

# Manifestaciones inusuales de histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo

M. Negri, R. Gontero, E. Benavente, A. Zunino, F. Ceccato, S. Paira

Sección Reumatología, Hospital J. M. Cullen. Santa Fe.

## Resumen

Este artículo describe la coexistencia de siete pacientes con enfermedades reumáticas: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y dermatomiositis e infección concomitante por *Histoplasma capsulatum*. Las enfermedades del tejido conectivo y la histoplasmosis comparten varios hallazgos clínicos. Por lo tanto, la histoplasmosis puede ser mal diagnosticada como enfermedades del tejido conectivo o como un brote de estas enfermedades. Estos casos resaltan la importancia de la concientización sobre la histoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos procedentes de zonas endémicas.

## Summary

This report describes the coexistence of seven patients with rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and dermatomyositis) and infections because *Histoplasma capsulatum*. Connective tissue diseases and histoplasmosis share several clinical findings. Therefore, histoplasmosis could be misdiagnosed as connective tissue disease or a flare of these diseases. Such cases highlight the importance of awareness of histoplasmosis in immunocompromised patients, particularly in those originating from endemic areas.

## INTRODUCCIÓN

Comúnmente en los pacientes con enfermedades reumáticas, las infecciones pueden ser favorecidas por la gravedad de la enfermedad subyacente, el grado de discapacidad, la presencia de comorbilidades y el uso de medicamentos inmunosupresores. El diagnóstico en este tipo de pacientes resulta un desafío debido al gran número de potenciales patógenos que pueden intervenir y el hecho de que sus manifestaciones puedan ser enmascaradas por la enfermedad en sí o su tratamiento.

La Histoplasmosis es una infección causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo con dimorfismo térmico que puede cursar de forma asintomática o con manifestaciones leves en pacientes inmunocompetentes. En algunos casos de inmunosupresión aparece la histoplasmosis diseminada en ojos, cavidad oral, laringe, sistema nervioso, tracto gastrointestinal y más raramente la región nasosinusal.

En una era en que se ha extendido el uso de potentes agentes inmunosupresores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, la diferenciación entre casos raros de infecciones oportunistas y manifestaciones de enfermedades autoinmunes es crucial.

Se describen 7 pacientes con enfermedades del tejido conectivo, de los cuales 4 ya han sido publicados, con presentaciones inusuales de infección por *Histoplasma capsulatum*<sup>1,2</sup>.

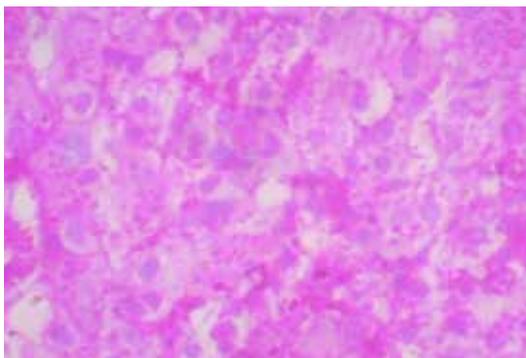
### Caso 1

Paciente de sexo femenino de 43 años de edad con diagnóstico de Artritis Reumatoidea erosiva, nodular y seropositiva de 15 años de evolución, que se presenta con anemia hemolítica, leucopenia y neutropenia sin esplenomegalia. Al momento, nuestro diagnóstico presuntivo fue Síndrome de Felty debido a la neutropenia y anemia hemolítica. Se consideró también supresión de la médula ósea debido al tratamiento con metotrexato. Por lo que inició prednisona 1 mg/kg/día. Un mes después sufre episodios de epistaxis por la nariz derecha pero se rehusó a realizar biopsia de la lesión. Luego de once meses ingresa al hospital por fiebre de 38° C de 15 días de evolución. Al momento estaba siendo tratada con metotrexato 10 mg/semana y sulfato de cloroquina 100 mg/día. El examen físico mostró la perforación del tabique nasal y distensión abdominal con su AR inactiva.

## Correspondencia

E-mail: ceccatogaray@yahoo.com.ar

El laboratorio reveló anemia hemolítica (hematocrito 29%, hemoglobina 9,2 g/dl, recuento de reticulocitos 5,6%, bilirrubina indirecta 1,89 mg/dl, LDH 952 U/l [VN 470], Prueba de Coombs Directa positiva), recuento de glóbulos blancos 2700 (normal 3,6-10,0/mm<sup>3</sup>), neutropenia y eritrosedimentación 135 mm/h. Recuento de plaquetas, ionograma, creatinina sérica y enzimas hepáticas normales. Los cultivos de sangre, orina, fauces, esputo y materia fecal fueron negativos para gérmenes comunes, hongos y *Micobacterium tuberculosis*. FAN (Hep-2) 1/160; anti DNAn, Ro, La, Sm y RNP negativos, y C3-C4 normales. Una ecografía y tomografía computada determinó la presencia de hepatoesplenomegalia y ascitis. La tomografía computada de senos paranasales demostró destrucción del tabique nasal en su porción cartilaginosa. Se realizó un ecocardiograma transtorácico que no halló anormalidades. Diagnósticos diferenciales: sepsis o Síndrome de Felty (neutropenia y esplenomegalia). En el día 14 de su admisión, la paciente fallece. El resultado de la biopsia y cultivo del septum nasal, se recibe posteriormente confirmando la presencia de *Histoplasma capsulatum* (Figura 1). Diagnóstico: histoplasmosis diseminada subaguda.



**Figura 1.** Biopsia del tabique nasal: Numerosas esporas de *Histoplasma C* dentro del citoplasma de los macrófagos (PAS X 500).

### Caso 2

Paciente de sexo femenino de 56 años de edad con diagnóstico de hipotiroidismo, hipertensión arterial y AR seropositiva, nodular y erosiva de 10 años de evolución que realizó tratamiento con abatacept años previos y al momento de la consulta se encontraba medicada con metotrexato 10 mg/sem, leflunomida 20 mg/día y prednisona 5 mg/día presentando síndrome febril y lesiones cutáneas tipo placas eritematosas e induradas de bordes indefinidos en cara posterior de muslo derecho cercano al hueco poplíteo y región plantar izquierda de 15 días de evolución. Se realiza biopsia

de las lesiones que informa paniculitis necrótica supurativa con fenómenos vasculíticos sugestivos de histoplasmosis que se correlacionan con el cultivo positivo a *Histoplasma capsulatum*. Además refiere disfagia y pérdida de peso por lo que se realiza videoendoscopia digestiva alta que informa lesión estenosante cuya anatomía patológica y cultivo se aísla del mismo agente. Comienza tratamiento con itraconazol hasta completar 7 meses con buena evolución. Diagnóstico: histoplasmosis diseminada subaguda.

### Caso 3

Paciente de 52 años de edad de sexo femenino con AR seropositiva, nodular y erosiva de 11 años de diagnóstico medicada con metotrexato 20 mg/sem, leflunomida 30 mg/día y prednisona 7,5 mg/día que refiere úlcera lingual en cara lateral derecha de dos meses de evolución (Figura 2). Se realiza biopsia de dicho lugar que informa lesión granulomatosa no caseificante ulcerada con elementos PAS (+) y Giemsa (+) puntiformes capsulados fuera de los macrófagos. El cultivo de biopsia de la lesión fue positivo para *Histoplasma capsulatum*. Se realiza TAC de tórax que demuestra calcificaciones perihiliares de pulmón que se asumen como lesiones sugestivas de primoinfección. El resto de los órganos se observan libres de infiltrados. Se diagnostica como histoplasmosis diseminada crónica y realiza tratamiento con itraconazol por 7 meses con buena evolución de la lesión lingual.

### Caso 4

Paciente de sexo femenino de 58 años de edad con historia de Neumonía Intersticial Usual y diagnóstico de AR seronegativa, no nodular y no erosiva de 18 meses de evolución, en tratamiento con metotrexato 10 mg/día, leflunomida 20 mg/día y prednisona 10 mg/día. La paciente presenta una tenosinovitis dorsal de mano izquierda confirmada por ecografía, que es infiltrada en dos oportunidades con leve mejoría, siete meses después agrega tenosinovitis flexora del tercer dedo de la mano izquierda que fistuliza espontáneamente (Figura 2). Se realiza biopsia de esta lesión que informa la presencia de *Histoplasma capsulatum*. Se indica tratamiento con itraconazol 200 mg/día por el período de un año, al que responde adecuadamente. Diagnóstico: histoplasmosis sistémica de único órgano.



**Figura 2.** Tenosinovitis flexora fistulizada.

#### Caso 5

Paciente de sexo femenino de 47 años de edad con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (criterios ACR 1997) no asociado a Síndrome Antifosfolípido de 10 años de evolución tratada con hidroxicloroquina y esteroides. En julio de 2005 mientras su LES estaba inactivo desarrolla una lesión ulcerada nasal que resulta en la perforación del tabique y simultáneamente del paladar duro. Ambas lesiones evolucionaron produciendo una fístula nasopalatina. La biopsia del tabique nasal confirmó la presencia de *Histoplasma capsulatum*. Después del diagnóstico de histoplasmosis aguda localizada, la paciente comenzó con ketoconazol 400 mg/día por un período de 6 meses con una buena respuesta al tratamiento. Durante la evolución, desarrolló una lamentable deformidad de la nariz debido a la completa destrucción del tabique y ulceración del paladar. A pesar de la buena respuesta al tratamiento fue necesaria una reconstrucción quirúrgica del paladar para permitir la deglución. Luego de 6 años estando inactivo su LES y medicada con hidroxicloroquina 400 mg/día y esteroides a dosis bajas, la paciente refiere cefaleas y síntomas neurológicos inespecíficos. Tomografía computada de cerebro determina la presencia de imágenes nodulares de bordes definidos y calcificados, y a nivel de pulmón derecho, una imagen nodular parahiliar no cavitada de bordes definidos y contenido sólido. La paciente se rehusa a realizar la biopsia de las lesiones e infectológicamente se lo asume como una reactivación de su histoplasmosis. Diagnóstico: histoplasmosis diseminada subaguda.

#### Caso 6

Paciente sexo femenino de 30 años de edad con antecedente de debilidad muscular, disfagia y reflujo nasal de 5 meses de evolución por lo cual fue tratada, en otro hospital, con prednisona 1,5 mg/kg/día. Ingres a nuestro hospital por parto prematuro, presentando además astenia, adina-

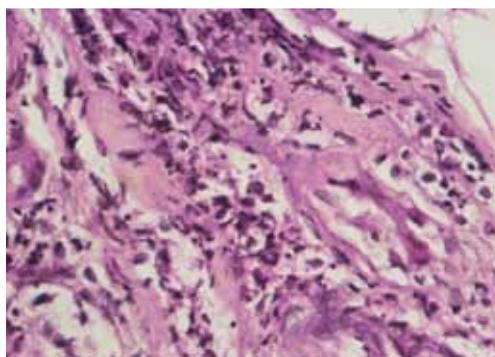
mia, fiebre, alopecia difusa en cuero cabelludo, úlcera en paladar duro, rash maculoeritematoso fotosensible en cara que no respeta surco nasogeniano y en tronco, vasculitis en pulpejos de dedos, lesiones purpúricas en miembros inferiores, mialgias y debilidad muscular de cintura pelviana y músculos flexores del cuello. En el laboratorio se constata anemia, prueba de Coombs positiva, linfopenia, plaquetopenia, elevación de LDH, GOT y GPT, proteinuria de 24 hs. de mayor a 0,5 g/dl en dos oportunidades, FAN 1/320 patrón moteado (por Hep-2; VC: 1/80), anti DNA<sub>n</sub>, Anti Ro, La, Sm, RNP (ELISA) negativos, aCL IgM positivo, C3 y C4 disminuidos, y en frotis de sangre periférica no se observan esquistocitos. Se solicita biopsia renal. Lavado bronquioalveolar normal. Se realiza punción de médula ósea: megacariocitos normales, cambios megaloblásticos, aumento de plasmocitos y sin infiltración medular. No se realizó cultivo de la muestra. La paciente se diagnostica como LES (criterios ACR 1997). Al momento del ingreso recibía 80 mg/día de prednisona, se disminuye a 60 mg/día. Posteriormente agrega eritema nodoso en muslos y tronco, y úlcera lingual (Figuras 3 y 4). Se realiza biopsia del eritema nodoso, que informa *Histoplasma capsulatum*, por este motivo comienza con anfotericina B y prednisona 40 mg/día, presentando buena evolución de la úlcera lingual y eritema nodoso. Luego de 15 días de tratamiento antimicótico, ingresa a la unidad de terapia intensiva con shock por falla multiorgánica, refractario a inotrópicos, y fallece. Diagnóstico: histoplasmosis diseminada subaguda.



**Figura 3.** Úlcera lingual.



**Figura 4.** Eritema nodoso.



**Figura 5.** Los microorganismos se ven dentro del citoplasma de los macrófagos ("histo" plasma) como cuerpos redondos u ovales con un halo claro que es característico. PAS x 500.

### Caso 7

Una mujer de 62 años de edad con diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dermatomiositis (DM, criterios de Bohan y Peter 1975) de 10 meses de evolución fue tratada con prednisona 1 mg/kg/día, sulfato de cloroquina 200 mg/día, profilaxis con isoniazida 300 mg/día y calcio. Ingresó al hospital para evaluación por fiebre y lesiones cutáneas. El examen físico reveló placas eritematosas induradas y dolorosas en mitad superior de ambos brazos y alrededor de la fosa poplítea de la pierna derecha, y lesión ulcerada en base de la lengua, y hepatomegalia.

Los hallazgos de laboratorio demostraron linfopenia, resto del hemograma, proteinograma por electroforesis, función renal y enzimas musculares eran normales. Velocidad de eritrosedimentación 55 mm/h. Se hicieron cultivos de esputo, sangre y orina que fueron negativos para gérmenes comunes, hongos y *Micobacterium tuberculosis*. Los test para *Cándida*, *Aspergillus*, *Coccidioides* y *Paracoccidioides* resultaron negativos. La prueba de inmunodifusión para *Histoplasma* fue positivo y radiografía de tórax normal. Prueba cutánea de histoplasmina negativo. Se confirma por ecografía abdominal hepatoesplenomegalia. La biopsia de piel que incluía fascia muscular demostró paniculitis mixta y numerosas levaduras de *Histoplasma* dentro del citoplasma de los macrófagos (Figura 5). Se diagnosticó como histoplasmosis cutánea sin compromiso pulmonar. Se trató con itraconazol 800 mg/día indicado por un período de 8 meses con mejoría de las lesiones.

A los 3 años presenta lesiones nodulares dolorosas en brazo y antebrazo izquierdo, a la auscultación pulmonar rales subcrepitantes bibasales. Estaba siendo tratada con hidroxicloroquina 200 mg/día y prednisona 7,5 mg/día. En el laboratorio se observa trombocitopenia y linfopenia, el resto de los valores en rangos normales. En la evaluación de tórax, en la radiografía se observa infiltrado retículo-nodulillar y en la TAC lesiones compatibles con enfisema pulmonar e imágenes nodulares subpleurales en región apical de pulmón izquierdo. Se realiza biopsia de las lesiones cutáneas que informa paniculitis con vasculitis y microorganismos PAS positivos dentro de los macrófagos; el cultivo de estas lesiones, 45 días después, resulta positivo para *Histoplasma capsulatum*. Se solicita punción de médula ósea y biopsia de nódulo pulmonar, que no se lleva a cabo. Y comienza tratamiento con itraconazol 100 mg/día. Seis meses después, al examen físico se detecta un incremento de la hepatomegalia y se acompaña de pancitopenia (anemia microcítica hipocrómica, plaquetopenia y leucopenia con linfopenia). Este cuadro persiste por el período de 2 años, donde reaparecen las lesiones nodulares en brazo izquierdo. Se reiteran los pedidos de PMO para determinar si el compromiso medular se debe a la histoplasmosis o a un síndrome mielodisplásico, la cual no se realiza, hasta que finalmente fallece por insuficiencia respiratoria. Diagnóstico: histoplasmosis diseminada crónica.

Ver Tabla 1.

**Tabla 1.** Características clínicas, tratamiento, y método diagnóstico de los casos presentados.

Caso	Sexo edad	Enfermedad de base	Tratamiento inmunosupresor	Cuadro clínico	Laboratorio			Método Diagnóstico Biopsia AP/Cultivo	Clasificación Histoplasmosis
					Hemograma	GOT/GPT (U/L)	LDH (470U/L)		
1	F/43	AR	MTX 10 mg/sem CLQ 100 mg	<b>Anemia hemolítica, fiebre Hepatoesplenomegalia (Sm Felty) Perforación Septum nasal</b>	HTO 29% Hb 9,2 g/dl Ret 5,6% GB 2700/mm <sup>3</sup> neutropenia	NORMAL	952	(+)/(+)	Histoplasmosis Sistémica Subaguda
2	F/56	AR	MTX 10 mg/sem LFN 20 mg Pred 5 mg	<b>Fiebre y paniculitis (muslo D y plantar I)</b>	NORMAL	NORMAL	ND	(+)/(+)	Histoplasmosis Diseminada Subaguda
3	F/52	AR	MTX 20 mg/sem LFN 30 mg Pred 7,5 mg	<b>Úlcera dolorosa en lengua</b>	NORMAL	NORMAL	NORMAL	(+)/(+)	Histoplasmosis Diseminada Crónica
4	F/58	AR	MTX 10 mg/sem LFN 20 mg Pred 10 mg	<b>Tenosinovitis dorsal y flexora (fístula)</b>	NORMAL	NORMAL	FD	(+)/ND	Histoplasmosis Diseminada Crónica de Órgano Único
5	F/47	LES	HCQ 200 Pred 5 mg	<b>Úlcera de tabique nasal y paladar duro Nódulo pulmonar Nódulos calcificados en SNC</b>	GB 2800 RESTO NORMAL	NORMAL	FD	(+)/ND	Histoplasmosis Diseminada Subaguda
6	F/30	LES	Pred 80-60 mg/día	<b>Eritema nodoso y Úlcera lingual Anemia, trombocitopenia</b>	GB 3300/mm <sup>3</sup> Linf 396/mm <sup>3</sup> Hb 8,8g/dl Hct 28% Plaq 64.000/mm <sup>3</sup>	ALTAS	3429	(+)/ND	Histoplasmosis Diseminada Subaguda
7	F/62	DM	Pred 18 mg CLQ 10 mg	<b>Fiebre y paniculitis (brazos y muslo) Úlcera en lengua Pancitopenia</b>	Hb 10g/dl Hct 33% GB 3800/mm <sup>3</sup> Linf 940/mm <sup>3</sup> Plaq 89.000/mm <sup>3</sup>	ALTAS	709	(+)/(+)	Histoplasmosis Diseminada Crónica

MTX: Metotrexato. LFN: Leflunomida, CLQ: Sulfato de Cloroquina, HCQ: Hidroxicloroquina, Pred: Prednisona. LDH: Lactato deshidrogenasa, GOT: Transaminasa Glutámico Oxalacética, GPT: Transaminasa Glutámico Pirúvica. Hb: Hemoglobina. Hct: Hematocrito, GB: Glóbulos Blancos, Linf: Linfocitos, Plaq: Plaquetas, Ret: Reticulocitos. Biopsia AP: Biopsia por anatomía patológica. ND: no dato.

## DISCUSIÓN

La preocupación por el aumento del riesgo de infección entre pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente AR, se ha incrementado con los recientes reportes que describen infecciones severas y oportunistas en pacientes tratados con nuevos agentes biológicos. Esto es resultado de anomalías inmunes y de manifestaciones de sistemas orgánicos asociados con estas enfermedades y sus tratamientos<sup>3,6-8</sup>. Describimos 7 pacientes (4 con AR, 2 con LES y uno con DM) con infección por *H. capsulatum*, que se presentaron de la siguiente forma: 3 con úlcera en lengua, 2 perforación del tabique nasal, una tenosinovitis, una paniculitis y uno eritema nodoso. De los 7 solo uno tenía DBT. Todos ellos recibieron corticoesteroides, metotrexato, antimaláricos, leflunomida y un paciente había recibido un agente biológico (abatacept).

Aunque la histoplasmosis tiene una distribución mundial, es más prevalente en ciertas regiones. Si bien las razones precisas de su patrón de distribución endémico son desconocidas, se cree que incluyen climas templados, humedad, y características específicas del suelo como acidez, porosidad y contenido orgánico.<sup>4</sup> Tales condiciones geográficas y climáticas existen en el litoral argentino.

La infección por *H. capsulatum* puede tomar una de varias formas. La mayoría de las infecciones en los inmunocompetentes son subclínicas o cuadros respiratorios leves autolimitados. Los pacientes con compromiso de la inmunidad celular pueden presentar formas diseminadas (95%) con fiebre, hepatoesplenomegalia, adenopatías, infiltrados pulmonares, compromiso de la glándula adrenal, de la piel, músculo, fascia y membranas mucosas con una o más úlceras induradas en la boca, lengua, nariz, o laringe en un cuarto de los casos. En general, esta forma de enfermedad es rara. Todos nuestros pacientes tuvieron este tipo de compromiso, tres de los cuales fallecieron por shock séptico, falla multiorgánica y distrés respiratorio. Ocasionalmente, la histoplasmosis se presenta primero con compromiso orgánico extrapulmonar. Estas lesiones aisladas se consideran usualmente como manifestaciones de enfermedad diseminada, a pesar de la falta de compromiso pulmonar<sup>4,5,9,10</sup>.

Las enfermedades del tejido conectivo y la histoplasmosis comparten varias características clínicas, tales como fiebre, fatiga, dolor de pecho, derrame pleural, infiltrados pulmonares difusos, pericarditis, mialgias, epistaxis, artralgias, artritis, eritema nodoso, pápulas difusas, lesiones en orofaringe, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, ACV, convulsiones, endocarditis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina y uveítis. Los síndromes reumatológicos descritos en la li-

teratura también contribuyen a incrementar la confusión en el diagnóstico de histoplasmosis. Las manifestaciones reumatológicas de la histoplasmosis primaria aguda fueron descritas por Rosenthal y col. durante una epidemia en Indianápolis entre 1978-1979. 24/381 pacientes (6,3%) con histoplasmosis sintomática presentaron artritis o artralgias de rodillas, tobillos, muñecas o pequeñas articulaciones de las manos. Diez pacientes tuvieron enfermedad mono u oligoarticular y fue simétrica en un 50% de los casos. Usualmente son mínimas y se resuelven sin tratamiento o con corto tiempo de DAINES. El compromiso articular es parte de una reacción inflamatoria sistémica que a menudo coexiste con lesiones en piel (eritema nodoso y eritema multiforme). Once pacientes tenían eritema nodoso. No hubo diferencias en las manifestaciones articulares entre los pacientes con y sin eritema nodoso. Sin embargo, aquellos sin eritema nodoso tuvieron más características sistémicas tales como escalofríos, fiebre, anemia y eritrosedimentación elevada<sup>4,5,11</sup>.

En la epidemia de histoplasmosis pulmonar de Iowa, eritema multiforme y eritema nodoso o ambos, fueron vistos en un tercio de 87 pacientes. Cuatro tuvieron artritis y tres artralgias<sup>12</sup>.

Lesiones mucocutáneas de la infección por *H. capsulatum* son relativamente poco comunes. Cuando están presentes usualmente se asocian con la forma pulmonar o diseminada crónica de la enfermedad. Muchos autores creen que las lesiones primarias extrapulmonares son poco comunes; los sitios raros de compromiso incluyen senos sinusales, nervio óptico, ojos, oídos, esófago, peritoneo, epiplones, vesícula biliar, conducto cístico, panículo, próstata, mamas, epidídimo, vejiga, pene, vagina, testículo, ovario, pleura, aorta, y timo<sup>4,5</sup>.

La paniculitis por histoplasmosis asociada con DM, una rara condición cutánea, tuvo solo 3 casos reportados hasta la fecha. En una serie de 58 casos de DM/PM, Solans y col. observó compromiso subcutáneo en el 6,8% de los pacientes, el cual puede aparecer al inicio o durante el curso de la enfermedad. Dos pacientes de los descritos presentaron paniculitis: uno asociado a DM y otro, a AR<sup>13-15</sup>.

Cairolí y col. describen el primer paciente con LES y compromiso laríngeo debido a infección por *Histoplasma capsulatum*. Síntomas como ronquera persistente y dolor de garganta fueron las manifestaciones de sospecha. La infección laríngea es extremadamente rara y representa una infección diseminada. Los mismos autores realizan una revisión (enero 1968 a enero 2010) y ninguno de los 13 pacientes hallados con LES e infección por *Histoplasma capsulatum* presentó compromiso laríngeo<sup>16</sup>.

Davis y col. describen 2 pacientes con AR que desarrollaron una histoplasmosis diseminada simulando un síndrome de Felty<sup>17</sup>.

La histoplasmosis diseminada puede imitar a otras enfermedades, incluyendo el síndrome de Felty, y es importante sospecharlo cuando existe un cambio en el estado clínico, manifestación inusual en la patología de base del paciente. Similar a los casos comunicados por Davis y col., uno de nuestros pacientes tuvo alteraciones simil síndrome de Felty (AR con altos títulos de factor reumatoideo, esplenomegalia y neutropenia). En dicho paciente, el cambio en el estado clínico fue la epistaxis y la perforación del tabique nasal, inusual en AR.

Lo mismo sucede entre la sarcoidosis y la histoplasmosis, las cuales comparten varios hallazgos clínicos a saber: infiltrados pulmonares difusos con linfadenopatía mediastinal, eritema nodoso, elevación de enzimas hepáticas y esplenomegalia. Elevación de la enzima convertidora de angiotensina en ambos casos. Desafortunadamente, las similitudes entre las dos enfermedades pueden conducir a un diagnóstico incorrecto de sarcoidosis en pacientes con histoplasmosis activa<sup>4</sup>.

Las manifestaciones nasosinusales de histoplasmosis también son raras. Hay solo cuatro casos descriptos en la literatura, todos en pacientes con SIDA<sup>18-20</sup>. Dos de nuestros pacientes tuvieron perforación nasal, uno de ellos con AR y el otro con LES. El primer paciente evidenció compromiso del cartilago nasal y el segundo mostró deformidad nasal con destrucción completa del tabique y úlcera en paladar duro.

Cucurrul y col. describen una paciente con LES que comienza con dolor e inflamación de su mano y dedo índice izquierdo. Se diagnostica una tenosinovitis flexora del dedo índice causada por *Histoplasma capsulatum* sin evidencia clínica de enfermedad diseminada o compromiso pulmonar. Revisan la literatura y comentan 9 pacientes con histoplasma que se presentaron con tenosinovitis, como único signo (6 se presentaron con túnel carpiano y 4 con tenosinovitis de mano o dedos). En 8 pacientes, la tenosinovitis fue el único sitio de infección sin evidencia de histoplasmosis en otro lado. Uno de nuestros pacientes con AR se presentó con tenosinovitis<sup>21</sup>.

Las lesiones más características de la histoplasmosis diseminada crónica son las lesiones orofaríngeas; la lengua y la mucosa bucal son los sitios más comunes de las mismas, pero también pueden verse en laringe, faringe, paladar duro o blando y labios en un cuarto de los casos. Las úlceras son usualmente dolorosas y frecuentemente con bordes redondeados sugestivos de malignidad. La mayoría son crónicas

y persistentes y habitualmente conducen a la sospecha diagnóstica. La biopsia de las mismas son usualmente diagnósticas. Estas lesiones son más frecuentes en los pacientes inmunocomprometidos. Sperb Antonello y col. describen un caso de histoplasmosis diseminada y revisan 265 casos de histoplasmosis, 11 de los cuales tuvieron compromiso orofaríngeo (mucosa bucal, lengua y paladar en orden de frecuencia), en 9/11 fue la primera manifestación de histoplasmosis diseminada<sup>22,23</sup>. Tres de nuestros pacientes presentaron úlceras en lengua.

La presencia de anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevaciones de las enzimas hepáticas y bilirrubina pueden hacer sospechar una enfermedad diseminada. Aumentos de LDH, hipercalcemia y ferritina sérica se han comunicado, sin ser específicos de histoplasmosis<sup>4</sup>. Dos de siete pacientes presentaron transaminasas elevadas y tres de cuatro tenían LDH aumentadas.

Goodwin y col. describen el compromiso de distintos órganos según la forma de histoplasmosis; a esto no escapa el compromiso hematológico, por ejemplo la histoplasmosis diseminada aguda presenta severas anormalidades hematológicas (más importante), la anemia ocurrió casi en todos y fue importante en un 60% de los casos. El 80% presentó leucopenia y un 25% tuvo menos de 1000, afectando tanto a linfocitos como a granulocitos. Plaquetas por debajo de 70.000 en un 80% y un 25% puede tener menos de 5000 en algún momento de la enfermedad. La enfermedad diseminada subaguda presenta un compromiso hematológico menos importante, solo un 25% presentó un hematocrito por debajo de 20% a 30%. La leucopenia es moderada en 40% y las plaquetas son normales en la mayoría de los pacientes, pero un 20% puede tener entre 20.000 y 70.000. En la enfermedad diseminada crónica, estos cambios son infrecuentes y clínicamente insignificantes<sup>22</sup>.

Todas estas enfermedades tratadas con inmunosupresores en forma crónica tienen riesgo de desarrollar infecciones oportunistas (histoplasmosis, TBC, *Pneumocystis carinii*). La histoplasmosis no es una infección fúngica infrecuente. En los pacientes inmunodeprimidos, esta infección puede convertirse en diseminada, afectando frecuentemente la médula ósea con las resultantes citopenias. En estos pacientes, la pancitopenia puede deberse a su enfermedad de base (LES, Felty, etc.) o también a los agentes inmunosupresores. En estos casos es importante considerar una infección atípica y realizar una biopsia de médula ósea para un rápido diagnóstico. Cuatro pacientes de los nuestros presentaron citopenias.

Hansen y col. describen un paciente con LES (con compromiso del SNC, elevados títulos de transaminasas

y pancitopenia) e histoplasmosis diseminada de manera simultánea, y describen 8 (7 tenían datos completos) pacientes más con esta asociación, donde los síntomas típicos de presentación fueron fiebre, disnea, pleuresía y pérdida de peso. Los órganos más afectados: pulmón, hígado y médula ósea. El diagnóstico se realiza por un cultivo de médula ósea que muestra el *H. capsulatum*. El compromiso hepático no es tan frecuente en LES. Mayormente se asocia al uso de DAINES y otras medicaciones, infecciones y tóxicos<sup>24</sup>.

Desafortunadamente, las similitudes de estas enfermedades pueden llevar a un incorrecto diagnóstico de ETC, o simular una activación de la misma. Con frecuencia, tales pacientes son inapropiadamente tratados con corticoides sin excluir una histoplasmosis activa, y subsecuentemente experimentan una enfermedad progresiva que conduce a la muerte por una histoplasmosis diseminada<sup>1</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ceccato F, Gongora V, Zunino A, Roverano S, Paira S. Unusual manifestation of histoplasmosis in connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 2007;26:1717-1719.
2. Carbó Amoroso E, Díaz M, Federico D, et al. Úlcera de lengua como presentación del histoplasma capsulatum. *Rev Argent Dermatol* 2008;89:112-118.
3. Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:345-63.
4. Wheat JL, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:1-19.
5. Wheat JL. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses* 2006;49:274-82.
6. Doran M, Crowson C, SP Pond G, et al. Frequency of infection in patients with Rheumatoid Arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
7. Juarez M, Misischia R, Alarcón G. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:163-184.
8. Hamilton C. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:393-98.
9. Motta AC, Galo R, Grupioni Lourenço A. Inusual orofacial manifestations of histoplasmosis in renal transplanted patient. *Mycopathologia* 2006;161:161-5.
10. Voloshin DK, Lacomis D, McMahon D. Disseminated histoplasmosis presenting as myositis and fasciitis in a patient with dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1995;18:531-5.
11. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat J, et al. Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum* 1983;26:1065-70.
12. Medeiros A, Marty S, Tosh F, et al. Erythema nodosum and erythema multiforme as clinical manifestations of histoplasmosis community outbreak. *NEJM* 1966;274:415-420.
13. Santmyre-Rosenbergera B, Dugana EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:714-22.
14. Solans R, Cortés J, Vilardell M. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:148-50.
15. Frias JP, Huston III J, Mc Nabb II P. Histoplasma panniculitis in Dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 1997;3:353-357.
16. Cairoli E, Tafuri J, Olivari D. Laryngeal histoplasmosis in systemic lupus erythematosus: first reported case. *Lupus*. 2010 Oct;19(11):1354-5. Epub 2010 Jun 14.
17. Davis KA, Finger DR, Shparago NI. Disseminated Histoplasmosis Mimicking Felty's Syndrome. *J Clin Rheumatol* 2002;8:38-43.
18. Mathews JL, Ward JR, Samuelson CO, et al. Spontaneous nasal septal perforation in patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol* 1983;2:13-18.
19. Willkens R, Roth G, Novak A, et al. Perforation of nasal septum in Rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1976 19:119-21.
20. Butt AA, Carreon J. Histoplasma Capsulatum sinusitis. *J Clin Microbiol* 1997;35:2649-50.
21. Cucurrul E, Sarwar H, Williams C, Espinoza L. Localized tenosynovitis caused by Histoplasma Capsulatum: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 2005 Feb 15;53(1):129-132.
22. Goodwin R, Shapiro J, Thurman G, et al. Disseminated Histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine Baltimore* 1980;59:1-33.
23. Antonello V, Zaltron V, Vial M, et al. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44:26-29.
24. Hansen K and St Clair W. Disseminated histoplasmosis in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:193-199.