

REVISTA ARGENTINA de DERMATOLOGÍA

Rev Argent Dermatol

Volumen 89 N° 2 - Abril - Junio 2008



**ASOCIACIÓN
ARGENTINA de
DERMATOLOGÍA**

Editada en Buenos Aires
Argentina - Publicación Trimestral
ISSN 0325-2787
ISSN ON-LINE 1851-300X

ÚLCERA DE LENGUA COMO PRESENTACIÓN DEL *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

TONGUE ULCERATION AS A PRESENTATION OF *HISTOPLASMA CAPSULATUM* INFECTION

E J CARBÓ AMOROSO *, M G DÍAZ *, D FEDERICO *, M V GUARDATI *,
M A REYES **, J WEIDMANN ***, M ELETTI ****, E MÉNDEZ *****,
M E NARDÍN ***** y J L IRIBAS *****

SUMMARY The progressive disseminated histoplasmosis is a disease produced by reactivation of latent infection in immunocompromised host, specially in persons with defective cell-mediated immunity. There are acute, subacute and chronic forms in the progressive illness. Focal lesions, specially mucocutaneous ulcers, are most frequent in the chronic disseminated forms.

We reported a patient with rheumatoid arthritis treated with disease modifying antirheumatic drug (DMARD), with an ulcer of the tongue as only clinical manifestation of a chronic disseminated histoplasmosis. The histopathology was compatible, and the culture was positive for *Histoplasma capsulatum*. The serology for the HIV was negative.

There are few published cases of this isolated form, particularly in patients with HIV negative serological test.

Itraconazole and amphotericin B are the most frequently drugs used for the treatment in this disease. Clinical data on the new azoles, voriconazole and posaconazole, are limited.

KEY WORDS: tongue ulceration, chronic disseminated histoplasmosis, immunodepression, *Histoplasma capsulatum*.

Rev Argent Dermatol 2008; 89: 112-118.

* Médicos Concurrentes. Servicio de Dermatología. Hospital Dr. José María Cullen.

** Médica Dermatóloga. Instructora de Concurrentes. Servicio de Dermatología. Hospital Dr. José María Cullen. Jefe de Trabajos Prácticos. Universidad Adventista del Plata.

*** Médica. Instructora de Concurrentes. Servicio de Dermatología. Hospital Dr. José María Cullen. Jefe de Trabajos Prácticos. Universidad Adventista del Plata.

**** Médica Anatómopatóloga. Hospital Dr. José María Cullen.

***** Bioquímica. Jefa de Servicio de Microbiología. Hospital Dr. José María Cullen.

***** Bioquímica. Especialista en Microbiología. Servicio de Microbiología. Hospital Dr. José María Cullen.

***** Médico Dermatólogo de Planta. Servicio de Dermatología. Hospital Dr. José María Cullen. Jefe de Cátedra. Universidad Adventista del Plata.

Servicio de Dermatología.
Hospital Dr. José María Cullen.
Av. Freyre 2150. Santa Fe. Argentina.

Cátedra de Dermatología.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad Adventista del Plata. Entre Ríos.
Argentina.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis profunda causada por el *Histoplasma capsulatum*, hongo dimorfo cuyo reservorio es el suelo; se lo encuentra en excrementos de algunos animales, entre ellos murciélagos y aves.
1,2,3,4,5,6,7,8

Enfermedad endémica, mundialmente distribuida, con predominio en América y África.^{1,2,4,5,6,7,8,9,10} En la Argentina predomina en la pampa húmeda.⁸

Presentamos una paciente con una úlcera en lengua, asociada a una artritis reumatoidea controlada con fármacos inmunosupresores, que por defecto en su inmunidad celular manifiesta esta reactivación atípica, de una enfermedad latente adquirida previamente.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 57 años de edad, procedente de la ciudad de Vera, norte

de la Provincia de Santa Fe, que concurre a nuestro servicio a partir de una interconsulta solicitada por Reumatología, a raíz de una lesión en lengua de dos meses de evolución.

Antecedentes personales: artritis reumatoidea, hipotiroidismo, asma y rinitis alérgica. Usaba prótesis dental desde hacía diez años. Negó hábitos tóxicos. Durante su niñez y adolescencia crió gallinas para consumo familiar.

Tratamiento actual: leflunomida 30 mg/d, metrotexato 20 mg/d, prednisona 5 mg/d, ácido fólico 5 mg/sem, calcio 3000 mg/d + vitamina D 400 Ui/d, alendronato 70 mg/d, levotiroxina 50 microgramos/d y omeprazol en forma ocasional. Previa a la visita a nuestro servicio se le realizó hisopado de la lesión, obteniéndose en el cultivo crecimiento de *Cándida albicans*. Fue tratada con fluconazol y nistatina en buches, durante quince días sin obtener mejoría; luego se le indicó Aciclovir por quince días más, hasta nuestra consulta.

Al examen físico se observó una úlcera en el borde lateral derecho de la lengua, de aproximadamente 0,6 cm de diámetro, con bordes indurados y fondo de color blanco-amarillento (Fig 1). El resto del examen de la cavidad oral no mostró otras lesiones; utiliza prótesis dental removible desde hace aproximadamente diez años. No se palparon ade-

nopatías. Al evaluar el resto del tegumento no se observaron otras anomalías. No tuvo pérdida de peso, fiebre, ni manifestaciones sistémicas.

La histopatología informa: lesión granulomatosa, no caseificante, ulcerada, con presencia de elementos Pas (+) y Giemsa (+) puntiformes, capsulados, fuera de los macrófagos (Figs 2, 3 y 4). Tales hallazgos suelen observarse en infecciones por *Histoplasma*, *Leishmania*, *Actinomyces dermatidis* y *Criptococcus*. El cultivo de biopsia de la lesión fue positivo para *Histoplasma capsulatum* (Figs 5 y 6). La inmunodifusión para *Histoplasma* fue negativa al igual que la serología para HIV. Luego de descartar la afectación de otros sistemas, comenzó tratamiento a cargo del servicio de Infectología de nuestro Hospital.

DISCUSIÓN

La histoplasmosis diseminada fue descrita por primera vez en 1905 en USA por Darling.^{1,3,6,11}

La microconidia, forma infectante, llega por vía aérea al pulmón desde donde se extiende a los demás sistemas por vía hemática, incluyendo la piel.^{1,2,5} La mayoría de las in-

TABLA I

FORMAS CLÍNICAS

1. Histoplasmosis en huésped inmunocompetente:

- 1.1 Infección primaria asintomática
- 1.2 Infección pulmonar aguda

2. Histoplasmosis en pacientes con Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

- 2.1 Histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica

3. Histoplasmosis en huésped inmunocomprometido:

- 3.1 Forma diseminada crónica
- 3.2 Forma diseminada aguda
- 3.3 Forma diseminada subaguda

4. Formas mediadas inmunológicamente:

Fibrosis mediastinal, Histoplasmosis y Corioretinitis.

Fuente: Negroni R. *Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis*. *Rev Iberoamericana Micolog* 2000; 159-167.



Fig 1: úlcera de fondo blanco amarillento con bordes sobreelevados e infiltrados en región lateral derecha de la lengua.

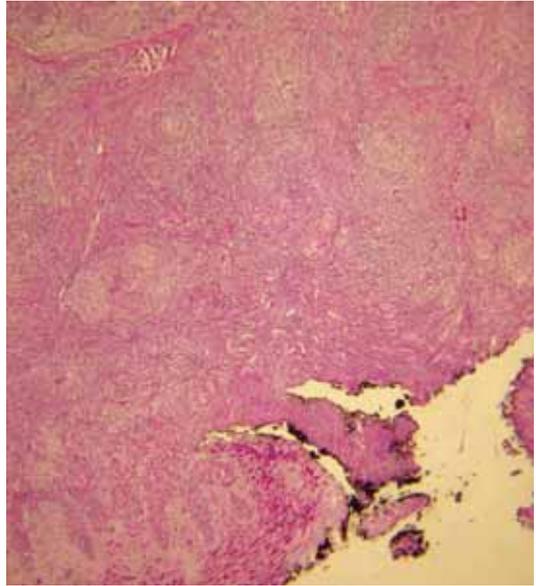


Fig 2: vista panorámica PAS donde se observa lesión ulcerada, con reacción granulomatosa dérmica.

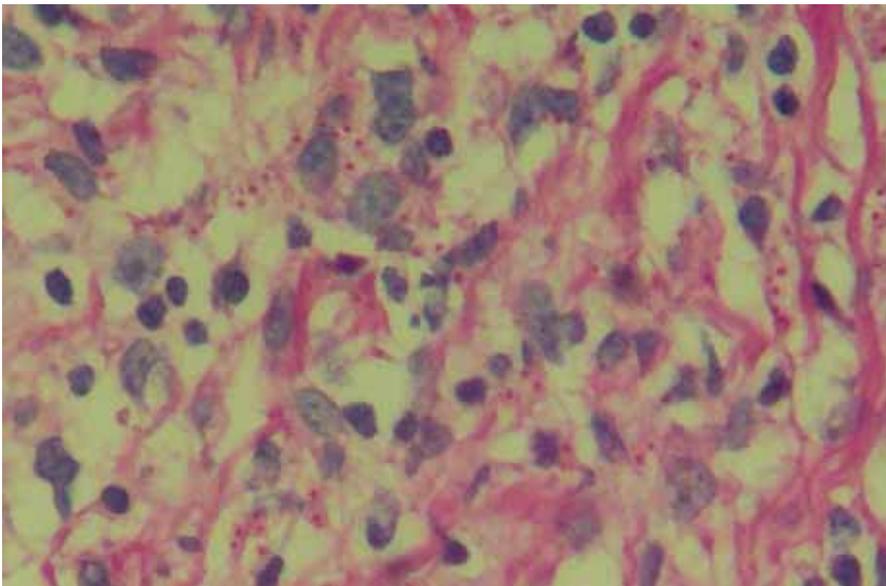


Fig 3: Pas 400 X: se observan infiltrado linfohistiocitario y lesiones puntiformes PAS (+).

fecciones son asintomáticas y autolimitadas. Sin embargo, existen formas pulmonares agudas y progresivas, que afectan habitualmente a un huésped con algún tipo de inmunodepresión, como así también brotes en pacientes inmunocompetentes que visitan ciertas cuevas, donde se encuentran murciélagos u otros tipos de aves.^{1,2,5,6,9,10,12}

Clínicamente se puede dividir en: primo-infección, pulmonar aguda, pulmonar crónica y diseminada progresiva (HDP) (Tabla I).^{1,2,4-6,9,10,12} Esta última, se presenta en 1 de cada 2000 personas infectadas y se subdivide en: aguda, subaguda y crónica. Se observa en pacientes inmunodeprimidos al igual que los casos fatales.^{1,2,4,5,9,10,12}

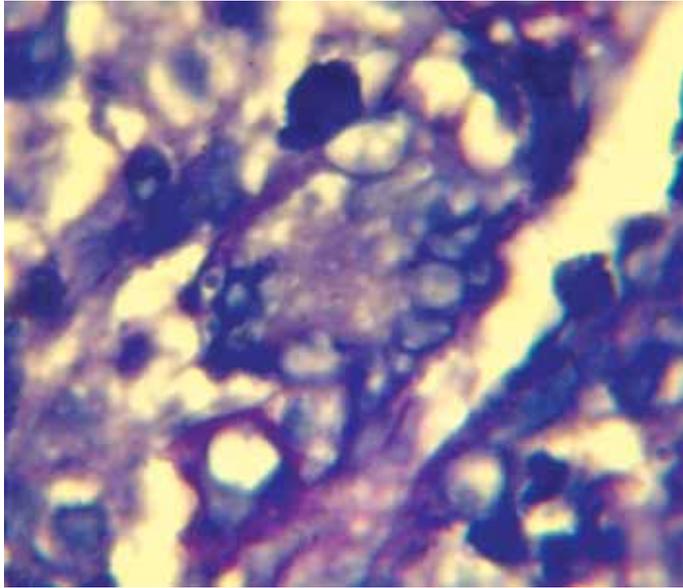


Fig 4: Giemsa 400 X: a) *Histoplasma capsulatum*, núcleo periférico oscuro y citoplasma casi incoloro, reforzamiento de pseudocápsula; b) levadura fuera de los macrófagos.



Fig 5: colonias blanco algodonosas de *Histoplasma capsulatum*.

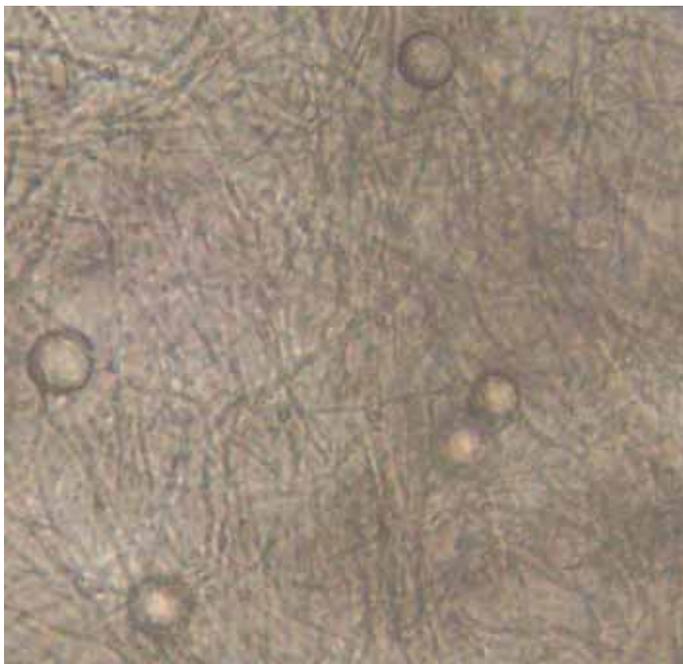


Fig 6: examen directo 1000 X: se observan forma micelial del *Histoplasma capsulatum*; macroconidias de pared gruesa, hifas y microconidias.

Eritema nudoso y eritema multiforme pueden ser manifestaciones dermatológicas en la primoinfección.^{3,5}

Al examen físico de la formas diseminadas se observan úlceras orofaríngeas, profundas, indoloras o no, a nivel de lengua, mucosa oral, laringe, encías y labios que pueden ser diagnosticadas erróneamente como neoplasias malignas.^{1,3,5,10,11} Además pueden encontrarse placas eritematosas o nódulos tumorales.¹⁰

El cuadro suele estar acompañado de debilidad, pérdida de peso, fiebre, letargia, compromiso respiratorio y puede haber hepatoesplenomegalia. Muchas veces la enfermedad persiste durante años sin ser diagnosticada.¹

Las lesiones cutáneas más frecuentes en las formas diseminadas son úlceras, nódulos y pápulas molusco like múltiples.^{3,5} Existen pocos reportes de úlceras en piel secundarias al *Histoplasma capsulatum*.¹ Johnson y col de una casuística de 48 pacientes con HDP asociada a HIV, las lesiones en piel se observaron en el 10%; una de ellas fue localizada únicamente en la lengua (2%). Goodwin y col comprueba lesiones cutáneas en 3 de 84 pacientes con HDP (3,5%).¹²

Las lesiones cutáneas o mucosas son casi siempre secundarias a diseminación hematogena. Sin embargo se ha documentado infección cutánea primaria por inoculación accidental.²

En Latinoamérica las lesiones cutáneas son reportadas más frecuentemente que en USA; se supone que por mayor virulencia del agente.^{5,10}

La inmunodepresión secundaria a una enfermedad reumática predispone a un mayor riesgo de infecciones; la gran mayoría son de origen bacteriano. Entre las oportunistas, las micosis son frecuentes. Los hongos más comunes son la *Cándida albicans*, el *Cryptococcus neoformans* y el *Aspergillus fumigatus*.¹

Diversos métodos conducen al diagnóstico de la histoplasmosis diseminada; existen dos tests rápidos que facilitan un diagnóstico precoz. El primero, es la determinación del antígeno en orina (sensibilidad 82%) o suero del paciente (sensibilidad 60%), método no disponible en la Argentina, el que permite a su vez evaluar la efectividad del tratamien-

to, ya que el antígeno disminuye si la respuesta es favorable y se eleva ante una recaída.

^{1,2,3} El segundo, es la observación del microorganismo en extendidos de sangre periférica y en escarificaciones de las lesiones cutáneas mucosas, teñidos con methenamina de plata o Giemsa que pone de manifiesto las levaduras, generalmente intracelulares. En un estudio de Negroni y col determinaron que la escarificación cutánea es un método sensible en pacientes con SIDA, con una sensibilidad del 54% en lesiones cutáneas y 34% en lesiones mucosas.^{1,2,5,8,10}

Otros exámenes disponibles son los hemocultivos con la técnica de lisis centrifugación y la serología (inmunodifusión o fijación del complemento) de baja sensibilidad y alta especificidad, cuya reactividad puede mantenerse por alrededor de cinco años,^{2,3,5} no siendo útil para el seguimiento post-tratamiento.

Las pruebas cutáneas con histoplasmina indican infección actual o pasada.^{3,4,5,6,7}

Por último mencionamos la histología, de fundamental importancia donde se observa el hongo dentro de los macrófagos u otras células fagocíticas, con menor frecuencia fuera de ellos. El cultivo de material de biopsia en medios apropiados confirma el diagnóstico.^{1,2,3,5,6}

Entre los antifúngicos, el fármaco de elección es la anfotericina B; esta se utiliza en pacientes severamente comprometidos y en los que no toleran la vía oral. La dosis usual es de 3 a 5 mg/kg/d; cuando se administra la forma liposomal se utiliza 0,7 a 1 mg/kg/d; esta última de menor toxicidad.^{1,3}

La segunda opción es el itraconazol.^{1,3,5,6,9,10,12} La dosis de carga debe ser de 200 mg tres veces en el día durante tres días, para luego continuar con dosis de mantenimiento de 200 mg, una o dos veces por día, dependiendo de la severidad de la infección. La duración del tratamiento es de 6 a 18 meses según el grado de inmunodepresión.¹

El fluconazol es una droga menos activa; la dosis en pacientes inmunosuprimidos es de 800 mg/d.^{1,3}

Los datos clínicos de los nuevos azoles son limitados.³ Posaconazol similar al Itraconazol en estructura, fue reportado beneficioso en

6/7 pacientes con enfermedad diseminada, que no respondieron o fueron intolerantes a otras drogas.³ Voriconazol, igualmente similar en estructura al Fluconazol fue usado en una serie de tres pacientes reportándose curación.³

No existe vacuna disponible.⁵

Es importante recordar que la histoplasmosis diseminada tiene una mortalidad del 80 % sin tratamiento, que disminuye a un 25 % al ser tratada.^{1,3}

CONCLUSIÓN

En nuestro caso se observaron los elementos infectantes fuera de los macrófagos; esto se observa secundariamente a la lisis de los mismos o por alteración en la inmunidad celular.

En pacientes inmunosuprimidos por enfermedades reumáticas tratados con inmunosupresores, hemos observado manifestaciones atípicas subagudas o crónicas. Por lo tanto, alertamos sobre estas formas para así arribar al diagnóstico precoz.

RESUMEN

La histoplasmosis diseminada progresiva es una enfermedad que se manifiesta como reactivación de una infección latente en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en personas con déficit en la inmunidad celular. Existen formas agudas, subagudas y crónicas. Las lesiones focales, en especial úlceras mucocutáneas, predominan en la forma diseminada crónica. Reportamos el caso de una paciente con artritis reumatoidea, que controlaba su patología con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), la que consultó por úlcera de lengua como única manifestación de una histoplasmosis diseminada crónica. La histopatología fue compatible y el cultivo positivo para *Histoplasma capsulatum*. La serología para el HIV fue negativa. Existen pocos casos publicados de pacientes con esta localización atípica en forma aislada, en particular aquellos HIV negativos. El itraconazol y la anfoterina B son las dos drogas más utilizadas para tratar esta enfermedad. Los datos clínicos sobre los nuevos azoles, voriconazol y posaconazol son limitados.

tericina B son las dos drogas más utilizadas para tratar esta enfermedad. Los datos clínicos sobre los nuevos azoles, voriconazol y posaconazol son limitados.

PALABRAS CLAVE

Úlcera lengua, histoplasmosis diseminada crónica, inmunosupresión, *Histoplasma capsulatum*.

REFERENCIAS

- 1) Sorgentini C, Allevato M, Cabrera H y col. Histoplasmosis en un paciente con lupus eritematoso. Act Terap Dermatol 2005; 28: 30.
- 2) Weinberg M, Weeks J, Lance-Parker S y col. Severe Histoplasmosis in Travelers to Nicaragua. Emerg Infec Dis 2003; 9 (10): 1322-1325.
- 3) Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. Clin Microb Rev 2007; 20 (1): 115-132.
- 4) Haws CC, Long RF y Caplan GE. Histoplasma capsulatum as a Cause of Ileocolitis. Am J Roentgenol 1977; 128: 692-694.
- 5) Negroni R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. Rev Iberoamericana Micolog 2000: 159-167.
- 6) Hay RJ. Micosis Profundas. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA y Katz SI. "Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General" Sexta Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2003; 2289-2291.
- 7) Benett JE. Histoplasmosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL y Longo DI. Harrison. Principles of Internal Medicine. Decimocuarta Edición. Editorial Mac Graw Hill. Madrid. España. 1998; 1317-1318.
- 8) Trombetta L y Bava AJ. Laboratorio clínico y micológico en pacientes con histoplasmosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Acta Bioquím Clín Latinoam 2005; 39 (4): 471-476.

- 9) Lowinger M, Mirazo I, Corradi H y col. Histoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos por infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Med Urug* 1990; 6: 197-202.
- 10) Valle AC, Moreira LC, Almeida-Paes R y col. Chronic disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the mouth: case report. *Rev Inst Med Trop* 2006; 48 (2): 113-116.
- 11) Duron RA y Reyes JC. Histoplasmosis Segundo caso Hondureño con Diagnóstico Histomicrobiológico. *Rev Med Hond* 1968; 36: 241-246.
- 12) Arévalo C, Seivane D, Rodríguez H y col. Histoplasmosis en pacientes con SIDA: Presentación de dos casos con lesiones en la lengua y piel respectivamente. *Dermatol Venezol* 1990; 28 (1): 25-29.