

# Reunión Anatomoclínica

## Paciente con SIDA y paracoccidiiodomicosis

Paciente de sexo masculino de 28 años de edad con serología positiva para HIV desde 1993, con CD4 522/mm<sup>3</sup>, es internado en el Servicio de Clínica Médica el 28.07.94 por presentar deposiciones diarreicas con restos alimentarios, a predominio nocturno con sangre; del mismo tiempo lesión en prepucio rojiza, no dolorosa. Presentó en esa oportunidad Coprocultivo con E. coli, Hto 31%, Serología Positiva para Toxoplasmosis 1/128; VDRL + 1 dils. CD4 171/mm<sup>3</sup>. Fue medicado con: Penicilina Benzatínica, Ciprofloxacina 1,5 g/d, TMP-SMX 160 mg-800 mg/d, AZT 500 mg/d. Diagnósticos: SIDA estadío III. Diarrea aguda por E. coli. Sífilis.

Es seguido por consultorio externo donde se le rota el tratamiento antiviral a Zalcitabine.

El 04.04.95 es internado nuevamente por presentar fiebre, lesión vegetante en el surco balanoprepucial y diarrea. Se realizó rectosigmoidoscopía que informó Proctocolitis inespecífica. Presentó: VDRL (-). Se medicó en forma empírica con Ciprofloxacina 1,5 g/d con lo cual desaparece la fiebre y la diarrea, alta médica.

Se interna nuevamente el 13.06.95 por presentar diarrea con estrías sanguinolentas, tos con expectoración amarillenta, disnea CF II-III; Pirosis y ardor retroesternal. Rx de Tórax: infiltrado intersticio alveolar en pulmón derecho. Se realiza BAL que informa BAAR

(+). Coprocultivo: E. coli. Candidiasis oral. Laboratorio: Hto: 14%. Urea: 114 mg/dl. Creatinina 3 mg/dl. VDRL (-). PO2 75 mmHg. PCO2 30 mmHg. pH 7,27. Tratamiento: Rifampicina 600 mg/d. Isoniacida 300 mg/d. Piracinamida 1200 mg/d. Etambutol 1600 mg/d. Zalcitabine 2,25 g/d. Fluconazol 100 mg/d. Ranitidina 300 mg/d. Diagnósticos al alta: SIDA estadío IV. Anemia. Fallo Renal. TBC. Candidiasis oral.

El 06.11.95 se interna por diarrea, dolor abdominal y sensación de cuerpo caliente. Cumplió la medicación para TBC por 1 mes habiendo abandonado la misma. Rx de Tórax: normal. Coprocultivo: Quistes de Giardia. Criptosporidium.

Tratamiento: Rifampicina. Isoniacida. Etambutol. Piracinamida. Metronidazol 750 mg/d. Dignósticos al alta: SIDA estadío IV. Diarrea. TBC.

El 15.12.95 se interna por presentar lesiones maculopapulosas que progresan a pústulas que dejan salir secreción purulenta; a lo cual se agrega fiebre con chuchos y escalofríos, disnea CF II-III que progresó a CF IV por lo cual consulta.

Examen Físico: T° 38,9°C. FR 35x min. FC 115x min. Lesiones maculopapulares de 0,5 cm de diámetro cubiertas de costras serohemáticas diseminadas. Poliadenopatías generalizadas. Munguet. Rales crepitantes en base izquierda. Escasas sibilancias respiratorias en campo medio del pulmón derecho con pectoriloquia. Tumefacción en cara in-

ferior de surco balanoprepucial, con secreción purulenta.

Rx de Tórax: infiltrado intersticio alveolar bilateral a predominio derecho. Evolución: Se inicia tratamiento con TMP-SMX (800-1600 mg/d) por probable Neumonía por Pneumocistis. Se continúa con drogas para TBC.

En el 2º día de internación se halla nódulo blando, violáceo en región infraclavicular izquierda, que se punza obteniéndose material purulento del cual se aísla Paracoccidioides; iniciándose tratamiento con Anfotericina 0,3 mg/kg/d, dosis que se incrementó de forma progresiva 0,5-0,7 mg/kg. Dosis total: 358 mg. Se disminuye la dosis de TMP-SMX a dosis de profilaxis.

A pesar del tratamiento el paciente continuó febril, con deterioro de su mecánica respiratoria, uso de músculos accesorios, progresión de los infiltrados en la Rx de Tórax. No se realiza BAL por el estado del paciente, incrementándose la dosis de TMP-SMX para cubrir Pneumocistis. A pesar de la terapéutica el paciente fallece al 13º día de internación.

Laboratorio: 6700 leuc/mm<sup>3</sup>. (N 91%. E 1%. L 5%. M 3%). VSG 108.

Hto 16%. Albúmina 2,53 g%. LDH 968 UI/L. VDRL neg.

PO2 49 mmHg. PCO2 30 mmHg. pH 7,44. (FIO2 21%).

PO2 99 mmHg. PCO2 26 mmHg. pH 7,39. (FIO2 con máscara).

Esputo: negativo. Punción de piel: Paracoccidioides.

Reunión realizada en el Hospital Escuela Ctes.  
Editora: Dra. Viviana Navarro.

Raspado úlcera del paladar: Paracoccidioides.

## Discusión Clínica

**Baez M. H.:** La infección por el virus del HIV es el elemento inicial de un proceso fisiopatológico prolongado que afectará al sistema inmunitario del individuo y lo dejará susceptible a las infecciones que el paciente ha tenido en alguna ocasión o de algún patógeno que pueda adquirir.

El paciente que presentamos es heterosexual promiscuo, con diagnóstico de HIV desde 18 meses antes de su última internación. Había presentado en esa oportunidad síntomas constitucionales, por lo cual se encontraba dentro del Estadio IV A, sin enfermedad marcadora. Se obtiene 1 mes después un recuento de CD4 de 174/mm<sup>3</sup>; presentando posteriormente múltiples internaciones por cuadros de diarrea, hallándose como agentes productores *E.coli*, *Giardia* y *Cryptosporidium*. En Junio de 1995 se le realiza diagnóstico de TBC por fibrobroncoscopia con lavado bronquioloalveolar, hallándose más de 50 bacilos por campo, no realizándose en esa ocasión cultivo para BAAR. Inicia tratamiento para la TBC el cual cumple por 1 mes, abandonándolo luego. Presenta, entonces, su primera enfermedad marcadora.

En el año 1993 el CDC modificó la clasificación de SIDA y HIV incluyendo a la TBC pulmonar como enfermedad marcadora, además de incluir también las neumonías recurrentes por gérmenes comunes y el cáncer cervical invasivo en la mujer. Hasta ese año sólo la TBC con compromiso extrapulmonar era considerada enfermedad marcadora de SIDA. (5)

Nuestro paciente presentaba además de compromiso pulmonar, adenomegalías dolorosas que no fueron punzadas pero que mejoraron con el tratamiento para TBC. La TBC es en este momento la enfermedad infecciosa más frecuente en los pacientes con SIDA a nivel mundial. Además la pandemia

de SIDA modificó la TBC que hasta ese momento era una enfermedad endémica de países subdesarrollados y la transformó en una epidemia mundial. Tal es así que en USA entre 1985-1990 aumentaron en algunas áreas como en Nueva York, un 140 % los casos notificados.

Con respecto al SIDA existen aspectos que distinguen la TBC de la de los sujetos inmunocompetentes. Los CD4 y los macrófagos son la barrera que tiene el individuo para defenderse del bacilo de Koch, justamente estos son los elementos afectados por el virus del HIV, esto hace que la TBC rápidamente pueda diseminarse y aparecer a nivel extrapulmonar, lo que ocurre en el 40% de los pacientes con HIV. La PPD que es una respuesta de hipersensibilidad tardía que está en relación directa con la inmunidad celular; en los pacientes HIV tiene relación con el nivel de CD4. Si los niveles de CD4 están por debajo de 100/mm<sup>3</sup> ningún paciente tiene PPD positiva, sin embargo se ha visto que se hace positiva en el 60% de los pacientes con CD4 por encima de 100/mm<sup>3</sup>.

La presentación de la TBC varía según el grado de inmunidad celular de manera que los pacientes con CD4 menores de 200/mm<sup>3</sup> tiene enfermedad diseminada.(4) Se sabe que el 67 a 90% de los ganglios dolorosos en los que se realiza punción se puede obtener baciloscopía positiva; el 26 a 42% de los hemocultivos que se realizan con el método de centrifugación y lisis son positivos para el bacilo de Koch. Estos son los parámetros más importantes para incluir a los pacientes dentro de TBC extrapulmonar. La meningitis tuberculosa se presenta cinco veces más frecuentemente en los pacientes HIV positivos que en la población general. Los otros hallazgos frecuentes son adenitis mesentérica, abscesos hepáticos y esplénicos y afectación de la médula ósea. Creo que en el momento del diagnóstico nuestro paciente tenía TBC diseminada.

Otro problema que preocupa actualmente a la OMS es la aparición de BAAR resistente. Si bien el BAAR resistente no tiene predilección por los pacientes HIV en lugares cerrados como los hospitales y escuelas donde han ocurrido epidemias de BAAR resistente se ha visto que el 96 % de los pacientes que tenían este tipo de TBC eran HIV positivos y presentaban una mortalidad del 80%; esto se debe a que el bacilo de Koch encuentra una población altamente susceptible, al diagnóstico difícil y demora del tratamiento. Considero que nuestro paciente no tenía una enfermedad resistente sino que él abandonó el tratamiento. Esto es causa de resistencia secundaria a drogas. Otro motivo de resistencia es la malabsorción, sobre todo en los infectados con micobacterias atípicas que afectan primariamente el tubo digestivo, por lo cual se propone realizar dosaje de las drogas en la sangre para evaluar la absorción de los medicamentos. Se ha visto que cuando el paciente tiene malabsorción a la isoniacida, por ejemplo, no implica que lo tenga a las otras drogas. Pienso que este paciente recibió tratamiento incompleto para TBC por lo cual podría tenerla al momento de su óbito.

En su última internación se le realizó diagnóstico de Paracoccidioidomicosis a través de punción de lesiones cutáneas. Si bien las micosis sistémicas como la Candidiasis, Histoplasmosis y Criptococcosis han aumentado en forma muy importante su frecuencia a partir de la epidemia SIDA hay otras micosis como la Blastomicosis, Esporotricosis y la Paracoccidioidomicosis que se hallan esporádicamente en pacientes con SIDA, esto es llamativo ya que el Paracoccidioides brasiliensis es la micosis sistémica más diseminada en los países latinoamericanos. Este hongo se encuentra desde México hasta el centro de la Argentina. Se lo halla en zonas rurales y se publican 3 casos por cada 100.000 habitantes por año.(1) Se estima que en Brasil 14.000.000 de personas han tenido contacto con el P.

brasiliensis. Hay controversias sobre cual es el sitio primario de la infección. Se sabe que el pulmón es uno de ellos y también la piel. El hongo se encuentra en el suelo y necesita un clima subtropical y húmedo. Siendo la micosis más común de América Latina, llama la atención porqué hasta 1995 sólo se habían publicado 25 casos de Paracoccidioidomicosis y SIDA. Se han propuesto varias teorías:

1) El hongo tiene distribución rural, en cambio la epidemia SIDA se distribuye en ciudades. La enfermedad se produce por reinfección de pacientes que ya la habían padecido; se sabe también que gran número de pacientes de poblaciones rurales van a vivir a las ciudades.

2) Desde 1987 se usa Trimetoprima sulfametoaxasol como profilaxis para *Pneumocystis carinii* y el hongo es muy sensible a esta droga.

3) Subregistro de los casos.

Este hongo tiene características especiales: aparece con mayor frecuencia en hombres en relación 30:1, probablemente esto se deba a que el estrógeno inhibe la reproducción del hongo. Se ha visto que las mujeres que lo tienen son prepúberes o postmenopáusicas. En cambio en los pacientes con SIDA la relación es de 35: 1 de hombre a mujer. El modo de adquirir la infección puede ser endógeno o exógeno, pero el paciente siempre se presenta con una forma diseminada. El 70% de los pacientes de una serie de 27 pacientes tenía enfermedad que afectaba un órgano extrapulmonar: Pulmones 63%; Piel 48%; Ganglios 37%. La forma de presentación más frecuente es la cutánea, pero también puede ser como Síndrome febril prolongado o Poliadenopatías.

El SNC y meninges también pueden afectarse, en ese caso el examen del líquido cefalorraquídeo puede ser positivo.

En individuos inmunocompetentes el *P. brasiliensis* responde bien a sulfas, trimetoprima, ketoconazol, fluconazol y anfotericina B. En los pacientes con

SIDA es difícil asegurar que esto ocurre.

Se han utilizado esquemas de múltiples drogas y la Anfotericina B se utilizó en 11 pacientes de los cuales 6 murieron.(2) Si consideramos que nuestro paciente pudiera tener una *P. diseminada* no se llegó a dosis terapeúticas por lo tanto no se puede decir que hubo resistencia a drogas. También se ha visto que la paracoccidioidomicosis se asocia en un 5% con TBC, esta asociación puede ser previa, concomitantemente o posterior al diagnóstico de una de ellas. En esta serie de 27 pacientes, 2 de ellos tenían diagnóstico previo de TBC (3), también se ha visto que la *P. diseminada* es la que tiene mayor frecuencia de asociación con SIDA y en este caso aumenta a un 15%. Llama la atención que la zona sudeste de Brasil el 99% de los pacientes tiene *P. diseminada*. Teniendo en cuenta que no recibió un tratamiento completo para TBC y hallándose *P. brasiliensis* en la piel, probablemente podría haber tenido ambas enfermedades al momento de su muerte.

El otro aspecto importante es el *Pneumocystis carinii* que es una enfermedad que difícilmente podemos descartar totalmente, el paciente recibió profilaxis, si bien esta no fue continua. Radiológicamente no se puede hacer diferencias, no obtuvimos en el esputo *Pneumocystis*.

El Citomegalovirus es una enfermedad importante, 85 a 90 % de los pacientes con SIDA la padecen. Casi todos los pacientes que adquieren SIDA por vía sexual tienen serología positiva para citomegalovirus. El sitio de afectación más frecuente del citomegalovirus es la retina (80%), generalmente la afectación es unilateral pero puede hacerse bilateral y es índice de SIDA en un 1-2 % de los pacientes.

El segundo sitio de infección del citomegalovirus es el colon, nosotros buscamos en nuestro paciente a través de una biopsia pero sin hallazgos, lo cual no lo descarta. El pulmón puede tener neumonitis por citomegalovirus. En el

25% de una serie de 75 autopsias publicadas por el Instituto Nacional de la Salud, encontraron enfermedad bacteriana como evento final en estos pacientes.

En cuanto a las neoplasias, el Sarcoma de Kaposi y el Linfoma son los más frecuentes. Generalmente el diagnóstico de Sarcoma de Kaposi se realiza pre-mortem, hay un 31% de compromiso pulmonar y un 27% de compromiso pleural. Los Linfomas generalmente son Linfoma no Hodgkin y en estos casos el diagnóstico suele ser post-mortem.

Diagnóstico clínico:

Tuberculosis  
Paracoccidioidomicosis  
Infección por Citomegalovirus

**Buchovsky G.:** El paciente que se discute tenía las infecciones más representativas de SIDA, múltiples infecciones concomitantes: TBC, Paracoccidioidomicosis, Candidiasis, Criptosporidiosis, Sífilis, Diarrea por *E. coli*; esta es una de las características de los pacientes inmunosuprimidos por el HIV. Es muy difícil que, a pesar del tratamiento, los gérmenes oportunistas sean erradicados totalmente por lo tanto es probable que en la Anatomía Patológica se encuentren rastros de algunas de estas múltiples infecciones. Con respecto a la Paracoccidioidomicosis no hay mucha experiencia, los únicos dos casos que hay en el país fueron descritos por nosotros en este Hospital. Aparentemente habría un sinergismo entre el BAAR y el HIV que empeora la evolución natural de cada uno de ellos, es decir que los pacientes con HIV que adquieren TBC llegan más rápidamente al óbito y los pacientes con TBC que adquieren HIV evolucionan hacia una TBC activa. Esto puede comprobarse tomando pacientes con TBC y serología para HIV negativa y pacientes seropositivos, los primeros tienen en un 0,2 % TBC activa versus los segundos que en un 8 % tienen TBC activa. En conclusión la inmunosupresión provocada por el HIV lleva a la aparición

de TBC en la epidemia SIDA. También hay datos que avalan que estas son, actualmente, las más frecuentes en el mundo. Pero creo que el principal problema aquí es cuál fue la causa del deceso del paciente.

Seguramente no lo curamos de la TBC ya que sólo recibió 1 mes de tratamiento; también sabemos de la predilección del Paracoccidio por el pulmón, de manera que estas son las dos causas más probables. Pero yo no descartaría al *Pneumocystis carinii* porque la radiografía de tórax tiene imágenes de edema de pulmón cardiogénico, patrón que suele dar este germen. Además hay un dato que me llama la atención: una LDH muy elevada que suele

base al hallazgo del hongo en el examen directo y cultivo; las pruebas bioquímicas no existen. Otras pruebas pueden ser las de inoculación en cobayo que le produce una orquitis supurativa que es específica del Paracoccidio. En nuestro caso los cultivos seguidos por 30 días fueron negativos. Sin embargo el diagnóstico se establece por encontrar el hongo en el examen directo. El diagnóstico diferencial puede establecerse con el *Blastomyces dermatitidis* pero este tiene siempre menos de 15 micras de diámetro.

**Corrales J.:** Quisiera resaltar algunos aspectos :

sífilis. Creo que hubo coexistencia de TBC y Paracoccidioidomicosis desde el inicio.

Como evento final pienso que tuvo TBC, Paracoccidioidomicosis y Citomegalovirus.

**Popescu B.:** Quisiera remarcar un aspecto que es el BAL, ya que su uso dió el diagnóstico de TBC en el inicio, como el método más útil en el diagnóstico de compromiso pulmonar en el SIDA. A través de nuestra experiencia hemos visto que el tratamiento empírico no es suficiente y las mismas imágenes radiológicas pueden corresponder a distintos tipos de gérmenes. Incluso la biopsia transbronquial puede aumentar la incidencia de TBC pulmonar.

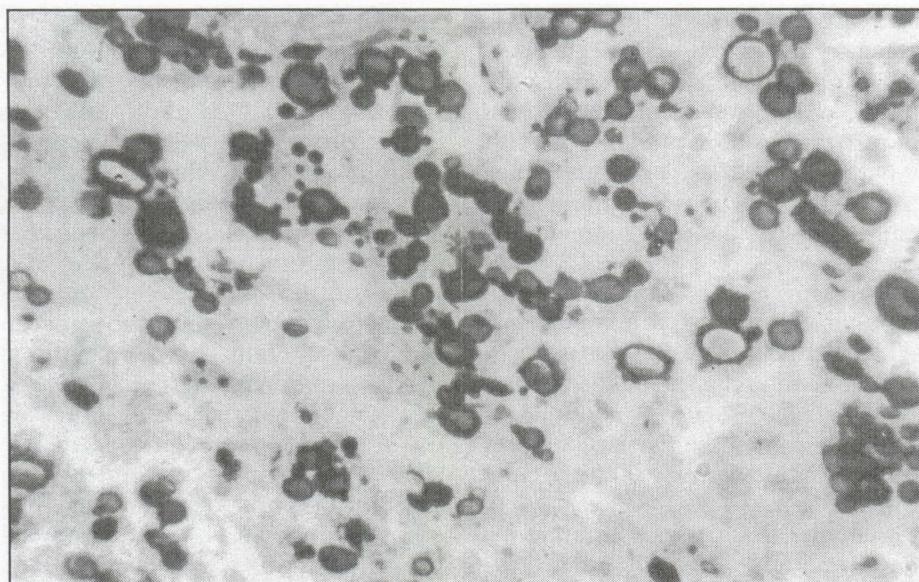
Otro aspecto es que hemos visto dos formas de TBC en pacientes con SIDA dependiendo del número de CD4, con CD4 disminuidos imágenes atípicas en la radiografía de tórax y diseminación a otros órganos; con CD4 elevados podemos ver imágenes de TBC clásica. Me pareció interesante el comentario del Dr. Buchovsky sobre la LDH elevada que sugiere la posibilidad de *P. carinii*; en ese sentido en las biopsias que hemos realizado la proteinosis alveolar es uno de los indicios indirectos de *P. carinii*.

Creo que la Anatomía Patológica nos va a demostrar coexistencia de gérmenes y tal vez la Paracoccidioidomicosis llegue a ser una enfermedad marcadora de nuestra zona.

## Discusión Anatomopatológica

**Beltrame C.:** Al realizar la necropsia a este paciente se encontró:

1) **Macroscópicamente:** los pulmones con superficie de pleura lisa, sin adherencias; al corte se podían observar diferentes áreas de condensación de color grisáceo-amarillento a negruzco correspondientes a áreas de hemorragia a predominio basal de ambos lóbulos. Hígado de 34 x 12 x 9 cm. Su



*Blastomycosis en absceso hepático teñido con impregnación argéntica observado con M.O. 600X*

estar presente en los pacientes con *Pneumocystis* y SIDA.

**Ferrero S.:** Los materiales que se remitieron al laboratorio fueron esputo, punción de nódulo subcutáneo, material de raspado de úlcera genital y del paladar.

En el esputo no se hallaron elementos levaduriformes a diferencia de las otras muestras que sí tenían abundantes elementos levaduriformes de tamaño variable pero superior a 20 a 40 micras. El diagnóstico microbiológico se hace en

Es cierto que estamos en una zona endémica de Paracoccidio y que llama la atención que tengamos solamente 2 o 3 casos. Creo que esto se explica por el uso de la trimetoprima-sulfametoxtaxol como profilaxis para el *Pneumocystis carinii* y por el subdiagnóstico. Este enfermo tenía una forma diseminada, quisiera resaltar que toda lesión cutánea en un paciente inmuno-comprometido debe ser biopsiada. Este paciente tuvo una úlcera en el pene y una VDRL de 1 díls que no fue una

perficie externa con nódulos blanquecinos de 1 cm de diámetro que al corte contenían material purulento; lo mismo en Bazo de 14 x 9 x 4 cm. Resto de los órganos macróscopicamente sin hallazgos significativos.

2) Microscópicamente: Hígado con degeneración grasa difusa con focos de necrosis, dilatación sinusoidal coexistiendo con infiltrado inflamatorio, con áreas de necrosis y tejido con hematoxilina eosina se veían elementos redondeados que podían ser micóticos. Tinciones especiales: en la zona de necrosis se observan estructuras de diferente tamaño, 20 - 30 micras, que contienen gemaciones externas en rueda

de timón : Paracoccidio brasiliensis. Bazo: depleción importante de la pulpa blanca; con arterias centrolobulillares desprovistas de infiltrado linfoideo, algunas con degeneración hialina central. Congestión de la pulpa roja. A nivel periférico el mismo proceso micótico que en el hígado.

Ganglios mediastinales y mesentéricos: se observaron estructuras micóticas rodeadas por un granuloma característico, compuesto por células epiteloides y células gigantes multinucleadas. Coloración para BAAR negativa. Pulmón : áreas en distintos estadios de organización, hemorragia alveolar. En otros cortes se ve un infiltrado espu-

moso eosinófilo que llena la luz de los alveólos, los cuales tienen tabiques engrosados. Tinciones especiales con metenamina plata permiten identificar *Pneumocystis carinii*. También se encontró en la luz alveolar inclusiones intranucleares de *Citomegalovirus*. Suprarrenales: focos de necrosis donde se identificó *Citomegalovirus*.

Diagnósticos finales : S.I.D.A.

Paracoccidioidomicosis diseminada  
Neumonía por *Pneumocystis carinii*  
Infección por *citomegalovirus*  
Hígado de sepsis  
Congestión visceral generalizada.

## Bibliografía

- 1) Bethlem N, Lemle A, Bethlem E, Wanke B. "Paracoccidioido-mycosis". Seminars in Respiratory Medicine 12(2): 81-97; 1991.
- 2) Uribe F, Zuluaga A, Leon W, Restrepo A. "Histopathology of cutaneous and mucosal lesions in human Paracoccidioidomycosis". Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 29(2): 90-96; 1987.
- 3) Goldani L, Sugar A. "Paracoccidioidomycosis and AIDS : an overview." Clinical Infectious disease 21: 11275-81; 1995.
- 4) Sunderman G, Reichmaan L. "Tuberculosis and Human Inmunodeficiency virus infection." Seminars in Respiratory Medicine 9(5): 481-513.; 1988.
- 5) Barnes P, Le H, Davidson P. "Tuberculosis en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana." Clínica Médica de Norteamérica 1435-1545; 1994.