



Original

## Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en pacientes VIH: serie de casos en un hospital peruano



Juan José Montenegro-Idrogo<sup>a,b,c,\*</sup>, Alfredo Chiappe-Gonzalez<sup>a,c</sup>, Renzo Vargas-Gonzales<sup>c</sup>, Jorge Arévalo<sup>a</sup>, Marcos Ñavincopa<sup>a</sup> y Eduardo Ticona<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú

<sup>b</sup> Centro de Investigaciones Tecnológicas Biomédicas y Medioambientales (CITMB), Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

<sup>c</sup> Unidad de Posgrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2019

Aceptado el 16 de septiembre de 2019

On-line el 18 de diciembre de 2019

#### Palabras clave:

Histoplasmosis diseminada

Síndrome hemofagocítico

Linfohistiocitosis hemofagocítica

VIH

Sida

### R E S U M E N

**Antecedentes:** La histoplasmosis diseminada (HD) es una infección fúngica oportunista en pacientes con infección por VIH gravemente inmunocomprometidos. El síndrome hemofagocítico (SHF), que puede presentarse en estos pacientes coinfectados cuando la respuesta inmunitaria está significativamente alterada, suele estar asociado a una elevada mortalidad.

**Objetivos:** Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y microbiológicas, así como evaluar la presencia de SHF, en pacientes con HD-VIH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de serie de casos, consistente en la revisión de registros clínicos de pacientes con diagnóstico de HD e infección VIH, durante los años 2014 y 2015.

**Resultados:** El 1,3% (8/597) de los pacientes VIH presentaron HD. El 100% se hallaban en estadio C3 y el 75% (6/8) no se encontraban en terapia antirretroviral combinada (TARVc). Los dos pacientes restantes habían comenzado recientemente el tratamiento con TARVc (posible síndrome de reconstitución inmunológica). El 62,5% (5/8) cumplieron con criterios diagnósticos de SHF. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el síndrome linfoproliferativo y consuntivo, el compromiso respiratorio y la citopenia. En el 75% (6/8) de los pacientes se aisló *Histoplasma* en ganglios, en el 25% (2/8) en muestras hemáticas y en uno adicionalmente en tejido intestinal. La terapia antifúngica fue anfotericina B desoxicolato; no se emplearon adyuvantes. La mortalidad global fue del 50%.

**Conclusiones:** En nuestra serie la coinfección HD-VIH progresó en la mayoría de los casos a SHF con elevada mortalidad. El cuadro clínico puede asemejarse al de otras enfermedades sistémicas, como la tuberculosis, o presentarse simultáneamente a ellas. Con el fin de obtener un diagnóstico precoz y poder prescribir la terapia específica oportuna es importante poseer un adecuado índice de sospecha en pacientes con síndrome linfoproliferativo y consuntivo asociado a citopenia grave.

© 2019 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Disseminated histoplasmosis and haemophagocytic syndrome in HIV patients: A case series in a Peruvian hospital

### A B S T R A C T

**Background:** Disseminated histoplasmosis (DH) is an opportunistic fungal infection in severely immunocompromised patients with HIV infection. Haemophagocytic syndrome (HFS), which can occur in these co-infected patients when the immune response is significantly altered, is often associated with high mortality.

**Aims:** To describe the epidemiological, clinical, analytical and microbiological characteristics, along with studying the presence of HFS, in patients with DH-HIV.

**Methods:** A retrospective study was conducted on a case series using data from the clinical records of patients diagnosed with DH and HIV infection during the years 2014 and 2015.

#### Keywords:

Disseminated histoplasmosis

Haemophagocytic syndrome

Haemophagocytic lymphohistiocytosis

HIV

Aids

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [montenegroidrogo@gmail.com](mailto:montenegroidrogo@gmail.com) (J.J. Montenegro-Idrogo).

**Results:** DH was diagnosed in 8 (1.3%) of 597 HIV patients. All patients were in stage C3, and 75% (6/8) were not receiving combined antiretroviral therapy (CART). The remaining two patients had recently begun CART (possible immune reconstitution syndrome). Five (62.5%) of the 8 patients met criteria for HFS. The most frequent clinical symptoms were lymphoproliferative and consumptive syndrome, respiratory compromise, and cytopenia. *Histoplasma* was isolated in lymph nodes of 75% (6/8) of the patients, in blood samples in 25% (2/8), and also in intestinal tissue in one patient. The antifungal therapy was amphotericin B deoxycholate, without adjuvants. The overall mortality was 50%.

**Conclusions:** In this case series, DH-HIV co-infection frequently progressed to HFS with high mortality. The clinical picture may resemble that of other systemic opportunistic infections, such as tuberculosis, or can take place simultaneously with other infections. Clinical suspicion is important in patients with severe cytopenia and lymphoproliferative and consumptive syndrome in order to establish an early diagnosis and prescribing a timely specific therapy.

© 2019 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La histoplasmosis diseminada (HD) es una entidad fúngica que puede ser oportunista en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) gravemente inmunocomprometidos. *Histoplasma* presenta una amplia distribución geográfica que incluye América (excepto Chile), África, Asia y Australia; suele encontrarse en regiones geográficas tropicales y subtropicales, con condiciones de humedad, suelo o vegetación que permiten su crecimiento<sup>1,20</sup>. El registro latinoamericano de esta entidad suele no ajustarse a la prevalencia real<sup>20</sup>, con la descripción de frecuencias variables de la coinfección HD-VIH, y cifras menores del 10% en países como Panamá, Colombia, Argentina y Brasil<sup>5,14,22,26</sup> o mayores del 35% en zonas de Venezuela, Guayana Francesa y Centroamérica<sup>1,18,20</sup>. La tasa de mortalidad atribuible a esta patología se sitúa entre el 20% y cifras cercanas al 40%, lo que supera a la descrita en la coinfección VIH-tuberculosis<sup>1,3,5,8,12,14,17,18,22,26</sup>. Asimismo, la mortalidad se ve incrementada por la presencia de otros microorganismos oportunistas, siendo este suceso más frecuente en pacientes con concentraciones bajas de linfocitos T CD4<sup>12,17,18,20,26</sup>.

Las manifestaciones clínicas debidas a la infección por *Histoplasma* pueden ser diversas según el estado inmunológico del paciente<sup>10</sup>; en el paciente con VIH existe una desregulación de la respuesta inmune que genera un estado proinflamatorio dependiente de la inmunidad innata, además del agotamiento de las células NK<sup>6,10,25</sup>. Esta sobreexpresión inmunológica desmedida ante un agente oportunista en un estadio avanzado de la infección por VIH puede comenzar con un cuadro clínico oligosintomático; la progresión inflamatoria sistémica ante la persistencia de un agente oportunista como *Histoplasma* permitiría la posterior progresión a una disfunción orgánica múltiple que puede evolucionar en hemofagocitosis linfocitaria o síndrome hemofagocítico (SHF)<sup>6,24</sup>. Esta última entidad, a pesar de ser poco descrita en el contexto de la coinfección HD-VIH, no es infrecuente en los estadios avanzados de esta micosis invasiva<sup>16,19,21,23–25</sup>, pudiendo presentarse en el contexto de reconstitución inmune tras el inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARVc)<sup>9,13</sup>, o como parte de la evolución natural de la infección VIH en los pacientes en estado de abandono o no adherentes a la TARVc<sup>4,8,12,17</sup>.

El objetivo de la presente revisión es describir las características sociodemográficas, clínicas, analíticas, patológicas y microbiológicas de pacientes con coinfección HD-VIH en un hospital público peruano entre enero de 2014 y diciembre de 2015.

## Metodología

Se estudió de manera retrospectiva una serie de casos correspondiente a pacientes internados en el Hospital Nacional Dos de Mayo en Lima, Perú, con diagnóstico de histoplasmosis e infección VIH durante el período que iba de enero de 2014 a diciembre

de 2015. Se revisaron los registros clínicos y analíticos de los pacientes incluidos. Todos los cultivos reportados se realizaron por métodos convencionales de aislamiento en agar Sabouraud, y no se había utilizado el método de lisis-centrifugación ni métodos automatizados en muestras sanguíneas. Para el diagnóstico del SHF se tuvieron en cuenta los criterios de Henter et al.<sup>15</sup> publicados en la guía HLH 2004. El diagnóstico del síndrome implica la inclusión en al menos cinco de los ocho criterios siguientes: (1) fiebre; (2) esplenomegalia; (3) citopenia (al menos dos series de las siguientes: hemoglobina 9 g/dl; 1.000 neutrófilos/ $\mu$ l; 100.000 plaquetas/ $\text{mm}^3$ ); (4) triglicéridos 265 mg/dl o fibrinógeno 150 mg/dl; (5) hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios, sin evidencia de malignidad; (6) actividad de células NK baja o ausente; (7) ferritina 500  $\mu$ g/l; (8) CD25 soluble 2.400 U/ml. Otras anomalías consistentes con el diagnóstico son los síntomas meníngeos, las adenopatías, la ictericia, el edema, presencia de rash, enzimas hepáticas alteradas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL elevado o HDL disminuido.

## Resultados

De 597 pacientes con infección VIH admitidos en el período de estudio, ocho pacientes (1,3%) presentaron diagnóstico de HD. Se trataba de adultos jóvenes con una mediana de edad de 33 años (rango intercuartil de 5,25 años), predominantemente varones (5/8). La mayoría de pacientes (7/8) procedían o habían viajado a zonas endémicas de histoplasmosis, el 62,5% (5/8) presentaban antecedente de tuberculosis y la mayoría presentaban otros antecedentes de infecciones oportunistas (ver [tabla 1](#)).

La totalidad de los pacientes tenían historia previa de abandono de la TARVc o nunca habían iniciado la misma. De igual manera todos los casos se hallaban en el estadio C3 (6 casos  $\leq$  100  $\text{cél}/\mu\text{l}$ ). Dos pacientes habían comenzado la TARVc 2 semanas y 3 meses, respectivamente, antes del diagnóstico de HD. El 62,5% de los pacientes (5/8) cumplían con criterios de SHF (todos presentaron fiebre y esplenomegalia), dos pacientes presentaron 4 criterios mayores y uno 3 criterios, pero estos tres pacientes presentaron más de un criterio de anomalía consistente con el diagnóstico de SHF ([tabla 2](#)). En todos los casos el cuadro clínico se caracterizó por fiebre elevada (38–41 °C), adenopatías, visceromegalia (hepatomegalia o esplenomegalia), pérdida de peso ponderal, además de citopenia grave (anemia, leucopenia, trombocitopenia). En todos los pacientes hubo algún tipo de compromiso respiratorio (tos persistente en cinco pacientes, y compromiso parenquimatoso o pleural en siete pacientes). Tres pacientes sufrieron una alteración hemodinámica con progresión hacia fallo orgánico y muerte.

En el 75% (6/8) de los casos se llegó al diagnóstico de la histoplasmosis por cultivo microbiológico; en los dos pacientes restantes las muestras de anatomía patológica llevaron al diagnóstico de la

**Tabla 1**  
Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con HD-VIH que desarrollaron SHF

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
Edad	33	35	36	45	33	32	30	26
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino
Lugar de nacimiento	Ayacucho <sup>a</sup>	Lima <sup>a</sup>	Lima <sup>a</sup>	Ayacucho <sup>a</sup>	Iquitos <sup>a</sup>	Iquitos <sup>a</sup>	Cusco <sup>a</sup>	Cusco <sup>a</sup>
Procedencia	Ayacucho <sup>a</sup>	Callao <sup>a</sup> , Lima <sup>a</sup>	Lima <sup>a</sup>	Ayacucho <sup>a</sup>	Lima <sup>a</sup>	Lima <sup>a</sup>	Lima <sup>a</sup>	Chincha <sup>a</sup>
Historia de viajes	Ica <sup>a</sup>	Brasil Huancayo <sup>a</sup> Cañete <sup>a</sup>	No	Pichari <sup>a</sup> (Amazonía de Cusco)	Iquitos <sup>a</sup> Chimbote <sup>a</sup> Piura <sup>a</sup>	Iquitos <sup>a</sup> Huancayo <sup>a</sup>	No	No
Antecedente de TB	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No
Historia de VIH	6 meses	180 meses	2 meses	Hospitalización actual	36 meses	3 meses	72 meses	Hospitalización actual
TARVc	Tdf + 3TC + EFV (2 semanas)	5 abandonos AZT + 3TC + NVP	No	No	2 abandonos Tdf + 3TC + EFV	Tdf + 3TC + EFV (12 semanas)	2 abandonos AZT + 3TC + Lpv/Rtv	No
Otros antecedentes médicos	Diarrea crónica Hepatitis C	Diarrea crónica Toxoplasmosis SNC	Diarrea crónica HTLV 1-2	Diarrea crónica SK visceral	Diarrea crónica Malaria (tratado)	No	Histoplasmosis tratado	No
TB actual	No	No	No	No	No	TB articular	No	No
Tiempo de enfermedad	2 meses	1 mes	12 meses	6 meses	2,5 meses	3 meses	8 meses	3 meses
Respiratorio	Efusión pleural	Efusión pleural Distrés respiratorio	Tos persistente Sind. parenquimatoso	Efusión pleural Sind. parenquimatoso	Tos persistente Efusión pleural	Tos persistente Sind. parenquimatoso	Tos persistente Efusión pleural, disnea Sind. parenquimatoso	Tos persistente
Cardiovascular	No	PAM ≤ 65 mmHg; FC: 120 × min, shock	No	No	Hipotensión arterial Taquicardia	Taquicardia	No	No
Gastrointestinal	Dolor abdominal Ascitis Pangastritis erosiva (endoscopia)	Ascitis Patrón colestático Transaminasas > 5 LS	Diarrea crónica	Dolor abdominal Ascitis Patrón colestático Diarrea crónica	Dolor abdominal	Patrón colestático Diarrea crónica Transaminasas > 5 LS	Ascitis Esteatosis hepática	Dolor abdominal Ascitis Ganglios RTP Distensión abdominal
Renal	No	Oligo-anuria, Cr > 3 mg/dl	No	No	No	Anuria progresiva Insuficiencia renal aguda	Nefrolitiasis derecha Función renal normal	No
Cutáneo	No	Ictericia, púrpura	Pápulas umbilicadas generalizadas	Lesiones violáceas en mucosa oral	No	Lesiones de piel eritematosas difusas y dolorosas	No	No
Hematológico	Bicitopenia TTP prolongado	Bicitopenia TC prolongado	Bicitopenia Neutropenia grave	Pancitopenia TTP prolongado	Bicitopenia Neutropenia grave	Bicitopenia TTP prolongado	Pancitopenia TTP prolongado	Pancitopenia
Neurológico	No	No	No	No	No	Cefalea, vómitos Convulsiones	No	No

3 TC: lamivudina; AZT: zidovudina; Cr: creatinina; EFV: efavirenz; FC: frecuencia cardiaca; HD: histoplasmosis diseminada; HTLV 1-2: virus linfotrópico de células T humanas; Lpv/Rtv: lopinavir/ritonavir; LS: límite superior; NVP: nevirapina; PAM: presión arterial media; RTP: retroperitoneal; SHF: síndrome hemofagocítico; SK: sarcoma de Kaposi; TARVc: terapia antirretroviral combinada; TB: tuberculosis; TC: tiempo de coagulación; Tdf: tenofovir; TTP: tiempo parcial de tromboplastina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Perú.

**Tabla 2**  
Parámetros bioquímicos y diagnósticos, y evolución de los pacientes con HD-VIH que desarrollaron SHF

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
<b>Hemograma</b>								
Hb (g/dl) / Hto (%)	8,2 / 25,3 <sup>a</sup>	8 / 22,3 <sup>a</sup>	7,5 / 21,3 <sup>a</sup>	6,5 / 18,4 <sup>a</sup>	7,2 / 21,4 <sup>a</sup>	7,6 / 22,5 <sup>a</sup>	7,7 / 22,8 <sup>a</sup>	6 / 18 <sup>a</sup>
Leucocitos <sup>b</sup> (Eo;A;S;L;M)	1.690 (0;0;59;31;10) <sup>a</sup>	2.480 (0;0;56;38;6)	2.190 (17;0;32;35;14) <sup>a</sup>	1.000 (0;0;81;17;2) <sup>a</sup>	810 (0;0;62;31;7) <sup>a</sup>	7.810 (0;12;80;6;2)	1.400 (1;0;74;13;12)	1.870 (4;1;79;12;4)
Plaquetas (cél/mm <sup>3</sup> )	292.000	215.000	278.000	26.000 <sup>a</sup>	281.000	21.000 <sup>a</sup>	64.000 <sup>a</sup>	148.000
<b>Mielograma</b>								
Citofagocitosis <sup>a</sup>		NR	NR	Hemofagocitosis <sup>a</sup>	Citofagocitosis <sup>a</sup>	Citofagocitosis <sup>a</sup>	Citofagocitosis <sup>a</sup>	Citofagocitosis <sup>a</sup>
Plasmocitosis				Hiperplasia eritroide	Hipocelularidad	Plasmocitosis	Plasmocitosis	Plasmocitosis
Escasa maduración				Histoplasmosis		Escasa maduración		
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	147 <sup>a</sup>	NR	552	136 <sup>a</sup>	450	443	222	NR
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	NR	NR	185	146	255	220,7	NR	NR
<b>Ferritina (µg/l)</b>	NR	NR	550,2 <sup>a</sup>	1.143 <sup>a</sup>	NR	> 1.650 <sup>a</sup>	> 1.650 <sup>a</sup>	NR
<b>Lactato deshidrogenasa</b>	1.100	30.800	618	718	1.486	949	747	302
<b>CD4 (cél/µl)</b>	188	2 (1 año previo)	156	29	99 (3 años previos)	31	16	63
<b>CV-VIH (cop/µl)</b>	8.551.522	10.317	240.374	75.161	42 (3 años previos)	2.316.478	307.956	1.185.926
<b>Síndrome hemofagocítico (SHF)<sup>c</sup></b>	Sí 1, 2, 3, 4, 5	Alta sospecha 1, 2, 3 / b, c, f Hipotensión	Sí 1, 2, 3, 5, 7	Sí 1, 2, 3, 4, 5, 7	Alta sospecha 1, 2, 3, 4 / b Hipotensión	Sí 1, 2, 3, 4, 7	Sí 1, 2, 3, 4, 7	Alta sospecha 1, 2, 3, 4 / b, d
<b>Diagnóstico de histoplasmosis</b>	Ganglio cervical (cultivo)	Sangre periférica (frotis y cultivo)	Ganglio cervical (cultivo) Citofagocitosis <sup>a</sup>	Mielograma Ganglio cervical y mucosa duodenal (cultivos)	Ganglio mesentérico	Biopsia de piel y ganglio cervical (histopatológico y cultivo)	Ganglio cervical (cultivo)	Biopsia colon
<b>Tiempo de diagnóstico<sup>d</sup></b>	40 días	1 día	15 días	20 días	35 días	25 días	25 días	15 días
<b>Tratamiento</b>	AMBD (inducción) ICZ (mantenimiento)	AMBD (inducción)	AMBD (inducción) ICZ (mantenimiento)	AMBD (inducción)	AMBD (inducción) ICZ (mantenimiento)	AMBD (inducción) ICZ (mantenimiento)	AMBD (inducción) ICZ (mantenimiento)	AMBD (inducción) ICZ (mantenimiento)
<b>Evolución y/o desenlace</b>	Lento favorable Vivo	Fallecido al 2.º día de ATF	Lento favorable Vivo	Fallecido al 7.º día de ATF	Dos readmisiones Fallecido	Fallecido al 13.º día de ATF	Lento favorable Vivo	Lento favorable Vivo

AMBD: anfotericina B desoxicolato; ATF: terapia antifúngica; CV-VIH: carga viral VIH; Hb: hemoglobina; HD: histoplasmosis diseminada; Hto: hematocrito; ICZ: itraconazol; NR: no realizado; SHF: síndrome hemofagocítico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Compatible con criterios de diagnóstico de SHF.

<sup>b</sup> cél./ml (Eo: eosinófilos; A: neutrófilos no segmentados; S: neutrófilos segmentados; L: linfocitos; M: monocitos).

<sup>c</sup> Criterios SHF<sup>15</sup>: (1) fiebre; (2) esplenomegalia; (3) citopenia; (4) triglicéridos 265 mg/dl o fibrinógeno 150 mg/dl; (5) hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios, sin evidencia de malignidad; (6) baja o ausente actividad de células NK; (7) ferritina 500 µg/l; (8) CD25 soluble 2.400 U/ml. Otras anomalías consistentes con el diagnóstico: (a) síntomas meníngeos; (b) adenopatías; (c) ictericia; (d) edema; (e) rash; (f) enzimas hepáticas alteradas; (g) hipoproteinemia, hiponatremia; (h) VLDL elevado o HDL disminuido.

<sup>d</sup> Días transcurridos desde el ingreso.

infección. En seis pacientes se identificó *Histoplasma* a partir de tejido ganglionar (5/6 cultivo, 6/6 histopatología); en dos casos *Histoplasma* se identificó a partir de muestras hematológicas (sangre periférica y médula ósea), en dos pacientes se identificó en tejido intestinal y en un paciente a través de una biopsia de piel. El tiempo medio entre la admisión del paciente y el diagnóstico de histoplasmosis definitivo fue de 22 días. En todos los casos el tratamiento inicial fue anfotericina B desoxicolato, prescrito inmediatamente después del diagnóstico. En ningún paciente se utilizaron corticoides, inmunoglobulina endovenosa o quimioterapia. La mortalidad global fue del 50% (tres pacientes en las primeras dos semanas de inicio de tratamiento y un paciente pasados los 30 días de su admisión) (ver tablas 1 y 2).

## Discusión

Se presentaron ocho casos de HD durante los años 2014 y 2015, que representan el 1,34% del total de pacientes con VIH admitidos en nuestro hospital durante el período de estudio. Panamá, Colombia, Argentina y Brasil tienen una prevalencia de VIH inferior al 10%<sup>5,14,22,26</sup>. Sin embargo, la frecuencia de histoplasmosis como oportunista en estadio sida es elevada en Latinoamérica (Venezuela 80%<sup>18</sup>; Argentina 70%<sup>12</sup>; Ceará, Brasil 39%<sup>4</sup>) e inferior al 30% en Alabama, EE. UU.<sup>3</sup>. La diferencia entre nuestros datos estimados de frecuencia y la prevalencia regional de HD puede ser debida a unas técnicas de cribado y de diagnóstico poco eficaces o a diferencias epidemiológicas de la población estudiada con respecto a otros países del entorno. En este sentido, en nuestra revisión, el abordaje diagnóstico invasivo (biopsias de tejido o aspirado de médula ósea) fue la única alternativa disponible, en detrimento del antígeno urinario para la detección de *Histoplasma*, aun conociendo su elevada sensibilidad y efectividad para el diagnóstico de HD en pacientes VIH<sup>2,7,11</sup>. Esta última prueba tiene un acceso limitado y un alto coste en nuestro medio.

Del total de casos, cinco pacientes cumplieron con criterios para SHF, mientras que los restantes presentaron criterios incompletos (por no disponibilidad o no realización de exámenes: triglicéridos, fibrinógeno, ferritina, aspirado de médula), pero la sospecha diagnóstica era alta según los criterios adicionales para SHF<sup>15</sup>. Los casos y series que describen la presencia secundaria de SHF en pacientes VIH (con características similares a las encontradas en nuestros pacientes) arrojan una limitada evidencia sobre la asociación SHF-VIH. En la mayoría de los casos se trata de adultos jóvenes con una concentración de linfocitos T CD4 inferior a 100 células/ $\mu$ l, viremias elevadas e historia de abandono o no inicio del TARVc<sup>6,16,19,21,23–25</sup>. Nuestra serie resalta el inicio reciente de la TARVc en dos pacientes, uno de ellos con manifestación de HD dos semanas después de inicio y un segundo con diagnóstico tres meses posteriores al inicio de TARVc, ambos casos abordados en el contexto de probable reconstitución inmunológica. La reconstitución inmunológica en casos de HD en pacientes VIH puede también manifestarse como SHF<sup>9,13</sup>. Por otro lado, la predisposición a presentar simultáneamente otra infección oportunista es en promedio del 30%<sup>12,17,18,26</sup>, siendo las más frecuentes la tuberculosis, la neumocistosis y la paracoccidiodomicosis<sup>17,18,26</sup>. En nuestra serie describimos una mayor frecuencia de diarrea crónica y algunas patologías infecciosas como tuberculosis, hepatitis C, HTLV y toxoplasmosis, enfermedades con un cuadro clínico similar que dificulta en mayor medida el diagnóstico de HD. Los pacientes descritos cursaron clínicamente con cuadro de síndrome linfoproliferativo (adenomegalias, visceromegalia y síntomas B) y citopenia (pancitopenia y bicitopenia, con predominio de las series roja y blanca). La mayoría de reportes de SHF en pacientes con HD-VIH describen los mismos hallazgos, como elevación excesiva de las concentraciones de ferritina y lactato deshidrogenasa (DHL), pérdida de peso

y síntomas sistémicos<sup>6,16,19,21,23–25</sup>. En pacientes con HD-SHF la presencia de citopenia de la serie roja (anemia grave) suele ser frecuente<sup>4,17</sup>, además de la presencia de fiebre y visceromegalia en más del 80% de casos<sup>5,12,17,18,22,26</sup>; también se describen síntomas respiratorios en cerca del 60% de los pacientes<sup>22,26</sup>. Todos los pacientes de nuestra serie presentaron compromiso respiratorio, abdominal y hematológico.

La mortalidad global en nuestros pacientes con HD-VIH fue del 50%, lo que contrasta con los reportes descritos en la literatura, con cifras que oscilan entre el 20 y el 30% en Sudamérica<sup>5,8,12,17,22,26</sup> y 39% en Alabama<sup>3</sup>. El compromiso hemodinámico (hipotensión o choque) en tres pacientes llevó al fallo multiorgánico y la muerte; en dos de ellos se aisló *Histoplasma* en hemocultivo o médula ósea. Ningún paciente de la serie recibió corticoides en su tratamiento. En las series de SHF en HD-VIH las mortalidades descritas son mayores del 50%<sup>24,25</sup>, y los reportes aislados describen una evolución favorable después de únicamente el tratamiento antifúngico<sup>19,24</sup>; en otros casos existen terapias de apoyo (corticoides o etopósido) para el control de la inmunidad<sup>6,21,23</sup>. No obstante, en estudios con mayor número de casos se muestran resultados contradictorios, donde la mayor mortalidad se presenta con el uso de esquemas que incluyen corticoides o inmunoglobulina en contraposición al no empleo de los mismos (80% vs. 60% y 60% vs. 38%, respectivamente)<sup>24,25</sup>. Probablemente la administración de estos adyuvantes tuviera lugar en pacientes con mayor progresión de la enfermedad y compromiso generalizado, lo cual puede sesgar los resultados. Los factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes coinfectados HD-VIH con o sin SHF se han descrito en relación con el compromiso hemodinámico, renal y el estado inmunoviológico (ausencia de supresión virológica, no TARVc o abandono de la misma), además de la presencia de fungemia y retraso del tratamiento antifúngico<sup>3,8,24,26</sup>.

El tratamiento antifúngico dependerá de la rapidez con la que se plantee el diagnóstico presuntivo o se alcance el diagnóstico definitivo. Los métodos diagnósticos invasivos, como biopsias o aspirado de médula ósea, poseen buena sensibilidad, con reportes retrospectivos de HD-VIH donde se describen altas tasas de positividad en los cultivos (82–93%)<sup>4,5,12,26</sup> e identificación histopatológica en biopsias y aspirados de médula ósea (93%)<sup>26</sup>. Sin embargo, el crecimiento del hongo en los medios de cultivo convencionales podría llegar a tardar. Este tipo de métodos diagnósticos se realizaron con todos los pacientes de nuestra serie, y el tiempo promedio desde la admisión hospitalaria hasta el diagnóstico definitivo fue de 22 días. No obstante, cuando el diagnóstico por métodos convencionales es rápido hay que sospechar de la existencia de una alta carga fúngica y, por tanto, de un mal pronóstico, como fue el caso del paciente en el que se aisló *Histoplasma* del torrente sanguíneo, que sugería una rápida diseminación del hongo. La detección del antígeno urinario para *Histoplasma* en casos de HD debe realizarse al mismo tiempo que el cultivo o la toma de biopsias por tratarse de un método de mayor rapidez, con alta sensibilidad y especificidad<sup>2,7,15</sup>. La antigenuria para *Histoplasma* en pacientes con SHF por HD-VIH tiene una alta rentabilidad diagnóstica al margen del síndrome de reconstitución inmunológica, incluso con resultados de cultivos tisulares negativos<sup>13,24,25</sup>.

En conclusión, se debe tener en consideración el diagnóstico de HD en los pacientes con infección VIH procedentes de áreas endémicas, con concentraciones de linfocitos T CD4 inferiores a 100 células/ $\mu$ l, sin TARVc y que cursen con manifestaciones clínicas de síndrome linfoproliferativo y consuntivo asociado a citopenia. Además, debe descartarse la existencia de SHF. Los cultivos convencionales y la detección de antigenuria son esenciales para un abordaje temprano y manejo oportuno de esta patología, con la consiguiente reducción de la mortalidad asociada. Finalmente, siendo Perú un país altamente endémico de tuberculosis, cuya presentación clínica es similar a la de la histoplasmosis en su variante



diseminada, ambas entidades siempre deben ser consideradas dentro del diagnóstico diferencial.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Bibliografía

- Adenis AA, Aznar C, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-infected patients: a review of new developments and remaining gaps. *Curr Trop Med Rep*. 2014;1:119–28.
- Arango-Bustamante K, Restrepo A, Cano LE, De Bedout C, Tobón AM, González A. Diagnostic value of culture and serological tests in the diagnosis of histoplasmosis in HIV and non-HIV Colombian patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:937–42.
- Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:151–6.
- Brilhante RS, Fechine MA, Mesquita JR, Cordeiro RA, Rocha MF, Monteiro AJ, et al. Histoplasmosis in HIV-positive patients in Ceará, Brazil: clinical-laboratory aspects and in vitro antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106:484–8.
- Casotti JAS, Motta TQR, Ferreira CU, Cerutti C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo State, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999–2001). *Braz J Infect Dis [online]*. 2006;10:327–30.
- Castelli AA, Rosenthal DG, Bender Ignacio R, Chu HY. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to human immunodeficiency virus-associated histoplasmosis. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2, ofv140.
- Connolly PA, Durkin MM, Lemonte AM, Hackett EJ, Wheat LJ. Detection of *Histoplasma* antigen by a quantitative enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:1587–91.
- Damascono LS, Ramos AN Jr, Alencar CH, Gonçalves MV, de Mesquita JR, Soares AT, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV – infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. *Mycoses*. 2014;57:406–13.
- De Lavaissiere M, Manceron V, Bouree P, Garçon L, Bisaro F, Delfraissy JF, et al. Reconstitution inflammatory syndrome related to histoplasmosis, with a hemophagocytic syndrome in HIV infection. *J Infect*. 2009;58:245–7.
- Deodhar D, Frenzen F, Rupali P, David D, Promila M, Rayma I, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study of the clinical features and outcome among immunocompromised and immunocompetent patients. *Natl Med J India*. 2013;26:214–5.
- Falci DR, Hoffmann ER, Paskulin DD, Pasqualotto AC. Progressive disseminated histoplasmosis: a systematic review on the performance of non-culture-based diagnostic tests. *Braz J Infect Dis*. 2017;21:7–11.
- Frola C, Bermejo V, Spadaccini L, Guelfand L, Pérez H. Impacto de la histoplasmosis diseminada en pacientes HIV positivos. *ASEL*. 2013;21:37–41.
- Gómez-Espejo SM, Olalla-Sierra J, Mari-Jiménez P, Pereda-Salguero T, Pérez-Stachowski J, de-la-Torre-Lima J, et al. Reconstitution inflammatory syndrome like reactive hemophagocytic syndrome associated with disseminated histoplasmosis in a HIV patient. *Mycopathologia*. 2017;182:767–70.
- Gutiérrez ME, 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;40:1199–202.
- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–31.
- Huang AM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and disseminated histoplasmosis. *Blood*. 2014;123:2449.
- Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, et al. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years' experience of French Guiana. *AIDS*. 2008;22:1047–53.
- Landaeta-Nezer ME, Mata-Essayag S, Colella MT, Pineda V, Rosello A. Histoplasmosis in aids patients in Venezuela. *J J AIDS HIV*. 2015;1:006.
- Loganatharaj N, Oliver B, Smith T, Jetly R, Engel L, Sanne S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an HIV-positive patient with concomitant disseminated histoplasmosis. *Int J STD AIDS*. 2018;29:925–8.
- Nacher M, Adenis A, Mc Donald S, Do Socorro Mendonca Gomes M, Singh S, Lopes Lima I, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: a neglected killer. Continues on its rampage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2319.
- Nieto JF, Gómez SM, Moncada DC, Serna LM, Hidrón AI. Successful treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and disseminated intravascular coagulation secondary to histoplasmosis in a patient with HIV/AIDS. *Biomedica*. 2016;36:9–14.
- Pietrobona D, Negro-Marquinez L, Kilstaina J, Galindez J, Greca A, Battagliotta C. Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:156–9.
- Sanchez A, Celaya AK, Victorio A. Histoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome: a case report. *AIDS Read*. 2007;17:496–9.
- Subedee A, van Sickels N. Hemophagocytic syndrome in the setting of aids and disseminated histoplasmosis: case report and a review of literature. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14:391–7.
- Townsend JL, Shanbhag S, Hancock J, Bowman K, Nijhawan AE. Histoplasmosis-induced hemophagocytic syndrome: a case series and review of the literature. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2, ofv055.
- Velásquez G, Rueda Z, Vélez LA, Aguirre DC, Gómez-Arias RD. Histoplasmosis en pacientes con sida. Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2010;14 Supl. 2:S99–106.