E, Nacher M, Aznar C, Sainte-Marie D, Carme B, et al. Acquired immunodeficiency - related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol* 2002; 42: 571-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01590.x>.
- 11.- Fandiño-Devia E, Rodríguez-Echeverri C, Cardona-Arias J, Gonzalez A. Antigen detection in the diagnosis of histoplasmosis: a meta-analysis of diagnostic performance. *Mycopathologia* 2016; 181: 197-205. <https://doi.org/10.1007/s11046-015-9965-3>.
- 12.- López A G, Arechavala A, Iovannitti CA, Mujica M T. Histoplasmosis diseminada en pacientes HIV/SIDA: Buenos Aires, 2009-2014. *Medicina (Buenos Aires)* 2016; 76(6): 332-7. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802016000600002&lang=pt-no.
- 13.- Daher E F, Silva G B, Barros F A, Takeda C F, Mota R M, Ferreira M T, et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 1108-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01894.x>.
- 14.- Redondo M C. Disseminated histoplasmosis in Venezuelan AIDS patients. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4: 300-3. <https://journals.lww.com/infectdis/Citation/1995/07000>.
- 15.- Vantilcke V, Sobesky M, Cabie' A, Couppie' P, Boulard F, Bissuel F. Fever in hospitalized HIV-infected patients in Western French Guiana: first think histoplasmosis. *Int J STD AIDS* 2014; 25 (9): 656-61. <https://doi.org/10.1177/0956462413516299>.
- 16.- Samoya B, Mercado E, Argueta D, Scheel C, Guzman B, Amado I, et al. Disseminated histoplasmosis (DH) before and after the implementation of urine antigen detection ELISA (UADE) in an HIV clinic in Guatemala. ICCAC, San Francisco, 9 September 2012. https://www.who.int/medical_devices/diagnostics/selection_in-vitro/selection_in-vitro-meeting/00005_10_PosterICAAC-Guatemala2012.pdf.
- 17.- Adenis A, Valdes A, Cropet C, McCotter O, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (10): 1150-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30354-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30354-2).
- 18.- Adenis A, Nacher M, Hanf M, Vantilcke V, Boukhari R, Blachet D, et al. HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8 (8): e3100. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003100>.