



## SESIÓN ANATOMOCLÍNICA 1-2014



*Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845*

ISSN  
2215-2741

# MASCULINO 41 AÑOS CON 12 AÑOS DE EVOLUCIÓN DE VIH/SIDA III-C SIN TARV QUE FALLECE POR FALLA VENTILATORIA

Recibido: 25/11/2013  
Aceptado: 29/01/2014

Fabricio José Sevilla Acosta<sup>1</sup>  
Fernando Alexis Morales González<sup>2</sup>  
Wagner Enrique Ramírez Quesada<sup>2</sup>  
Jeffrey Antonio Jacobo Elizondo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Cirujano. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico [fsevilla01@msn.com](mailto:fsevilla01@msn.com)

<sup>2</sup>Médico Cirujano. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios.

### RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente masculino de 41 años con diagnóstico de VIH III-C sin terapia antiretroviral (TARV) con cuadro subagudo de fiebre no cuantificada, diaforesis de predominio nocturno, disnea, tos, hemoptisis y hematoquezia. Se ponderó afección inmunológica, hepática, hematológica, del SNC, dermatológica y principalmente pulmonar, con lo cual se estableció un análisis etiopatogénico con hipótesis múltiples. Se documentó *postmortem* una infección multi-sistémica por *Histoplasma capsulatum*, con pneumocystosis pulmonar y hepatitis crónica por HBV, acorde a consideraciones del análisis del caso. Es claro que en la presentación de un caso con pivotes como VIH sin TARV y síntomas inespecíficos se debe procurar un análisis de los detalles clínico-radiológicos propios de cada diferencial y recordar cómo un mal entorno psico-social tiene realmente un peso importante en el pronóstico del paciente inmunosuprimido.

### PALABRAS CLAVE

VIH. Oportunistas. Histoplasmosis diseminada. Pneumocistosis. Neumonía atípica.

### ABSTRACT

We present the case of a 41-year-old male diagnosed with HIV III-C without HAART with a subacute presentation of unquantified fever, predominantly nocturnal diaphoresis, dyspnea, cough, hemoptysis, and hematochezia. Was weighted for the differential diagnosis: immunological, hepatic, hematological disease, CNS, dermatological and mainly pulmonary affection whereby a multiple hypothesis etiopathogenic analysis was established. The following findings *postmortem* were found: *Histoplasma capsulatum* multi-systemic infection with pulmonary pneumocystosis and chronic HBV hepatitis, according to considerations of the case analysis.



It is clear that the approach of a case with cornerstones like HIV without HAART and nonspecific symptoms need an analysis of clinical and radiological details of each differential, and is remarkable the role of the psychosocial environment on the prognosis of an immunocompromised patient.

## KEY WORDS

HIV. Opportunistic Infections. Disseminated histoplasmosis. Pneumocystosis. Atypical pneumonia.

## CASO CLÍNICO

### *Historia clínica*

Masculino 41 años. Costarricense, soltero, escolaridad primaria incompleta. Laboró como dependiente en pescadería. Etilista ocasional. 4 compañeros sexuales y relaciones sexuales sin protección. Residió con la madre: adulta mayor analfabeta, dos hermanas, hermano alcohólico “con problemas psiquiátricos” y un sobrino de 3 años.

1<sup>er</sup> Internamiento del 4 de febrero al 15 de marzo 2000. Diagnóstico de VIH y tuberculosis (TB) pulmonar (baciloscopia positiva en jugo gástrico). Completó 4 meses de tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida y 7 meses más con isoniazida y rifampicina. Abandonó control médico y estuvo sin control médico desde febrero del 2002 hasta mayo del 2009.

2<sup>do</sup> Internamiento del 03 al 24 de abril 2009. Ingresado por bronconeumonía derecha adquirida en la comunidad (germen no aislado y cultivo por micobacterias en aspirado bronquial y jugo gástrico negativo). Se diagnosticó neurólúes (tratado con penicilina sódica por 21 días). Hepatitis B crónica replicativa. Anemia ferropénica. Desnutrición proteico calórica severa. Reinició control médico post-hospitalización.

3<sup>er</sup> Internamiento 26 de junio al 10 de agosto 2009. Se internó por Herpes Zoster (facial y oftálmico) sobreinfectado y sinusitis crónica maxilar izquierda. Se llevó a sala de operaciones (SOP) para biopsia Caldwell Luc, la cual descartó proceso tumoral o micótico. Durante el inter-

namiento sufrió de sepsis cavidad oral por *Pseudomonas aeruginosa* multi sensible.

Se aprobó TARV pero no se inició porque no retiró recetas y luego se revocó por conductas de alto riesgo, imposibilidad para el autocuidado y falta de redes de apoyo efectivas.

Trabajo social (01 de diciembre 2009). “Persiste ausentismo prolongado de la casa de habitación, regresando a altas horas de la noche, lo que incidiría negativamente en adherencia al TARV. Se le confronta sobre débil autocuidado, se le explica situación de salud actual y la imposibilidad de iniciar TARV en dichas. Sin embargo, no acepta institucionalización”.

4<sup>to</sup> y último internamiento (28 de septiembre al 03 de octubre 2012).

**Emergencias (28/09).** Consulta por tos, disnea, fiebre, hemoptisis y hematoquezia. Tiene dos meses y medio con fiebre no cuantificada y diaforesis de predominio nocturno. Refiere pérdida de peso de 20-30 kg de más de un año de evolución (en expediente se documenta una pérdida de 8 kg desde el 2002 hasta el 2012 que corresponde a un 11,7% de peso corporal perdido en 10 años). Un mes de evolución de tos seca y 22 días con expectoración blanquecina “con estrías de sangre”. Asoció disnea, malestar general, cefalea e hiporexia. Se descartó rectorragia activa mediante tacto rectal.

Examen Físico: PA: 126/74 mmHg. SatO<sub>2</sub>: 90% (FiO<sub>2</sub>: 0,21). FC: 100 lat/min. IMC: 16,7. Consciente, orientado. Luce crónicamente enfermo. Atrofia muscular importante. Crepitaciones “secas” bibasales. Abdomen B/D no doloroso a la palpación con hígado 4cm BRCD y bazo grado I. **Laboratorios:** Hb: 11g/dl, Hto: 33%, MCV: 83fL, MCH: 28pg, plaquetas: 602x10<sup>3</sup>, leucocitos 8,6x10<sup>3</sup> (linfocitos: 0,43x10<sup>3</sup>, PMN: 7,34x10<sup>3</sup> con granulación tóxica, bandas: 8%. Pruebas de coagulación normales. PFR: NU: 20mg/dl, Cr: 1.1mg/dl. Na<sup>+</sup>: 130mmol/l, K: 4,4mmol/l, Cl: 98mmol/l, Ca<sup>+2</sup>: 7,7mmol/l. GA: pH: 7,532, pCO<sub>2</sub>: 27.2, pO<sub>2</sub>: 49.2, SO<sub>2</sub>: 81.9% (FiO<sub>2</sub>: 0,21), Gradiente A-a: 47. Índice Respiratorio: 234,3. CD4: 40. Radiografía de tórax muestra “infiltrado miliar”.

**Ingreso a Aislamiento (29/09).** PA: 129/92 mmHg. FC: 109 lat/min. SatO<sub>2</sub>: 91% (FiO<sub>2</sub>: 0,21). T: 37°C. Eupneico, afebril, en cama. Rui-



dos cardiacos rítmicos sin soplos. Abdomen blando y depresible. Múltiples verrugas vulgares en manos con abundantes lesiones tipo coliflor que confluyen. No se palpó adenopatías cervicales, axilares, supraclaviculares o inguinales. Laboratorios (30/09): Hb: 10,7g/dl, Hto: 34%, MCV: 86fL, MCH: 27pg, Plaquetas:  $487 \times 10^3$ , Leucocitos:  $7,8 \times 10^3$  (Linfocitos:  $0,28 \times 10^3$ , PMN:  $7,34 \times 10^3$ , Bandas: 23%, Monocitos: 2%, Eosinófilos: 0%). Glicemia: 64mg/dl. PFR: NU: 11mg/dl, Cr: 0,75mg/dl. PFH: BT: 0,4mg/dl (BD: 0,2, BI: 0,25), ALT: 19IU/l, AST 65IU/l, FA: 552IU/l, GGT 118IU/l y DHL: 296 IU/l. PT: 5,5g/dl, Albúmina: 1,3g/dl, Globulinas 4,2g/dl. Coagulación normal.



**Imagen 1.** Corresponde a una PA de tórax de febrero, bien inspirada y bien posicionada. Hay ensanchamiento de cisura horizontal que puede corresponder a líquido o adenopatías intracisura, con leve hiperinsuflación de lóbulo derecho inferior con cambios crónicos en la región basal paracardíaca derecha, con ensanchamiento hilar bilateral por adenopatías mediastinales.



**Imagen 2.** En julio se siguen observando los cambios descritos anteriormente que son de aspecto crónico y aparece un infiltrado reticulonodular intersticial de predominio biapical.

Se atiende a solicitud de enfermería por fiebre y  $\text{SatO}_2 < 75\%$  con nasocánula a 2 l/min ( $\text{FiO}_2$ : 0,28). Campos pulmonares con sibilancias espiratorias bilaterales. Radiografía de Tórax a las 4:40pm con cambios de infiltrado retículo-nodular predominio de lóbulos superiores. Se inició tratamiento contra *Pneumocystis jirovecii* porque “Ni clínica ni laboratorios sugiere etiología por piógenos”. Nueva radiografía de tórax a las 7:30pm muestra tendencias a consolidación de base pulmonar derecha y apical izquierda por lo que se indica cobertura contra piógenos (Ampicilina 1g IV c/6h). Clínica VIH (01/10). “Paciente ampliamente conocido. Mal pronóstico social y médico. Ahora ingresa por probable TB pulmonar (#2 esputos por BAAR negativos y PCR para TB negativa) vs *Pneumocystis jirovecii* (inmunofluorescencia no se realizó), Reinfeción por Lúes (VDRL 1:256), Hepatitis B crónica replicativa (CV  $> 10^6$  copias/ml). Con insuficiencia respiratoria. En tratamiento de sostén”.

03/10/2012. 8:10am. “Paciente con pobre sustrato. Con deterioro clínico desde anoche. Ahora taquicárdico, taquipneico, con reservorio, inminente claudicación ventilatoria. Se dará confort”. 09:10am. Se atiende al llamado de enfermería. Paciente sin SV. Falleció 8:40am por insuficiencia respiratoria.

**Comentario radiológico**

Inicialmente se observa un patrón reticulonodular biapical al que posteriormente se le agrega un patrón alveolar parahiliar que tiende a hacer consolidaciones algodonosas.



**Imagen 3** (6 días después). El infiltrado reticulonodular intersticial aumenta y llega a afectar los campos pulmonares en casi su totalidad.





**Imagen 4.** Menos de un mes después, bajo el contexto que se ha establecido previamente, los cambios crónicos en ambos campos pulmonares y el infiltrado reticulonodular intersticial, se observa la insinuación de un infiltrado alveolar, bilateral y parahiliar.



**Imagen 5.** El infiltrado alveolar aumenta y lleva a consolidación pulmonar, con evidencia de broncograma aéreo.

Dentro de los diagnósticos diferenciales más importantes a considerar en el contexto de un paciente portador de VIH y sin un control adecuado con TARV es la tuberculosis. Los patrones radiográficos de la tuberculosis pulmonar varían con el grado de inmunosupresión. En inmunosupresión avanzada con  $CD4^+$  menores a  $50\text{cel}/\text{mm}^3$ , la apariencia radiográfica de la tuberculosis es atípica, generalmente con infiltrados reticulares o nodulares difusos. Hasta un 20% pueden tener hallazgos normales y se debe a la incapacidad de generar una respuesta inflamatoria granulomatosa <sup>(1)</sup>; no obstante como se discute más adelante dentro del contexto de un paciente inmunocomprometido agentes como el *P. jirovecii*, MAC o agentes virales (como el CMV) deben ser considerados como probable etiología.

### *Comentario clínico por parte del ponente*

Paciente masculino de 41 años con problema socioeducativo, cultural y sin redes efectivas de apoyo, con diagnóstico de VIH III-C desde hace 12 años sin tratamiento antirretroviral. Tiene antecedentes de TB pulmonar tratada por 11 meses, CMV, Sífilis en dos ocasiones y hepatitis B crónica replicativa. Consultó por cuadro subagudo de fiebre no cuantificada, diaforesis de predominio nocturno, disnea, tos, hemoptisis y hematoquezia. Se documentó anemia microcítica, insuficiencia renal prerrenal, alcalosis respiratoria hipoxémica y aumento de GGT y FA. Baciloscopia y PCR por TB en esputo negativas. Fallece por falla ventilatoria.

Antes del análisis clínico de este caso, es importante resaltar los problemas socioculturales en el paciente dado que fueron éstos los que impidieron instaurar el tratamiento antirretroviral efectivo que hubiera evitado la progresión de la enfermedad.

Es clara la afección inmunológica, hepática, hematológica, del SNC, pulmonar y dermatológica. Sin embargo, su cuadro agudo más florido es la afección pulmonar.

La enfermedad pulmonar es una de las complicaciones más habituales de la infección por el VIH. Su manifestación más frecuente es la neumonía. Las dos causas más comunes de neumonía son las infecciones bacterianas y la infección por el hongo unicelular *P. jirovecii* <sup>(2)</sup>. Otras causas importantes de infiltrados pulmonares son las infecciones micobacterianas, las infecciones micóticas, la neumonitis intersticial inespecífica, el sarcoma de Kaposi y los linfomas <sup>(2)</sup>.

Las causas neoplásicas en este paciente se descartan debido a que el patrón radiológico no es compatible con neoplasia. Además, no cursó con un síndrome mononucleósico sugestivo de linfoma ni tampoco desarrolló lesiones en piel sugestivas de sarcoma de Kaposi.

Por otro lado, el paciente ha presentado infecciones pulmonares previas por TB y por gérmenes no aislados, por lo que una reactivación de alguno de estos gérmenes o una nueva infección por algún otro microorganismo es la más probable causa de la afección que lo llevó a la muerte. Por lo tanto, nuestro abordaje será con base etio-



patogénica con hipótesis múltiple, partiendo del hecho de que una afección de tipo infecciosa sea la causa del desenlace fatal.

Hay que tomar en cuenta que el paciente tiene un conteo de CD4 de 40 cel/mm<sup>3</sup>, por lo que es susceptible a gran cantidad de otras infecciones. Una cuenta de CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup> marca el inicio clínico del SIDA. Aunque la tuberculosis y las neumonías bacterianas se mantienen importantes, la neumonía por *P. jiroveci* (PCP) es la afección oportunista más frecuente. Más del 90% de los casos de PCP ocurren con CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup> y la mayoría ocurre en el rango de 50-75 cel/mm<sup>3</sup>. En la enfermedad tardía, con cuentas de CD4 entre 50-200 cel/mm<sup>3</sup>, las infecciones fúngicas y las neoplasias asociadas al SIDA, particularmente el sarcoma de Kaposi, ocurren con frecuencia. En enfermedad avanzada, con conteo de CD4 menor de 50 cel/mm<sup>3</sup> puede detectarse los linfomas asociados al SIDA e infecciones oportunistas menos virulentas, como aquellas por citomegalovirus (CMV) y micobacterias atípicas, específicamente *M. avium-intracellulare* (MAC). Un conteo de CD4 bajo no excluye la presencia de una infección que típicamente ocurre a conteos mayores<sup>(1)</sup>.

Debido al cuadro clínico (fiebre, pérdida de peso, tos, disnea, hemoptisis, hematoquezia y hepatoesplenomegalia) y el conteo de CD4 nuestros diagnósticos diferenciales son: Tuberculosis (TB) Diseminada, MAC, Citomegalovirus (CMV), Pneumocistosis e Histoplasmosis Diseminada Progresiva. Bajo este contexto, las manifestaciones clínicas de estas entidades son similares, por lo que discutiremos la probabilidad de que este paciente haya fallecido por causa de alguna de ellas.

**Tuberculosis Diseminada:** El riesgo de desarrollar TB es sustancialmente mayor en personas infectadas con el VIH. La incidencia de TB en personas con VIH es más de 500 veces la de la población general y los pacientes dualmente infectados con VIH y TB latente progresan a tuberculosis activa a una razón de 8-10% por año<sup>(3)</sup>. La TB resulta principalmente de una reactivación de una infección endógena, usualmente muchos años después de la infección primaria. En los países en desarrollo la TB precede a la infección por VIH y la reinfección ocurre contra un gran trasfondo de enfermedades endémicas. Si esto es causado por reactivación o infección reciente es difícil de demostrar, por la naturaleza

endémica de la infección y la relación temporal prolongada entre la infección y la enfermedad clínica<sup>(4)</sup>.

El cuadro clínico del paciente es compatible con la sospecha de TB. A favor de TB se tiene el antecedente de TB y el cuadro que presentó en su último internamiento en el que refirió tos, disnea, hemoptisis, pérdida de peso y sudación nocturna. Epidemiológicamente, en todo el mundo casi un tercio de las muertes relacionadas con SIDA se asocia con la TB<sup>(2)</sup>. Además, la TB puede afectar el TGI y manifestarse como hematoquezia, aunque el compromiso del TGI sólo ocurre en el 15% de los pacientes con TB<sup>(2)</sup>.

El paciente tiene antecedente de TB pulmonar en el 2000, con baciloscopías positivas en jugo gástrico. Además ha sido estudiado múltiples veces por sospecha de TB posterior a este primer internamiento, sin embargo, todos los estudios fueron negativos. El paciente recibió tratamiento por 11 meses en el 2000. El tratamiento DOTS tiene un porcentaje de cura que va del 78-95%<sup>(5)</sup>. En un estudio en la República del Congo, la recurrencia en el brazo de 6 meses de tratamiento fue 9%, comparado con el 3% en el brazo de 12 meses de tratamiento, la no adherencia y la reinfección exógena pueden contribuir a esta más alta tasa de recurrencia<sup>(6)</sup>.

La TB extrapulmonar se encuentra en un 70% de los pacientes con TB pulmonar y conteo de CD4 menores a 100 cel/mm<sup>3</sup><sup>(7)</sup>. El diagnóstico de Tuberculosis en el paciente con VIH requiere una sospecha clínica alta, ya que la sensibilidad de los *test* diagnósticos son menores en estos pacientes. La certeza diagnóstica de la muestra de esputo es menor comparada con pacientes sin VIH. La PCR para TB tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad del 99% comparada con el cultivo de esputo. En comparación, la sensibilidad y la especificidad del frotis de esputo (en 2-3 muestras de esputo) es de 67% y 99,5%. Se ha observado que la sensibilidad de la PCR, a diferencia del frotis de esputo, no decrece en pacientes con VIH<sup>(8)</sup>. Por lo tanto, frente a un paciente con un cuadro clínico sugestivo de TB pero con múltiples estudios negativos se deberá alzar la sospecha de otra patología que sea la causante de la muerte del paciente.

**MAC:** La infección por el MAC es una complicación tardía de la enfermedad por el VIH y aparece en pacientes cuyos recuentos de CD4



son inferiores a  $50 \text{ cel/mm}^3$  y que han cursado sin TARV. Lo más frecuente es que se presente como una enfermedad diseminada que se manifiesta por fiebre, pérdida de peso y sudación nocturna<sup>(2)</sup>. La infección con MAC es frecuente en pacientes con SIDA. La distribución en los órganos es diseminada, los órganos más afectados son nódulos linfáticos, bazo e hígado. El tracto gastrointestinal, la médula ósea, el tracto respiratorio, adrenal o genitourinario son menormente afectados<sup>(8)</sup>. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre persistente, sudoración nocturna y anemia en el 80% de los pacientes, diarrea en la mitad y pérdida de peso, linfadenopatía, dolor abdominal y náuseas/vómito en aproximadamente un tercio de los pacientes.

El cuadro inicial en casos de infección diseminada consiste en fiebre, reducción de peso y fatiga y a veces hepatoesplenomegalia o linfadenopatía. Los análisis de laboratorio pueden demostrar anemia y alto nivel de fosfatasa alcalina (FA). En la radiografía suele haber bronquiectasias cilíndricas, con formación de nódulos<sup>(2)</sup>. Sin embargo, generalmente no es una infección aguda que ponga en riesgo la vida, generalmente no se sospecha *pre mortem* y la mayoría de los pacientes tienen un curso prolongado o mueren de otra causa primero<sup>(9)</sup>.

Aunque el cuadro clínico del paciente es sugestivo de una enfermedad diseminada por MAC debido a la sintomatología pulmonar, la hepatoesplenomegalia y elevación de FA, los estudios diagnósticos indican que no hay presencia de micobacterias en los esputos y la radiología no es compatible.

**CMV:** El CMV es un patógeno importante en sujetos con infección avanzada por VIH en quienes suele causar retinitis o enfermedad diseminada, en particular cuando el número de CD4 en sangre periférico disminuye a  $50\text{-}100/\text{mm}^3$ . Los síndromes producidos por el CMV en el hospedador inmunodeprimido suelen comenzar con fiebre prolongada, malestar, anorexia, cansancio, sudores nocturnos y artralgia o mialgias. Durante estos episodios pueden observarse trastornos de la función hepática, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica. La aparición de taquipnea, hipoxia y tos no productiva señalan la afección del aparato respiratorio. Además de la afección respiratoria, el CMV puede presentar afección digestiva en la que aparecen úlceras en esófago, estómago, intestino delgado o colon que pueden

evolucionar a hemorragia o perforación<sup>(2)</sup>. Aunque el CMV es la infección viral más común del pulmón en SIDA, ésta ocurre frecuentemente en asociación con otras infecciones oportunistas, por lo tanto, el CMV es rara vez la causa de una neumonitis sintomática<sup>(10)</sup>.

**Pneumocistosis:** *Pneumocystis* es clasificado como un hongo y es especie-específico, pero el entendimiento de su reservorio, modo de transmisión y patogénesis es incompleta. El riesgo de PCP es más frecuente entre aquellos que han manifestado un brote previo de esta infección y en los pacientes que presentan recuento de CD4 por debajo de  $200 \text{ cel/mm}^3$ <sup>(11)</sup>. La neumonía por *Pneumocystis* es la causa única más frecuente de neumonía en sujetos con infección por el VIH en Estados Unidos y se puede identificar como el agente etiológico más probable en 25% de los casos de neumonía en sujetos infectados por el virus<sup>(2)</sup>.

El *Pneumocystis* no se puede cultivar y el estándar de oro para su diagnóstico es la broncoscopia con lavado broncoalveolar, pero técnicas diagnósticas no invasivas y biomarcadores muestran promesas que deben ser validadas<sup>(11)</sup>.

En este caso, el paciente tiene antecedente de una neumonía en la que no se aisló el germen y los estudios por micobacterias fueron negativos, lo cual puede alzar la sospecha de que este cuadro previo pudo haber sido por PCP y no se haya documentado. Además, el recuento de CD4 es inferior a  $200 \text{ cel/mm}^3$  al momento de contraer esta infección y se dice que el 79% de los pacientes con PCP tienen un recuento de CD4 menor de  $100 \text{ cel/mm}^3$  y un 95% inferior a  $200 \text{ cel/mm}^3$ <sup>(2)</sup>. Aunado a esto, la mediana de CD4 en la aparición de PCP primaria es de  $36 \text{ cel/mm}^3$ <sup>(2)</sup>.

El paciente cursó con fiebre recurrente, sudación nocturna y pérdida de peso, factores que están muy asociados al desarrollo de PCP. Otro punto a favor es que la PCP es casi nula en pacientes que reciben TARV y este paciente cursó sin control médico y sin TARV. Los gases arteriales y las radiografías también elevan la sospecha de PCP ya que el paciente cursó con infiltrados intersticiales que se traducían en hipoxemia con aumento del gradiente A-a, típicos de la infección por *Pneumocystis*<sup>(2)</sup>.

El patrón radiológico típico del PCP es un infiltrado perihiliar intersticial bilateral que se torna



homogéneo y difuso conforme la enfermedad progresa<sup>(12)</sup>. En este caso los infiltrados tuvieron esta evolución, con la excepción que en este caso al final se agregó un infiltrado alveolar.

El paciente presentó DHL elevado. La elevación del nivel de DHL aparece en pacientes con pneumocistosis, sin embargo esto está más asociado con la inflamación pulmonar y el daño, más que como un marcador específico de esta patología<sup>(12)</sup>.

El diagnóstico de PCP puede ser difícil debido a la no especificidad de los síntomas y signos, el tratamiento profiláctico y la infección simultánea de múltiples organismos (como CMV) en un huésped inmunocomprometido<sup>(12)</sup>.

En contra de este diagnóstico está el hecho de que el paciente recibió TMP/SMX a dosis profilácticas y terapéuticas, con buena adherencia al mismo y sin mejoría clínica. Además, no fue posible realizar la inmuno-fluorescencia, que comprobaría la presencia de este microorganismo.

El amplio uso de TMP/SMX para la profilaxis de PCP se ha asociado a un incremento en bacterias resistentes a este medicamento y ha alzado dudas sobre el potencial de que algunas cepas de *P. jiroveci* sean resistentes. Los estudios reportan que las mutaciones en la DHFR son poco comunes y no se relacionan con el uso de TMP/SMX como parte de la profilaxis para PCP. Otros estudios demuestran consistentemente que los pacientes con PCP y mutaciones en la DHFR que son tratados con TMP/SMX responden al tratamiento<sup>(13)</sup>. Por otro lado, un estudio mostró que solo el 7% de los pacientes tienen fallo al tratamiento con Co-trimoxazole para PCP confirmada por laboratorio, aunque documentaron que el 48% de estos fallecía<sup>(14)</sup>.

Por lo tanto, sería poco probable pensar que el paciente tuviera una cepa resistente a TMP/SMX y no haya respondido al tratamiento. Por lo que sería más cercano a la realidad pensar que hay alguna otra entidad que produjo el desenlace en este paciente.

El daño pulmonar y la severidad clínica están relacionadas más con el grado de inflamación pulmonar que con el efecto directo del *Pneumocystis*. En pacientes con VIH, la presentación clínica es típicamente subaguda con menos afectación de la oxigenación alveolar. Las muestras

de lavado broncoalveolar presentan significativamente mayor número de *Pneumocystis* y menos neutrófilos que los pacientes sin VIH, lo que significa una mayor certeza diagnóstica del esputo inducido y el lavado broncoalveolar en pacientes con VIH. La certeza diagnóstica del esputo inducido es de 50-90%. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PCR fue de 93%, 91%, 59% y 99%, respectivamente y aquellos para la Inmuno-fluorescencia son de 93%, 100%, 59% y 98%, respectivamente. Esto sugiere que el alto valor predictivo negativo de la PCR puede excluir el diagnóstico de *Pneumocystis* cuando es negativo. Sin embargo, un resultado positivo sin acompañarse de síntomas puede resultar en sobretatamiento debido a que esto no distingue entre la infección y la colonización<sup>(8)</sup>.

Por lo tanto, ante la sospecha, debió solicitarse el esputo inducido para realizar una Inmuno-fluorescencia por *Pneumocystis* a este paciente. Sin embargo, esto no se logró realizar debido a que murió antes de poder realizarlo.

El paciente presentó además afección de otros órganos y sistemas, lo cual no es típico de la Pneumocistosis, ya que el mayor obstáculo de estudiar el *Pneumocystis* es su inhabilidad de propagarse sostenidamente fuera del pulmón<sup>(12)</sup>.

Existe una alta posibilidad de que este paciente haya tenido Pneumocistosis en algún momento de su evolución y haya sido un contribuidor al daño pulmonar crónico que presenta el paciente, sin embargo, debido al tratamiento oportuno para esta patología, no pareciera que haya sido la causa del desenlace. Por otro lado, esto no descarta este diagnóstico puesto que, como ya se mencionó, en un paciente con VIH pueden coexistir infecciones, de manera que el diagnóstico de alguna no excluye la presencia de las otras como enfermedades contribuyentes al desenlace final.

#### ***Histoplasmosis Diseminada Progresiva (PDH):***

En un paciente cuya condición social incluía el “desaparecer esporádicamente de su hogar” es difícil descartar actividades asociadas con alto nivel de exposición a este patógeno que incluyen la espeleología, excavación, limpieza de gallineros, demolición y remodelación de edificios antiguos, y el corte de árboles muertos.





La PDH se observa típicamente en individuos inmunocomprometidos, que representan aproximadamente el 70% de los casos. Los factores comunes de riesgo incluyen el SIDA ( $CD4 < 200$  cel/mm<sup>3</sup>), los extremos de edad y el uso de medicamentos inmunosupresores como la prednisona, metotrexato, anti-TNF<sup>(15)</sup>.

El espectro de la PDH va desde una enfermedad aguda, rápidamente fatal, con infiltrados difusos intersticiales o reticulonodulares a nivel pulmonar, causando insuficiencia respiratoria, coagulopatía, choque y fallo multiorgánico, a un curso más subagudo, con una distribución de órganos de coordinación.

Las manifestaciones más frecuentes son fiebre y pérdida de peso. Hepatoesplenomegalia también es común. Otros hallazgos pueden incluir lesiones cerebrales, meningitis, ulceraciones de la mucosa oral, ulceraciones gastrointestinales e insuficiencia adrenal. El reconocimiento precoz de esta enfermedad devastadora es de suma importancia en pacientes con manifestaciones más graves o con inmunosupresión subyacente, especialmente el SIDA<sup>(15)</sup>.

Con el advenimiento de la terapia antiretroviral efectiva, la histoplasmosis diseminada es vista menos frecuentemente en pacientes con VIH en Estados Unidos, pero aún es una infección oportunista significativa en América Central<sup>(16)</sup>.

Los síntomas de la histoplasmosis diseminada son fiebre, anorexia y pérdida de peso. El examen físico muestra hepato-esplenomegalia, linfadenopatías, palidez y petequias (si hay pancitopenia) y, en algunos pacientes, ulceraciones en mucosas y en piel, nódulos y pápulas similares a molusco contagioso. Los análisis de laboratorio revelan elevación de la FA, pancitopenia aumento de la VES, PCR, LDH y ferritina, ninguno específico de la diseminación del histoplasma, pero que son altamente sugestivos del diagnóstico en el paciente apropiado<sup>(16)</sup>.

En este caso, el paciente cursó con datos sugestivos de PDH como fiebre, pérdida de peso, anorexia, hepato-esplenomegalia y aumento de la FA, DHL, VES y PCR. Además, se ha descrito lesiones verrugosas en pacientes con histoplasmosis diseminada<sup>(16)</sup>. En un estudio, los síntomas más frecuentes en pacientes con histoplasmosis diseminada fueron: fiebre, pérdida de peso, hepa-

tomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías y anemia<sup>(17)</sup>.

Otro estudio menciona que los síntomas más frecuentes de presentación fueron fiebre, pérdida de peso y esplenomegalia<sup>(18)</sup>. Aunque el paciente no haya presentado linfadenopatías generalizadas, presentó compromiso reticuloendotelial evidenciado por la hepato-esplenomegalia y las adenopatías hiliares e intracisurales en la radiografía de tórax.

La exposición ambiental, la serología positiva *Histoplasma* y  $CD4 \leq 150$  células/mm<sup>3</sup> se asocian con un mayor riesgo de enfermedad sintomática<sup>(15)</sup>. Los pacientes con histoplasmosis suelen tener nivel significativamente mayor de LDH sérico en comparación con el de los pacientes con PCP definitivo o presuntivo. Con uso de niveles arbitrarios de corte, un valor de 450 UI/l o mayor tuvo una sensibilidad y especificidad de 70% y 80%, respectivamente y un nivel de 600 UI/l o mayor tuvo una sensibilidad y especificidad de 50% y 89%, respectivamente, para un diagnóstico de la histoplasmosis.

Si la concentración sérica de LDH fue de 600 UI/l o mayor, el OR para el diagnóstico de histoplasmosis fue de 9,41<sup>(19)</sup>. Elevados niveles séricos de LDH también se han asociado con el PCP, la neumonía bacteriana, la toxoplasmosis y la tuberculosis. En un estudio, los niveles máximos de LDH para PCP, la neumonía bacteriana y la tuberculosis fueron  $547 \pm 157$ ,  $258 \pm 66$  y  $331 \pm 139$  UI/l, respectivamente<sup>(20)</sup>.

El test para antígenos en sangre y orina es positivo en 90% de los pacientes con PDH y es el test de elección inicial. Clínicamente el diagnóstico diferencial de PDH es grande e incluye histoplasmosis, PCP, infecciones fúngicas masivas, micobacterias y otras enfermedades oportunistas. Infecciones concomitantes con dos o más patógenos oportunistas es común<sup>(21)</sup>.

El cultivo fúngico sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de histoplasmosis. Sin embargo, estos cultivos no pueden ser conocidos por hasta 1 mes y los cultivos suelen ser negativos en los casos menos graves. Los cultivos son positivos en aproximadamente el 75% de los casos de PDH y la histoplasmosis pulmonar crónica.

Los cultivos de lavado broncoalveolar (BAL) son positivos en alrededor de la mitad de los pacien-





tes con histoplasmosis pulmonar aguda causando infiltrados difusos con hipoxemia. En PDH, el rendimiento del cultivo es más alto para el fluido BAL, aspirado de médula ósea y la sangre. Los cultivos de esputo o lavados bronquiales suelen ser positivos en la histoplasmosis pulmonar crónica. Los cultivos son típicamente negativos en otras formas de histoplasmosis. Hallazgo de hongos en materiales citopatología o biopsia que muestran estructuras similares a las levaduras de *Histoplasma* son útiles para el diagnóstico de la PDH, dando resultados positivos en aproximadamente la mitad de los casos.

Las levaduras pueden ser vistas en el fluido BAL de pacientes con infiltrados pulmonares difusos, en muestras de biopsia de médula ósea y en muestras de biopsia de otros órganos involucrados (por ejemplo, las glándulas suprarrenales). Ocasionalmente, las levaduras se ven en los frotis de sangre de pacientes con PDH grave. Sin embargo, la tinción, artefactos y otros elementos por hongos pueden ser confundidos con las levaduras de *Histoplasma*.

**Possible Evento Final:** Con todo lo comentado anteriormente, nos parece que el diagnóstico presuntivo más importante es el de Histoplasmosis Diseminada ya que es el cuadro clínico que encaja más con la afección pulmonar y retículo-nodular. Costa Rica es un país endémico de histoplasmosis y con las conductas de riesgo del paciente probablemente lo haya adquirido en la comunidad, aunado a su inmunosupresión y ausencia de tratamiento antirretroviral, esta infección tuvo el campo abierto para diseminarse hacia el sistema reticulonodular y atacar los pulmones, llevando a falla ventilatoria y la muerte.

En posible que haya co-infecciones asociadas por CMV y *Pneumocystis*. Sin embargo, la efectividad del TMP/SMX contra el *Pneumocystis* posiblemente sea un buen motivo para no encontrar evidencia de esta infección. En un estudio se demostró la eficacia *in vitro* del TMP/SMX para inhibir el crecimiento del *Histoplasma*<sup>(22)</sup>. Además, hay descrito un caso de Histoplasmosis diseminada que fue tratado solo con TMP/SMX y mostró mejoría clínica, por laboratorios y por imágenes<sup>(23)</sup>. Todo esto sugiere que en este caso el curso clínico de la Histoplasmosis Diseminada pudo pasar desapercibida debido a que este tratamiento puede atenuar la infección. Además, es muy probable que el paciente haya agregado una

BN nosocomial durante su internamiento, puesto que en la historia se anota que la evolución radiológica agregó un patrón de consolidación con infiltrados alodanosos el día del fallecimiento, diferentes a los infiltrados intersticiales del ingreso.

En un paciente con una severa inmunosupresión y con tal daño estructural pulmonar por múltiples infecciones previas, éste parece ser el evento final que lo llevó a la muerte.

### Comentario Anatomopatológico

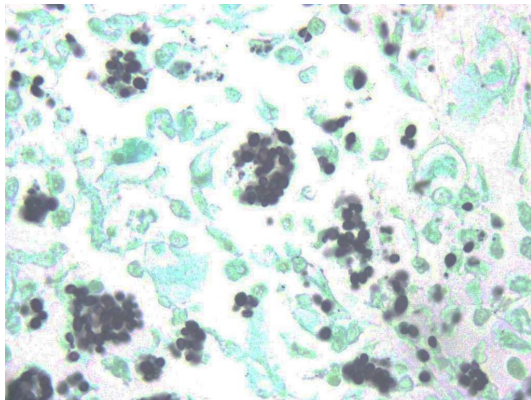
A continuación se detallan los principales hallazgos de la autopsia. La región con mayor compromiso y que llevó a la muerte de paciente, se encontró a nivel pulmonar. Macroscópicamente, la pleura sin lesiones ni derrames, propiamente en los pulmones se encontró antracosis en puntillero, múltiples focos de consolidación concordante con el patrón descrito en radiografías y una lesión blanca nacarada en lóbulo inferior izquierdo, con límites bien definidos que se separó fácilmente del parénquima, no evidencia de trombos en los vasos.

En la histología, se encontró infiltrados alveolares con detritos celulares y fibrina, se observó a mayor poder histiocitos que han fagocitado múltiples microorganismos (Imagen 6), los cuales captan ante la tinción de Grocott de hongos (Imagen 7), a la inmunohistoquímica marcó positivamente por *P. jiroveci* e *H. capsulatum*. (Imagen 8)



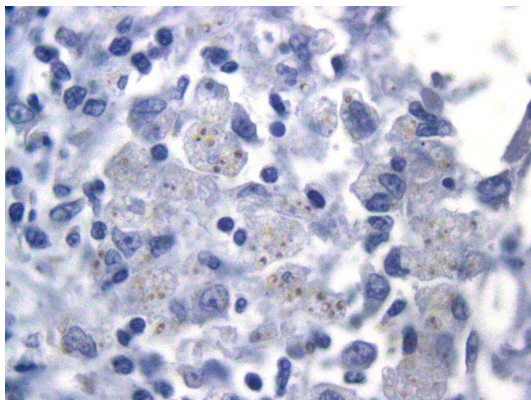
**Imagen 6** Histiocito en pulmón haciendo fagocitosis con múltiples microorganismos en su interior, tinción HE.

Fuente: Láminas de pulmón autopsia 36918.



**Imagen 7** Histiocito en pulmón con elementos que fijaron plata, evidenciando que corresponde a una micosis que por morfología correspondería a histoplasmosis, tinción de Grocott.

Fuente: Láminas de pulmón autopsia 36918.



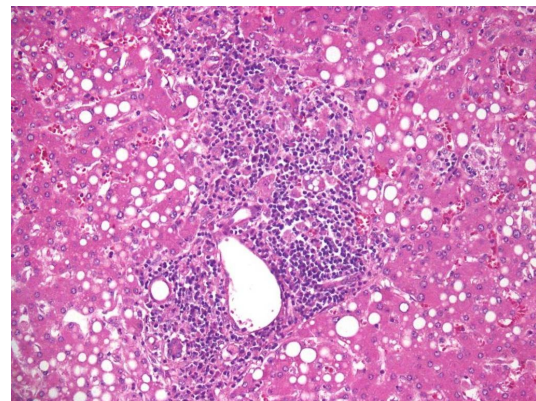
**Figura 8** Histiocitos en pulmón marcando positiva ante inmunohistoquímica por *P. jirovecii*.

Fuente: Láminas de pulmón autopsia 36918.

En hígado se evidenció macroscópicamente una superficie parda, blanquecina, lisa, con puntilleo y lesiones nodulares superficiales, las cuales también se presentan similares al corte. Además, alteración de la arquitectura hepática al microscopio, con vénulas centrales dilatadas, infiltrado periportal y esteatosis microvesicular. Cabe destacar la presencia de infiltrado linfoplasmocítico con macrófagos con vesículas claras, así como esteatosis en las zonas 1 y 2 y necrosis con dilatación de sinusoides perivenulares (Imagen 9).

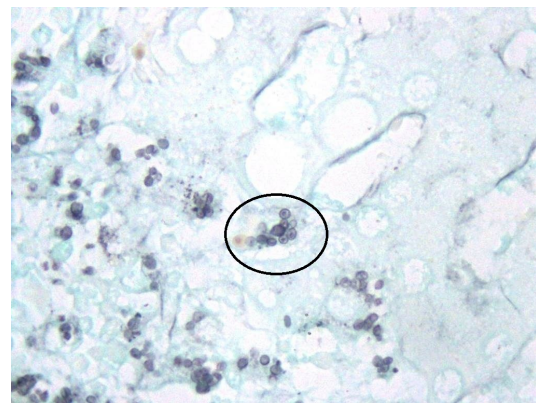
La tinción de Grocott nuevamente fue positiva. Por lo que se puede sospechar diseminación del *H. capsulatum* (Imagen 10) al hígado, siendo una coinfección con la hepatitis B que fue diagnosti-

cada por serología previa y la estructura alterada del parénquima.



**Figura 9** Alteración en arquitectura del parénquima hepático encontrado en el paciente. Tinción HE.

Fuente: Láminas de hígado autopsia 36918.



**Figura 10** Muestra tinción de Grocott evidenciando micosis hepática.

Fuente: Láminas de hígado autopsia 36918.

En ganglios linfáticos, específicamente a nivel peripancreático, se evidenció necrosis licuefactiva y presencia de *H. capsulatum*. Relacionado a lo anterior, a nivel del intestino, se demostró duodenitis secundaria a la infiltración por el *Histoplasma*.

De tal manera, el diagnóstico diferencial de las infecciones en pacientes inmunocomprometidos es laborioso, pues dichos agentes pueden en ocasiones no comportarse de la manera usual e incluso, que las infecciones sean producto de otros microorganismos menos frecuentes. Para tal fin y en este caso en específico, la identificación del agente causal debe realizarse por medio de la morfología y de las técnicas más específi-



cas como la inmunohistoquímica, cultivos o secuenciaciones de ADN<sup>(24, 25)</sup>.

Así las cosas, microorganismos en este contexto es usual encontrar especies como el *Histoplasma capsulatum*, pero se ha descrito que pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar infecciones por otros hongos, los cuales generan manifestaciones clínicas indiferenciables entre el agente infeccioso, como es el caso del *Penicillium marneffeii*, que se ha venido abriendo camino entre las infecciones micóticas en los pacientes inmunocomprometidos<sup>(26)</sup>.

Las tinciones de plata permiten identificar la presencia de hongos, sin embargo la morfología de éstos son los que posibilitan en ocasiones su identificación. El *H. capsulatum* posee levaduras homogéneas que durante la gemación pueden confundirse en raras ocasiones con septos, lo que cobra importancia pues el *P. marneffeii* presenta levaduras septadas. En el caso del *P. jirovecii* se observan quistes, por lo que podría confundirse con el *Histoplasma*, mientras que los quistes del *Penicillium* por su parte, contienen focos argilófilos, en forma de coma, de manera única o en parejas<sup>(24, 26)</sup>.

En este caso, la evidencia señala indiscutiblemente al *Histoplasma capsulatum* como el responsable de la infección, al presentar una clínica esperable, morfología concordante y la epidemiología que lo señala como uno de los agentes micóticos más usuales entre estos pacientes<sup>(25)</sup>.

No hubo hallazgos ni morfológicos ni por inmunohistoquímica *post mortem* de presencia del *T. pallidum*, *M. tuberculosis*, citomegalovirus, *Epstein Barr* ni toxoplasmosis, los cuales son agentes infecciosos que tienden a colonizar los estadios avanzados de pacientes inmunocomprometidos.

Entre los estudios que no se realizaron pero que aportan gran información para el diagnóstico preciso están en el cultivo, pues es el patrón oro para casi todos los microorganismos y que no es posible una vez realizada la fijación en formalina. La inmunofluorescencia aporta también para un diagnóstico preciso pero nuevamente no se puede realizar por la fijación, por lo tanto la inmunohistoquímica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las herramientas *post mortem* con las que eventualmente se puede contar cuando se encuentran disponibles<sup>(24)</sup>.

Recapitulando se evidenció: una infección multisistémica por *Histoplasma capsulatum*, con pneumocystosis pulmonar y hepatitis crónica por HBV en el marco de un paciente portador de VIH en estado avanzado. Donde la causa de la muerte fue debida a insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía por histoplasmosis y pneumocystosis, agravada por una infección por VIH III-C.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Si en el abordaje de un paciente con inmunosupresión en general nuestro enfoque debe ser pluralista y amplio, en los casos en que todavía encontremos ausencia de uso de antiretrovirales, definitivamente tenemos que contar con la sospecha de casos multietiológicos, en los cuales la usual concepción unificadora y singular de la búsqueda de diagnóstico puede inducir a error.

Las presentaciones atípicas en los cuadros clínicos de este tipo de pacientes no solo incluyen cambios en la fenomenología semiológica y radiológica documentada, sino además en el comportamiento con respecto a respuesta a medicamentos, lo cual debe tomarse en cuenta en el análisis y por ello en la evaluación debe primar la interpretación evolutiva por encima de la respuesta teórica a las intervenciones realizadas.

Dentro de la esfera biopsicosocial de nuestros pacientes, uno de los factores más influyentes en la evolución y pronóstico, especialmente en términos de adherencia a medicamentos y adecuado seguimiento es el contexto social, el juicio propio de la enfermedad y la capacidad de una red de apoyo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shah R Kaji A Ostrum B Friedman A. *Interpretation of Chest Radiographs in AIDS Patient: Usefulness of CD4 Lymphocyte Counts*. Scientific Exhibit 1996;17(1):47-58.
2. Fauci A Braunwald E Kasper D *et al*. *Harrison Principios de Medicina Interna*. McGraw Hill Companies, Inc. New York – U.S.A. 17<sup>th</sup> Edition, 2009.
3. Havlir DV Barnes PF. *Tuberculosis in patients with human immunodeficiency*





- virus infection*. N Engl J Med. 1999;340:367-373.
4. Drobniewski F Pozniak A Uttley A. *Tuberculosis and AIDS*. J Med Microbiol 1995;43:85-91.
  5. World Health Organization. *The World Health Organization Global Tuberculosis Program*. Geneva: World Health Organization, 2006.
  6. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *Treatment of Tuberculosis*. Morbidity and Mortality Weekly Report 2003;52: 51.
  7. Jones B Young S Antoniskis D Davidson P Kramer F Barnes P. *Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection*. Am Rev Respir Dis. 1993;148(5): 1292-1297.
  8. Estébanez-Muñoz M Soto-Abánades C Ríos-Blanco J Arribas J. *Actualización en la patología pulmonar relacionada con la infección VIH*. Arch Bronconeumol 2012;48:126-132.
  9. Klatt EC Nichols L Noguchi TT. *Evolving trends revealed by autopsies of patients with AIDS*. Arch Pathol Lab Med. 1994;118:884-890.
  10. Smith M Brennessel D. *Cytomegalovirus*. Infect Dis Clin North Am. 1994;8:427-438.
  11. Huang L Cattamanchi A Davis J *et al*. *HIV-Associated Pneumocystis Pneumonia*. Proc Am Thorac Soc 2011;8:294-300.
  12. Thomas C Limper A. *Pneumocystis Pneumonia*. N Engl J Med 2004;350: 2487-2498.
  13. Lee S. *A Review of Pneumocystis Pneumonia*. Journal of Pharmacy Practice 2006;19(1):5-9.
  14. Fisk M Sage E Edwards S Cartledge J Miller R. *Outcome from treatment of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia with co-trimoxazole*. Int J STD AIDS 2009;20:652-653.
  15. McKinsey D Spiegel R Hutwagner L *et al*. *Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology*. Clin Infect Dis 1997;24:1195-203.
  16. Kauffman C. *Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update*. Clin Microbiol Rev 2007;20(1):115-132.
  17. Jonhson P Hamill R Sarosi G. *Clinical review: progressive disseminated histoplasmosis in the AIDS patient*. Semin Respir Infect 1989;4(2): 139-146.
  18. Jonhson P Khardor N Najjar A Butt F Mansell P Sarosi A. *Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome*. The American Journal of Medicine 1988;85(2):152-158.
  19. Butt A Michaels S Greer D Clark R Kissinger P Martin D. *Serum LDH level as a clue to the diagnosis of histoplasmosis*. AIDS Reader. 2002;12:317-321.
  20. Quist J Hill AR. *Serum lactate dehydrogenase (LDH) in Pneumocystis carinii pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia*. Chest. 1995;108:415-418.
  21. Knox K Hage C. *Histoplasmosis*. Proc Am Thorac Soc 2010;7:169-172.
  22. Brilhante R Fachine M Cordeiro R *et al*. *In vitro effect of sulfamethoxazole-Trimethoprim against *Histoplasma capsulatum* va. *capsulatum**. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(9):3978-3979.
  23. Bush L Palraj B Chaparro-Rojas F Pérez M. *Disseminated Histoplasmosis Responsive to Trimethoprim-Sulfamethoxazole in an AIDS Patient*. Infectious Diseases in Clinical Practice 2010;18(4):239-242.
  24. Guarner J Brandt M. *Histopathologic Diagnosis of fungal Infections in the 21<sup>st</sup> Century*. Clin. Microbiol. Rev. 2011;24(2):247-280
  25. Kauffman C. *Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update*. Clin. Microbiol. Rev. 2007;20(1):115-132.
  26. Wong S Wong KF. *Penicillium marneffei infections in AIDS*. Pathology Research International. 2011. doi:10.4061/2011/764293

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.





## AGRADECIMIENTOS

Se agradece profundamente al Dr. Luis Fernando Briceño Rodríguez, nuestro mentor y maestro en la formación académica a la hora enfrentar y analizar un caso clínico con una orientación anatomo-fisio-patológica

Especial agradecimiento a los doctores Oscar Solano y Ernesto Jiménez por confiar en nuestra aptitud para realizar esta sesión.

Se agradece al Dr. Carlos Quesada por ayudarnos en el análisis del caso y preparación para su publicación.