

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN PACIENTE CON SÍNDROME DE HIPER IGE

MARÍA MICAELA SERAFINI, ADRIANA CO, BALTAZAR FINUCCI, PAULA BERTERO,
DIEGO GAMBOA TELLO, JUAN IGNACIO RODRÍGUEZ GIAMMALVA

*Hospital Provincial de Rosario**

Resumen

Los pacientes con inmunodeficiencia celular, humoral o combinadas, tanto primaria como adquirida, presentan mayor susceptibilidad a sufrir infecciones micóticas invasivas.¹ Éstas pueden ser la forma de presentación de la inmunodeficiencia, o puede presentarse en pacientes con diagnóstico previo de dicha patología. Es importante en estos casos un alto índice de sospecha para llegar a un diagnóstico precoz y posterior tratamiento adecuado, dado que su retraso incrementa la morbimortalidad.² Entre las inmunodeficiencias primarias, la enfermedad granulomatosa crónica y el síndrome hiper IgE presentan especial predisposición a infecciones micóticas invasivas.³

El síndrome de hiper IgE, es una inmunodeficiencia monogénica primaria, caracterizada por mutaciones en STAT3, DOCK8 o PGM3, que suelen cursar con niveles elevados de IgE, eccema e infecciones oportunistas⁽¹⁾. Si bien cada variante tiene predisposición por determinadas manifestaciones, en todas ellas son comunes las infecciones pulmonares recurrentes.

Reportamos un caso de un paciente portador de síndrome hiper IgE variante STAT3, que se presenta con histoplasmosis diseminada, con compromiso pulmonar, orofaríngeo y cutáneo.

Palabras clave: Histoplasmosis diseminada - Sme Hiper IgE - Inmunodeficiencia primaria

DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS IN PATIENT WITH HYPER IGE SYNDROME

Abstract

Patients with both primary and acquired cellular, humoral or combined immunodeficiency are more susceptible to invasive fungal infections.¹ These can be the form of presentation of immunodeficiency, or it can appear in patients with a previous diagnosis of said pathology. A high index of suspicion, early and adequate diagnosis and treatment are important in these cases, since their delay generates significant morbidity and mortality.² Among the primary immunodeficiencies, chronic granulomatous disease and hyper IgE syndrome have a special predisposition to invasive fungal infections.³

Hyper IgE syndrome is a primary monogenic immunodeficiency, characterized by mutations in STAT3, DOCK8 or PGM3, which usually present with high levels of IgE, eczema and opportunistic infections.¹ Although each variant has a predisposition for certain manifestations, recurrent pulmonary infections are common in all of them.

We report a case of a patient with hyper IgE variant STAT3 syndrome, presenting with disseminated histoplasmosis, with pulmonary, oropharyngeal and cutaneous involvement.

Keywords: Disseminated histoplasmosis - Hyper IgE Syndrome- Primary immunodeficiency

* Dirección postal: 3 de febrero 1530, 9° D, (2000) Rosario, Santa Fe.
Correo electrónico: micaa.serafini@hotmail.com

Introducción

Las micosis diseminadas son infecciones poco frecuentes en la población general pero que presentan mayor incidencia en pacientes inmunocomprometidos.

El síndrome hiper-IgE es una rara inmunodeficiencia primaria con alteraciones tanto en el ámbito de la inmunidad humoral como celular cuyas características principales son las elevadas cifras de eosinófilos en sangre periférica y principalmente la alta concentración de inmunoglobulina IgE encontrada en el suero. Esto predispone a las infecciones arriba mencionadas.

Presentamos el caso de un joven de 21 años con diagnóstico de síndrome de Hiper IgE que intercorre con un cuadro de histoplasmosis diseminada con el fin de poner en conocimiento la mayor prevalencia de estas infecciones en la inmunodeficiencia descrita.

Caso Clínico

Paciente varón de 21 años HIV negativo, con diagnóstico de síndrome de hiper IgE en la niñez (autosómico dominante STAT3), ingresa por cuadro de odinofagia y tos con expectoración purulenta. Presenta como antecedente, múltiples internaciones por neumonía, infecciones de piel y partes blandas (forúnculos y abscesos) y diagnóstico presuntivo de aspergiloma pulmonar por imágenes tomográficas con tratamiento incompleto con voriconazol, y pendiente de resolución quirúrgica. Refiere abandono de profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) un mes previo al ingreso. En el examen físico se constatan placas faríngeas, adenopatías cervicales y lesiones en piel (figura 1).



Figura 1. Se observan al inicio del cuadro múltiples lesiones en piel y mucosas compatibles con el diagnóstico de histoplasmosis mucocutánea.

A. Lóbulo de la oreja. B. Paladar blando. C. Abdomen. D. Muslo izquierdo.

Se realiza laboratorio que evidencia anemia, leucocitosis y reactantes de fase aguda elevados. Se solicita tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis que informa sinusopatía maxilar bilateral, polidenoopatías, patrón micronodulillar con distribución de árbol en brote que compromete de forma difusa ambos campos pulmonares de vértice a base e imagen cavitada en lóbulo superior derecho de 54 x 41 mm que presenta en su interior lesión de densidad partes blandas de 23 x 22 mm que se moviliza al cambio de decúbito, sugestivo de micetoma. Además, presenta hepatomegalia homogénea (figura 2).

Se descarta tuberculosis mediante esputos y lavado bronquioalveolar. Por obtener rescate de *Staphylococcus Aureus* Meticilino-sensible en cultivo de

esputo, lavado bronquioalveolar y lesión de piel, recibe tratamiento con ampicilina sulbactam. Se realiza toma de biopsia de paladar, de las lesiones de piel y de pulmón que arrojan un proceso inflamatorio granulomatoso con microorganismos intracelulares compatibles morfológicamente con *Histoplasma capsulatum* (figuras 3 y 4).

Ante dichos hallazgos se interpreta el cuadro como histoplasmosis diseminada en paciente inmunodeprimido, por lo que, se realiza tratamiento con anfotericina B endovenoso por 14 días con franca mejoría clínica de las lesiones en piel y orofaringe (figura 5). Se reinstaura profilaxis con TMS por enfermedad de base y se indica alta hospitalaria con itraconazol.

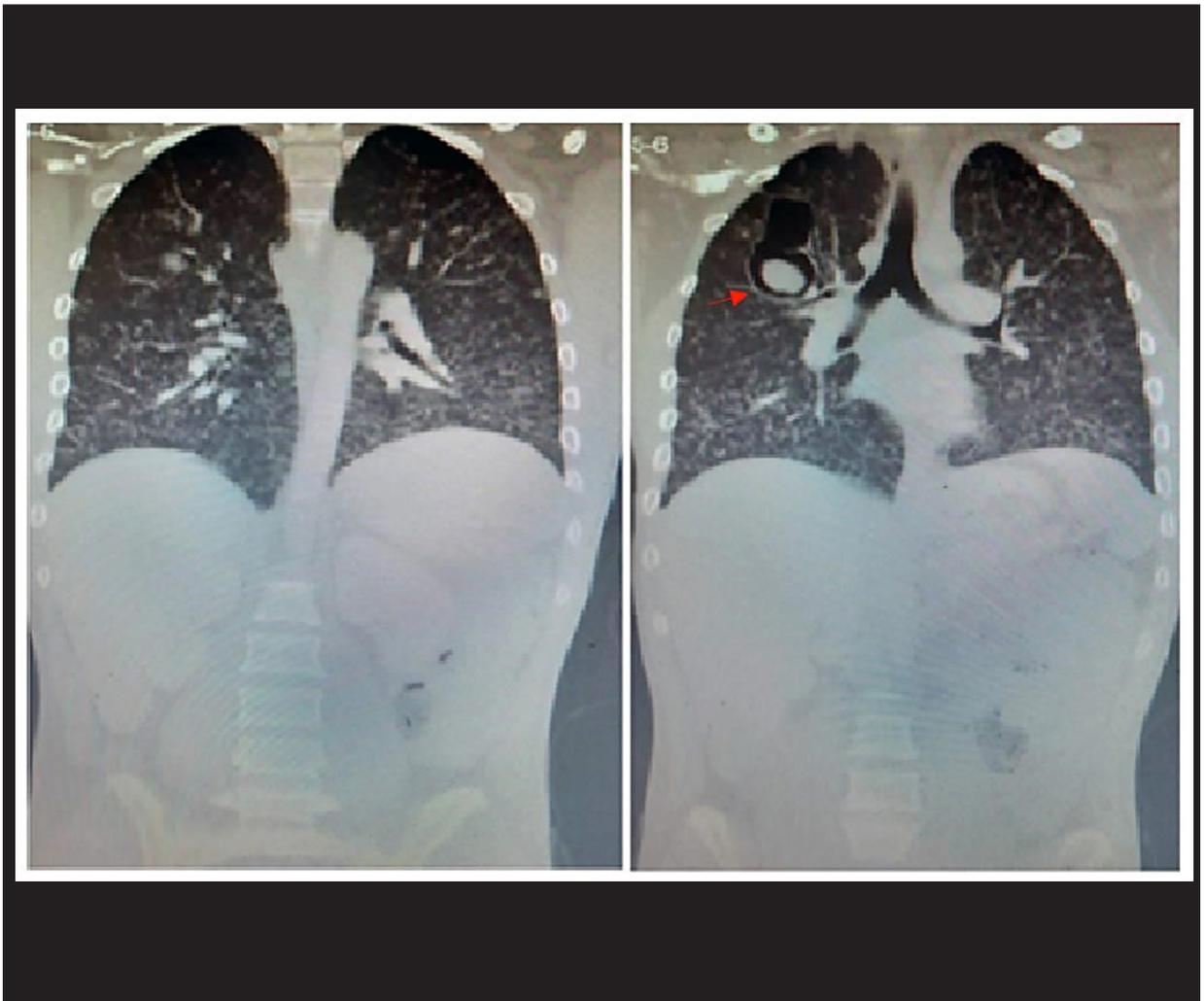


Figura 2. Se realiza una tomografía de tórax, abdomen y pelvis, donde se identifica compromiso pulmonar intersticial micronodulillar difuso y particularmente, una lesión tipo neumatocele en lóbulo pulmonar superior derecho con ocupación nodular interna móvil identificada como micetoma (fecha roja).

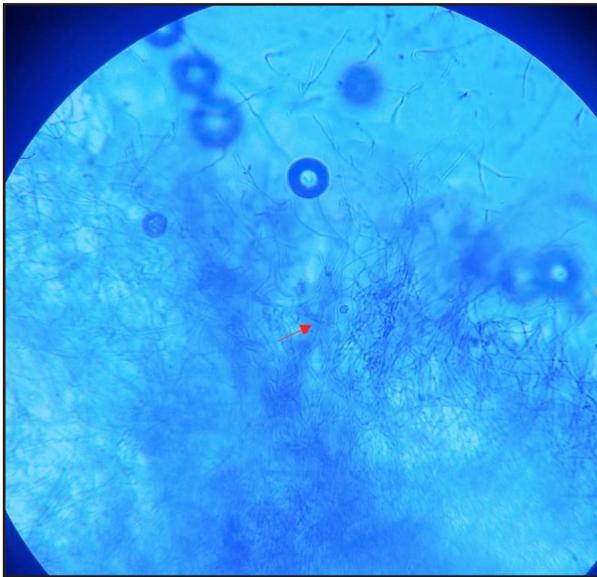


Figura 3. Examen directo (tinción de Gueguen) de las colonias de *Histoplasma capsulatum* (fecha roja) obtenidas de una muestra de piel lesionada.

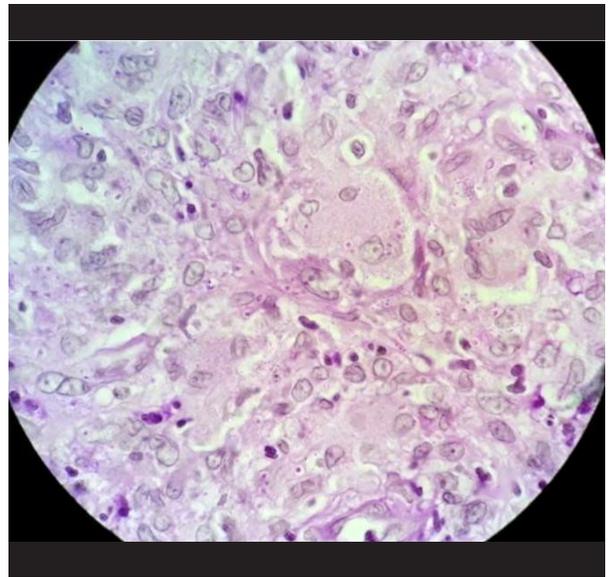


Figura 4. Fotografía de microscopía directa de la biopsia de piel previa tinción de PAS (*Periodic Acid-Schiff*), donde se visualizan imágenes compatibles con *Histoplasma capsulatum*.



Figura 5. Se observa luego de iniciado el tratamiento franca mejoría de las lesiones visualizadas al inicio del cuadro e ilustradas en la figura 1.

Discusión

El síndrome de hiper IgE es una inmunodeficiencia primaria monogénica caracterizada por la elevación de IgE, y manifestaciones sistémicas con predominio de eccema e infecciones recurrentes. Son frecuentes las neumonías piogénicas recurrentes a temprana edad principalmente causadas por *S. Aureus*, *S. Pneumoniae* y *H. Influenzae*, las cuales se manifiestan con pocos síntomas, lo que implica un diagnóstico tardío. Por consiguiente, suelen evolucionar con empiema, neumatoceles y bronquiectasias, generando un ambiente propicio para infecciones oportunistas como micobacterias no tuberculosas, micosis endémicas y bacterias gram negativas como pseudomonas, siendo todos ellos causa de infecciones crónicas.¹

Este paciente presenta reiteradas infecciones pulmonares por *S. Aureus*, además de estar colonizado por dicho germen a nivel cutáneo y mucoso. Se observa lesión tomográfica pulmonar compatible con un neumatocele ocupado por probable aspergiloma, aunque este hongo no se desarrolló en ninguna de las muestras pulmonares.

Otras de las características del síndrome de hiper IgE son las manifestaciones cutáneas de temprana edad como *rash*, abscesos cutáneos y eczema crónico; enfermedad gastrointestinal incluyendo esofagitis eosinofílica, diverticulosis y perforación intestinal, enfermedad símil inflamatoria intestinal generalmente por infección de histoplasma; afección vascular sobre todo en vasos de mediano calibre provocando aneurismas en distintas localizaciones. También se caracteriza por compromiso osteoarticular como fracturas patológicas, facies típica con frente ancha y ojos hendidos y retención dentaria.¹

Nuestro paciente presenta los rasgos faciales y dentarios típicos de esta enfermedad, además de múltiples complicaciones cutáneas a lo largo de su vida, aunque sin complicaciones gastrointestinales conocidas hasta el momento.

Respecto de la infección oportunista diagnosticada en el paciente que describimos, es importante destacar que *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico, que crece como levadura en medio ambiente y como hifa a una temperatura de 37°C. La infección se produce cuando se inhala la microconidia y se transforma en hifa. Los neutrófilos, macrófagos, linfocitos y *natural killer* responden a dicha infección, siendo los macrófagos quienes diseminan a través del sistema retículo-endote-

lial al microorganismo. La inmunidad celular T cumple un rol predominante en la recuperación. La falla en la activación de la capacidad fungicida de los macrófagos es la clave de la deficiencia inmunitaria que conlleva a la histoplasmosis diseminada. Por este motivo, los pacientes con HIV en estadio SIDA, inmunodeficiencias primarias o secundarias, tratamiento inmunosupresor o edad extrema, tienen especial predisposición a padecer histoplasmosis diseminada. Las manifestaciones clínicas dependen de la función inmune del paciente. Pueden permanecer asintomáticos por años interrumpidos por periodos sintomáticos. Tiene dos presentaciones: los pacientes con infección crónica frecuentemente evidencian pancitopenia, hepatoesplenomegalia, elevación de enzimas hepáticas y lesiones orofaríngeas y/o gastrointestinales, pudiendo afectar también piel, SNC y glándulas adrenales; en la infección aguda, se presentan con fiebre, fatiga, hepatoesplenomegalia y pancitopenia, menos frecuentemente diarrea y disnea. En pacientes con inmunocompromiso severo, se puede expresar como *shock*, distress respiratorio, falla hepática y renal, y coagulopatía.⁴

Nuestro paciente presenta a nivel pulmonar un patrón tomográfico micronodulillar con distribución de árbol en brote que compromete de manera difusa ambos campos pulmonares de vértice a base que luego se diagnostica por biopsia como histoplasmosis.

En este reporte comunicamos el caso de un paciente con síndrome de hiper IgE, con antecedente de eccema y neumonías a repetición que presenta una histoplasmosis diseminada, con compromiso cutáneo, oral y pulmonar. En las diferentes biopsias (piel, paladar y pulmón) se obtiene, además de los hallazgos anatomopatológicos compatibles con histoplasmosis (proceso inflamatorio granulomatoso con microorganismos intracelulares morfológicamente compatibles), el cultivo positivo para *Histoplasma capsulatum* (tanto a 28°C como a 37°C), en fase filamentosa identificándose las conidias infectantes. El paciente comienza tratamiento para esta infección durante la internación con anfotericina B endovenosa que completa 14 días y es dado de alta con tratamiento de itraconazol vía oral, que realiza de manera intermitente y finalmente se suspende por cumplir el tiempo estimado de tratamiento. Se realiza tomografía de tórax de control que evidencia resolución de patrón micronodulillar difuso, con persistencia de imagen cavitada previamente visualizada (figura 6).

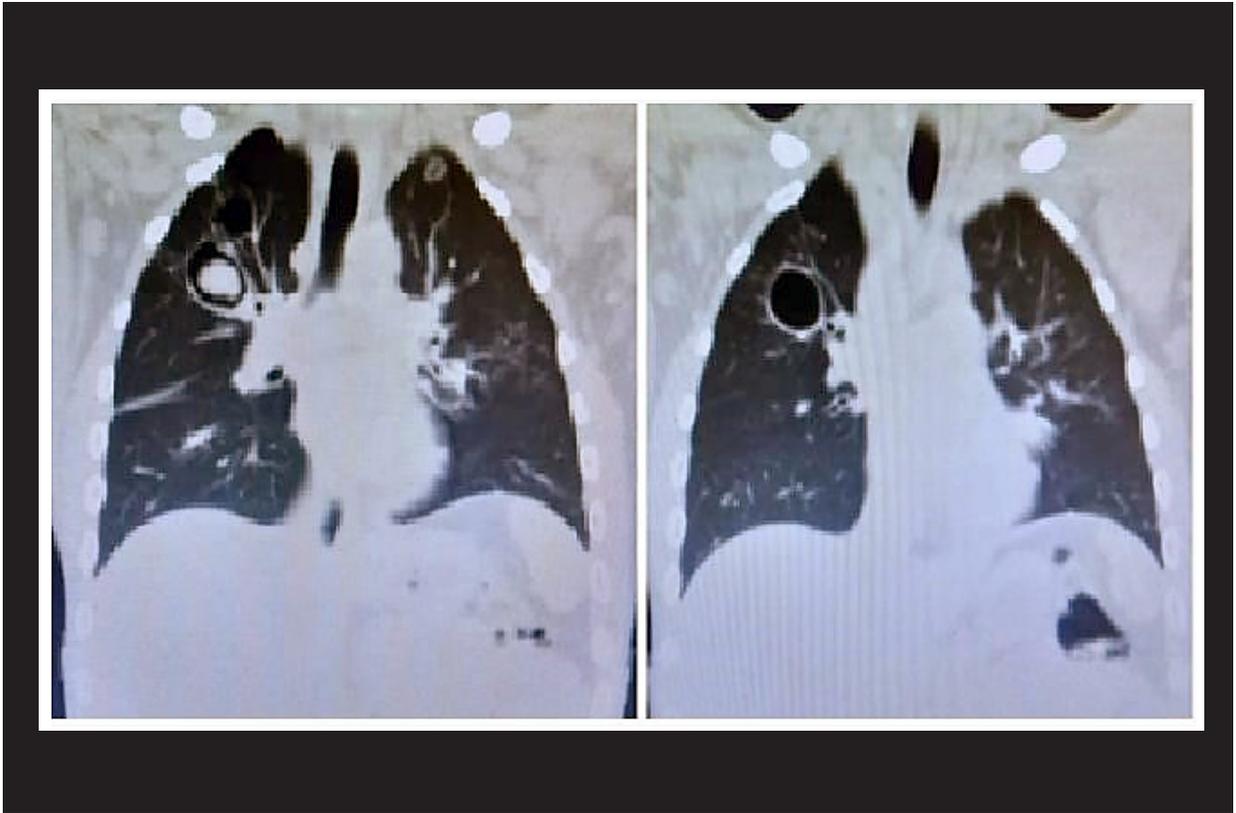


Figura 6. Se realiza tomografía de tórax de control luego de 14 días de anfotericina B, donde ya no se observa el patrón micronodulillar difuso de la figura 2.

Cabe destacar que se solicitó el consentimiento informado al paciente, tanto para realizar estudios diagnósticos como la publicación de datos respectivos a su patología.

Como conclusión destacamos la importancia de la sospecha clínica de micosis profundas en pacientes que presenten inmunodeficiencias ya diagnosticadas y

a su vez la presunción de inmunocompromiso frente a micosis diseminadas. La búsqueda sistemática de estas patologías ante cuadros compatibles, mejorará la morbi-mortalidad de los pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Hyper IgE Syndromes and the Lung. *Clin Chest Med* 37(3): 557-67, 2016.
2. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 166: 1099-117, 2007.
3. Antachopoulos C. Invasive fungal infections in congenital immunodeficiencies. *Clin Microbiol Infect* 16: 1335-42, 2010.
4. Kauffman CA. Pathogenesis and clinical manifestations of disseminated histoplasmosis. *Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Consultado en 2020.*