

CASOS CLÍNICOS

**Doble oportunista-doble negativo:
coinfección histoplasmosis e
infección por *Mycobacterium*,**
en paciente inmunocompetente VIH negativo

Double opportunistic-double negative: histoplasmosis coinfection and
Mycobacterium Infection, in an immune-competent patient

Recibido: 28-04-2022

Aceptado: 03-05-2022

Publicado: 30-06-2022

DOI: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol30/2/2022/71-79>

Revista **MetroCiencia**
Volumen 30, Número 2, 2022
Editorial Hospital Metropolitano

Doble oportunista-doble negativo: coinfección histoplasmosis e infección por *Mycobacterium*, en paciente inmunocompetente VIH negativo

Double opportunistic- double negative: histoplasmosis coinfection and *Mycobacterium* infection, in an immune-competent patient

Juan José Romero¹, José Xavier López Rosas²

RESUMEN

Las infecciones oportunistas como la tuberculosis (TB) y las infecciones bacterianas, micóticas y parasitarias graves son las causas más frecuentes de muerte entre los adultos con enfermedad avanzada del VIH. [1] La coinfección de ambos microorganismos ha sido documentada en pacientes que viven con el virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), en fase SIDA[2]. Existen muy pocos datos acerca de la coinfección en pacientes que no estén inmunocomprometidos. Presentamos un caso clínico de un paciente adulto joven que acudió con franca insuficiencia respiratoria, previamente había sido diagnóstica de infección por micobacteria, a la revaloración del paciente se decidió estudiar la hepatoesplenomegalia por curso de pancitopenia, con biopsia hepática que denota histoplasmosis diseminada, se brindó tratamiento acorde a lineamientos con anfotericina B, y manejo antifímico con cuádruple terapia. Con evidente mejoría clínica el paciente ha recuperado casi por completo su función pulmonar, renal y su homeostasis en general.

Palabras clave: Histoplasmosis, tuberculosis, coinfección, insuficiencia respiratoria.

ABSTRACT

Opportunistic infections such as tuberculosis (TB) and serious bacterial, fungal, and parasitic infections are the most common causes of death among adults with advanced HIV disease.[1] The coinfection of both microorganisms has been documented in patients living with the Human Immunodeficiency Virus (HIV), in the AIDS phase[2]. There are very few data about coinfection in patients who are not immunocompromised. We present a clinical case of a young adult patient who presented with frank respiratory insufficiency, had previously been diagnosed with mycobacterial infection, upon reassessment of the patient it was decided to study hepatosplenomegaly due to pancytopenia, with liver biopsy showing Disseminated Histoplasmosis. treatment according to guidelines with Amphotericin B, and anti-phimic management with quadruple therapy. With evident clinical improvement, the patient has almost completely recovered his lung and kidney function and his homeostasis in general.

Keywords: Histoplasmosis, tuberculosis, coinfection, respiratory failure.

Juan José Romero

 <https://orcid.org/0000-0003-2064-7533>

José Xavier López Rosas

 <https://orcid.org/0000-0003-2731-861X>

-
1. Médico Internista-Infectólogo. Tratante de Infectología. Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.
 2. Médico Posgradista de Medicina Interna. Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International.

*Correspondencia: josoxa@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis endémica común que suele ser asintomática, pero que en ocasiones ocasiona una enfermedad grave². La histoplasmosis y su agente causante, *Histoplasma capsulatum*, se encuentran en todo el mundo, pero particularmente en América del Norte y Central, y en Sur América¹. Poco después de infectar al huésped, los micelios se transforman en las levaduras que se encuentran dentro de los macrófagos y otros fagocitos. Las formas de levadura son característicamente pequeñas (2-5 µm), con brotes estrechos ocasionales³.

La población en riesgo de histoplasmosis continúa creciendo como resultado del número cada vez mayor de pacientes que reciben terapias inmunosupresoras para trastornos autoinmunes, cánceres y trasplantes de órganos^{4,5}. A pesar de que se ha considerado a Ecuador como zona endémica de histoplasmosis, por la dificultad del diagnóstico en áreas rurales, no se han reportado muchos casos de histoplasmosis en el país, y de estos de histoplasmosis diseminada, menos aún la coinfección de infección por micobacterias e histoplasma, sin embargo en los reportes de casos presentados generalmente se descubre la inmunodepresión en pacientes que viven con HIV, lo cual hace que sea difícil encontrar la coinfección en pacientes sin historia de consumo de corticoides o enfermedades que cursen con riesgo de infección de enfermedades oportunistas⁶.

En individuos inmunocompetentes con exposición de bajo nivel, la mayoría de las infecciones por histoplasma son asintomáticas o leves y autolimitadas⁷.

Cuando se desarrollan síntomas de histoplasmosis aguda, por lo general aparecen entre 1 y 4 semanas después de la exposición. La exposición intensa conduce a una enfermedad similar a la gripe con fiebre, escalofríos, sudores, dolor de cabeza, mialgia, anorexia, tos, disnea y dolor en el pecho.

Las radiografías de tórax suelen mostrar signos de neumonitis con adenopatía hilar o mediastínica prominente. Los infiltrados pulmonares pueden ser focales con exposición a la luz o difusos con exposición intensa^{4,8}.

Acorde a la PAHO, los síntomas de la histoplasmosis diseminada son inespecíficos y pueden ser indistinguibles de los de otras enfermedades infecciosas, especialmente la tuberculosis diseminada (TB), lo que complica el diagnóstico y el tratamiento. Además, puede llegar a ser el causante de hasta el 15% de mortalidad anual de aquellos pacientes con SIDA¹.

El tratamiento está indicado para todos los pacientes con histoplasmosis diseminada o histoplasmosis pulmonar crónica, así como para los pacientes sintomáticos con histoplasmosis pulmonar aguda que causa infiltrados difusos, especialmente con hipoxemia².

El tratamiento consiste típicamente en una de las formulaciones lipídicas de anfotericina B y / o un fármaco azólico, particularmente itraconazol^{1,2,8}.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 32 años Nacido y residente en Quito-Ecuador (área urbana), casado, ingeniero mecánico, grupo sanguíneo O+, católico, diestro, no transfusiones.

Alergias: no conocidas

Antecedentes patológicos personales

Hospitalización reciente, hace 2 meses, por fiebre con ganglios mediastínicos biopsados con resultado de enfermedad granulomatosa sugestiva de enfermedad por *Mycobacterium*.

Antecedentes quirúrgicos

- Apendicitis a los 15 años con complicaciones peritonitis.
- Biopsia mediastinal hace 2 meses.
- Rinoseptoplastia a los 25 años.

- Antecedentes patológicos familiares.
- Abuelo paterno diabetes.
- Tío paterno cáncer de estómago.

Paciente que acudió hace 2 meses con cuadro de alza térmica, cuantificada en 38 grados axilar, se había automedicado paracetamol, escalofríos y diaforesis como síntomas acompañantes presenta mialgias y taquicardia. Valorado por facultativo con paraclínicos de imagen en ese mes con imágenes sugestivas varios conglomerados ganglionares mediastínicos a nivel torácico, a lo cual solicitó broncoscopia + lavado broncoalveolar bilateral + video mediastinoscopia + biopsias adenopatías mediastínicas, en patología se obtiene *Mycobacterium*: positivo tinción citoplásmica en numerosos histiocitos, con lo que inician tratamiento con rifampicina + claritromicina + paracetamol + budesonida, con mejoría del cuadro febril fue dado de alta, estos datos fueron obtenidos de la hospitalización previa.

Desde el último mes presenta una disnea marcada MMRC 3, con lo que satura 90% con apoyo de 2 a 4 lts con cánula nasal mediante concentrador de oxígeno en domicilio, 24 horas previo a la llegada a emergencia a nuestra institución presenta un cuadro de dificultad respiratoria marcada, con SAT 2 a 45% para lo cual necesito apoyo de 2 a 4 litros llegando a saturar 85% más presencia de fiebre en el último mes sobre todo nocturnas entre 38,5-39°C + cuadros de tos productiva blanquecino-verdosa acompañados de hemoptisis ocasional. La disnea ha aumentado hasta ser de pequeños esfuerzos MMRC 4, además indica una pérdida de peso marcada de aproximadamente 22 libras (10 kg) en los últimos 2 meses, en todo este contexto paciente acude a emergencia con un cuadro marcado de dificultad respiratoria, se realizan exámenes de laboratorio e imagen y se decide su paso a UCI para monitoreo estricto, y valoración de necesidad de apoyo ventilatorio.

Se valora en la UCI a paciente con los siguientes datos de examen físico:

- Tensión arterial: 150/70 milímetros de mercurio.
- Frecuencia cardiaca: 134 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria: 40 respiraciones por minuto.
- Saturación O₂: 80% cánula nasal 5 lts que mejora con aumento de flujo de O₂ a mascarilla reservorio 15 lts llega a SAT O₂ 91%, con lo cual también disminuye la frecuencia respiratoria hasta 28 por minuto.
- Temperatura: 38,2°C axilar
- Paciente luce asténico, con signos de consumo.
- Paciente alerta y orientado en 3 esferas, febril.
- Mucosas orales húmedas; conjuntivas rosadas, no lesiones de la mucosa oral.

No se palparon adenopatías cervicales, axilares, inguinales; cardiopulmonar: corazón rítmico no soplos taquicárdicos a 134 lpm, pulmones con murmullo vesicular disminuido con presencia crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares. con signos de dificultad respiratoria utilizando musculatura accesoria, al momento taquipneico con fr 40 rpm que desciende hasta 28 por minuto tras O₂; abdomen: suave, depresible, no doloroso a la palpación profunda, ruidos hidroaéreos conservados en 4 cuadrantes. Se palpa levemente el borde esplénico no doloroso ante la maniobra de palpación, hepatomegalia mediante percusión 3 cm debajo del reborde costal. No se evidencian signos de telangiectasias, hematomas o ictericia.

Miembros inferiores: con pulsos distales presentes, no edema.

Con signos francos de insuficiencia respiratoria se decidió realizar paraclínicos de laboratorio y de imagen.

- Se aprecia pancitopenia (leucocitos 2.11 K/uL (4,00-10,00), Neutrófilos 1,38 K/uL (1,93-6,50 , Lin 0,57 K/uL (0,90-4,50), Hb 8,1 gr/dL, Hto 24,5% , Vcm 81,9, Hcm 27,1, Plq 56.000 K/uL (150,00-400,00)
- PCR 124, glucosa 95 mg/dL
- Urea 83,4 mg/dL, Bun 39 mg/dL (7-24), creatinina 1,66 mg/dL (0,70-1,30), CI 102 mmol/l, K 4,18 mmol/l, Na 130 mmol/l.
- Prot Tot 5,94 gr/dL, albu 2,2 gr/dL(3,50-5,20), Glob 3,7 gr/dL, amilasa 86, Fa 138 UI/l(40-129), Ggt 161 UI/l (8-61), lipasa 157,4, Ast 73 UI/l (0-40), Alt 57 I/l(0-40).
- PCT 7,19 ng/ml (0.00-0,50)
- PCR SARS-CoV-2 negativo



Figura 1. Corte axial de tomografía de tórax.

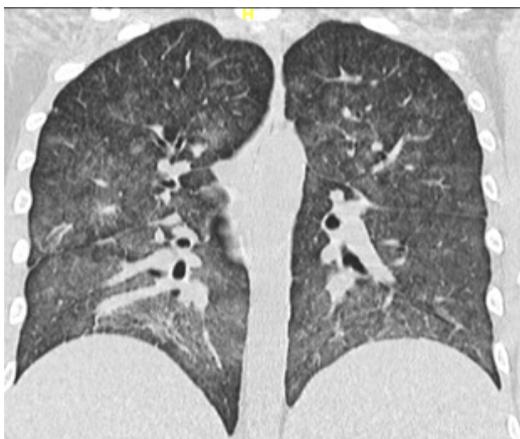


Figura 2. Corte axial de tomografía de tórax. Corte frontal de tomografía de tórax.

En las Figuras 1 y 2 se observa infiltrado en vidrio deslustrado difuso y bilateral con engrosamiento de los septos interlobulillares, patrón en empedrado.

Hay áreas de consolidación en el lóbulo inferior izquierdo y llingula inferior, así como también bandas atelectásicas. Además, se aprecian varios conglomerados mediastinales menor a 1 cm.

Por el cuadro clínico, con evidencia de pancitopenia, además de hallazgos en examen físico de hepatoesplenomegalia se solicitó eco de abdomen inferior.



US ABDOMEN: Hígado sin lesiones focales ni dilatación de vías biliares. Bazo aumentado de tamaño, homogéneo.

Al realizar la revaloración del caso y vista de la hospitalización previa se evidenció que en estudios de los conglomerados de ganglios a nivel mediastínico se había solicitado citometría de flujo con resultado normal.

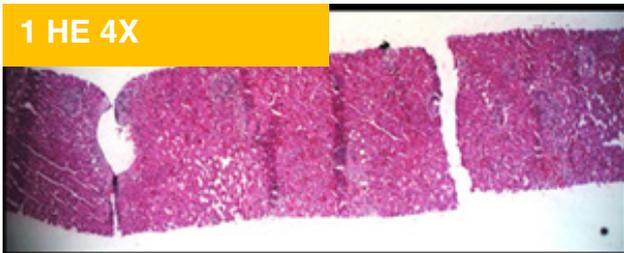
Por tal motivo, se decidió realizar nuevo enfoque diagnóstico, y en búsqueda de diag-

nóstico que pueda cursar con todos los problemas descritos.

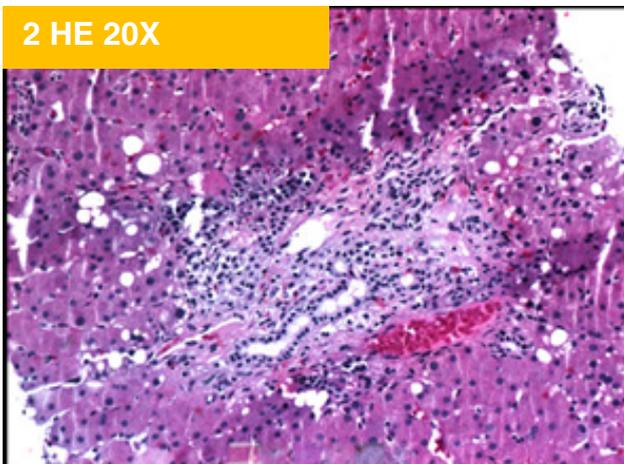
- Insuficiencia respiratoria con tos y hemoptisis ocasional.
- Taquicardia.
- Fiebre prolongada.
- Infección por *Mycobacterium*: en tratamiento monofarmacológico?.
- Pérdida de peso.
- Sudoración nocturna.
- Leucopenia, anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia.
- Hepatoesplenomegalia.
- Elevación de reactantes de fase aguda.
- Elevación de transaminasas.

Se decide abordar el planteamiento del problema por biopsia hepática para corroborar clínica y diagnóstico de esplenomegalia. Se obtiene pieza para ser analizada con patología donde se observa.

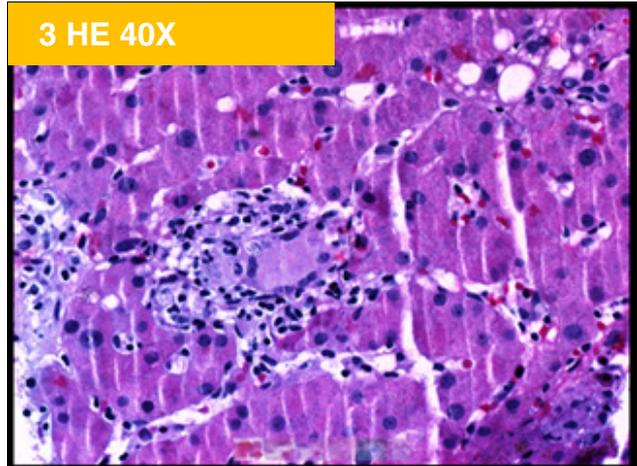
1 HE 4X



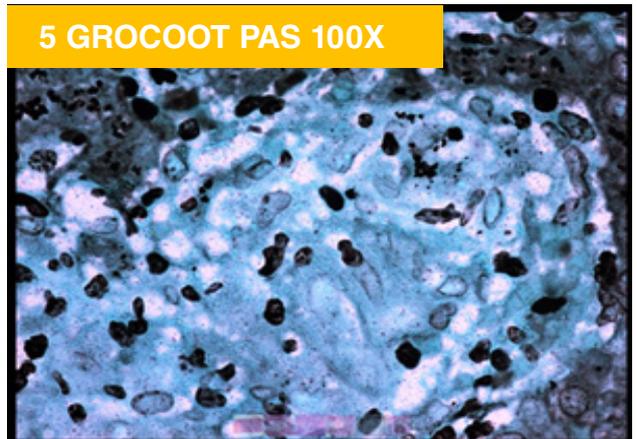
2 HE 20X



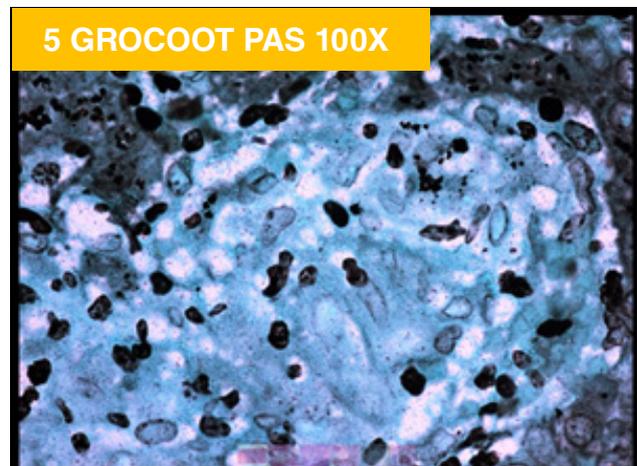
3 HE 40X



5 GROCOOT PAS 100X



5 GROCOOT PAS 100X



Parénquima hepático, con presencia de numerosos granulomas epitelioides y células gigantes multinucleadas, infiltrado inflamatorio linfocitario, células plasmáticas histiocitos y eosinófilos. Células gigantes contienen grupos de esporas de histoplasma intracitoplasmáticas PAS y GROCOTT positivas. No se denotan micobacterias al ziehl.

Con el resultado evidenciado, el paciente cursaba con enfermedades definitivas de

SIDA, sin análisis del mismo se obtienen VIH negativo 4ta generación, VIH carga viral negativa, HTLV1-2 negativo, además ANA y ANCA's negativos. CMV, EBV carga viral negativos.

El paciente sin antecedentes de historia de consumo de corticoides, a enfermedades inmunológicas previas, cursó con 2 enfermedades oportunistas, VIH negativo en 2 ocasiones y con 2 métodos diferentes. Se catalogó al paciente en el curso de una histoplasmosis diseminada + coinfección por micobacteria previa, en paciente inmunocompetente.

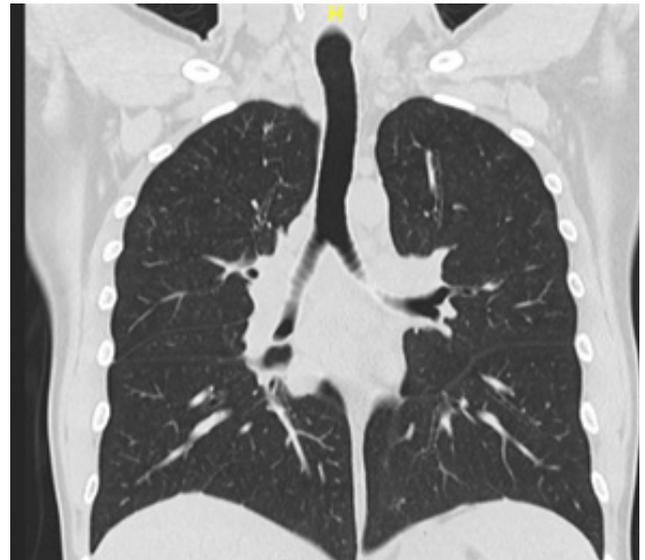
Al paciente se trató acorde a lineamientos IDSA, para el cuadro del paciente se realizó la indicación de anfotericina B complejo Lipídico 300 miligramos diluidos en 250 mililitros de dextrosa en agua 5% cada día, hasta completar 2 semanas de tratamiento de inducción y se mantuvo con itraconazol 200 miligramos tres veces al día x 3 días, y se continuó con itraconazol 200 miligramos dos veces al día, hasta la actualidad. Para la coinfección de micobacteria, en el país actualmente solo se brinda tratamiento mediante el Ministerio de Salud Pública, se hizo el trámite pertinente y se brindó tratamiento cuádruple isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

El paciente con evidente mejoría clínica, tras 2 semanas de tratamiento adecuado, empezó a requerir menos oxígeno suplementario, hasta llegar a cánula nasal a 2 lts, con menos disnea en reposo. Se pudo continuar manejo por ambulatorio, con análisis tomográfico posterior que muestra cambios significativos tras la terapia instaurada.

DISCUSIÓN

La coexistencia de histoplasmosis y tuberculosis es común en personas que viven con el VIH y en pacientes en terapia biológica⁵.

En el caso actual, el paciente dio negativo en la prueba del VIH, no había recibido nin-



TC TÓRAX: Control evolutivo por TBC con importante regresión de las opacidades parenquimatosas en relación con el estudio anterior. Dentro de los hallazgos actuales se menciona un nódulo cavitado en la base pulmonar izquierda y lóbulo inferior.

gún medicamento inmunosupresor y nunca había tenido una enfermedad mayor o hasta su ingreso previo, con el diagnóstico de infección por micobacteria, para el cual se encontraba en tratamiento con macrólido y rifampicina, llegó posterior a un mes de tratamiento a nuestra casa de salud con signos francos de insuficiencia respiratoria, tras análisis del caso y decisión de adquirir otro planteamiento al problema, se pudo encontrar la causa base de Infección por histoplasma, el cual al momento del ingreso ya cursaba con aumento de azoados provocando una lesión renal aguda AKIN I,

además afectación hepática y del recuento celular de las 3 líneas con pancitopenia.

Acorde a los reportes de casos encontrados, casi todos hablan de coinfección en pacientes inmunocomprometidos y aquellos que viven con el virus del VIH^{3,5,6,8-10}.

La coinfección de histoplasmosis, y tuberculosis ha sido reportada, muy excepcionalmente en el inmunocompetente, nuestro caso trae a relación después de haberse realizado pruebas con VIH negativo, además de anticuerpos ANA y ANCA's negativos.

En nuestro paciente la evolución clínica tras el manejo de histoplasmosis severa con anfotericina liposomal e itraconazol posterior, además de brindar el tratamiento cuádruple para micobacteria se evidenció una mejoría significativa, esclareciendo que el enfoque del tratamiento también fue el adecuado.

Se ha planteado en guías de la PAHO en el tratamiento de histoplasmosis, en pacientes que viven con el VIH, que la infección cursa con muchos distractores y que casi siempre se la encuentra ya de forma diseminada, y a veces cuando ya no es controlable con la medicación, en nuestro caso, lo encontramos de manera diseminada, pero con adecuada respuesta al tratamiento¹.

Aun cuando el Ecuador es considerado zona endémica de histoplasmosis, el paciente pertenecía a un estrato social medio-alto, viviendo en la capital del país y con viajes excepcionales al Oriente por motivos de trabajo, sin embargo, menciona no haber estado en ninguna cueva, ni en zonas con alta exposición a excremento de aves.

El caso tiene relevancia al pensar en este tipo de enfermedades, en un amplio diagnóstico diferencial, se debe mencionar también la probabilidad de este tipo de infecciones en pacientes sin historial de inmunocompromiso o inmunosupresión, y más raro aún pero probable como en este caso, la coinfección de dos enfermedades

oportunistas en un paciente VIH negativo y sin otra enfermedad que pudiese cursar con enfermedades oportunistas.

Se ha expuesto también la necesidad de realizar estudios de análisis de función linfocitaria y análisis de subtipos en aquellos pacientes inmunocompetentes que tengan recaída de la enfermedad⁹.

CONCLUSIÓN

La coinfección histoplasmosis con infección por micobacteria ha sido reportada en pacientes que viven con VIH, siendo la coinfección rara y una presentación muy poco frecuente. En el paciente sin historia de inmunodepresión o inmunocompromiso esta forma de presentación es casi nula. Por lo cual se presenta este caso clínico, para determinar la importancia de esclarecer un manejo diagnóstico y tratamiento oportuno.

Participación de los autores en el desarrollo del artículo

Médicos en el desarrollo y tratamiento del caso clínico del paciente, el Dr. Juan José Romero, tratante de Infectología del Hospital Metropolitano a cargo del caso, y Dr. José López, posgradista de último año del posgrado de Medicina Interna quien estuvo a cargo de llevar el seguimiento del paciente, así como la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

Financiación: No hubo financiación externa para la realización de este documento.

Agradecimientos

Expresamos agradecimientos al Departamento de Patología por haber compartido con nosotros las placas, para la examinación del caso clínico, además agradecer al

Hospital Metropolitano por permitirnos exponer este caso clínico.

Bibliografía

1. **Pérez F, Cáceres DH, Ford N, Ravasi G, Gómez BL, Pasqualotto AC, et al.** Summary of guidelines for managing histoplasmosis among people living with HIV. *Journal of Fungi* 2021;7:1–8. <https://doi.org/10.3390/jof7020134>.
2. **Diagnosis and treatment of disseminated histoplasmosis in HIV-uninfected patients - UpToDate** n.d.
3. **Anot K, Sharma S, Gupta M, Kaur D.** Disseminated histoplasmosis and tuberculosis: dual infection in a non-endemic region. *BMJ Case Reports* 2020;13. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235531>.
4. **Evrard S, Caprasse P, Gavage P, Vasbien M, Radermacher J, Hayette MP, et al.** Disseminated histoplasmosis: case report and review of the literature. *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine* 2018;73:356–63. <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1376454>.
5. **Muñoz-Oca JE, Villarreal Morales ML, Nieves-Rodríguez A, Martínez-Bonilla L.** Concomitant disseminated histoplasmosis and disseminated tuberculosis after tumor necrosis factor inhibitor treatment: A case report. *BMC Infectious Diseases* 2017;17. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2097-7>.
6. **de D, Nath UK.** Disseminated Histoplasmosis in Immunocompetent Individuals- not a so Rare Entity, in India. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2015;7. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2015.028>.
7. **Samaddar A, Sharma A, Kumar PH A, Srivastava S, Shrimali T, Gopalakrishnan M, et al.** Disseminated histoplasmosis in immunocompetent patients from an arid zone in Western India: A case series. *Medical Mycology Case Reports* 2019;25:49–52. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.07.012>.
8. **Cáceres DH, Valdés A.** Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. *Journal of Fungi* 2019;5. <https://doi.org/10.3390/jof5030073>.
9. **Ling Q, Zhu W, Lu Q, Jin T, Ding S.** Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient from an endemic area: A case report. *Medicine (United States)* 2018;97. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011486>.
10. **Falci DiR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al.** Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living with HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. *Open Forum Infectious Diseases* 2019;6. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz073>.

CITAR ESTE ARTÍCULO:

Romero JJ; López X. Doble oportunista-doble negativo: coinfección Histoplasmosis e infección por *Mycobacterium*, en paciente inmunocompetente VIH negativo. *Metro Ciencia* [Internet]. 30 de junio de 2022; 30(2):71-79. <https://doi.org/10.47464/Metro-Ciencia/vol30/2/2022/71-79>