

Histoplasmosis como causa de paniculitis en lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis: reporte de dos casos y revisión de la literatura

Histoplasmosis as a cause of panniculitis in systemic lupus erythematosus and dermatomyositis: two-case report and literature review

Cristina Posada Giraldo,¹ Juan David Romero,¹ Carlos Jaime Velásquez Franco,² Javier Darío Márquez Hernández,² María Cristina Trujillo Correa,³ Laureano Mestra Palomino⁴

RESUMEN

Palabras clave:
histoplasmosis, paniculitis, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis.

Se presentan dos casos de paniculitis infecciosa por el hongo *Histoplasma capsulatum* en dos enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico (LES) y dermatomiositis (DM). Ambos tenían actividad sistémica severa de sus patologías e inmunosupresión previa con dosis altas de esteroides. Los primeros signos fueron la fiebre y las lesiones nodulares en piel. La biopsia cutánea confirmó el diagnóstico.

Recibido:
21 de noviembre de 2011.

Aceptado:
18 de enero de 2012.

SUMMARY

Key words:
histoplasmosis, panniculitis, lupus erythematosus systemic, dermatomyositis.

Two cases of infectious panniculitis caused by the fungi *Histoplasma capsulatum* in two autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus (SLE) and dermatomyositis (DM) are presented. Both had severe systemic activity of baseline disease and were immunosuppressed with high-dose steroids. The first signs were fever and nodular skin lesions. Skin biopsy confirmed the diagnosis.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

- 1 Escuela de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
- 2 Sección Reumatología. Departamento Medicina Interna. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
- 3 Sección Dermatología. Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
- 4 Departamento Epidemiología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Este trabajo no fue soportado por alguna beca o por fondos de farmacéutica.

Correspondencia:
Carlos Jaime Velásquez F.: carjaivel@hotmail.com

Introducción

La paniculitis es una entidad clínico-patológica caracterizada por compromiso inflamatorio multifactorial del tejido celular subcutáneo, bien sea en los septos o en los lobulillos; constituye un reto por su amplio diagnóstico diferencial; entre las causas más importantes están las infecciosas y reumatológicas; dentro de las infecciosas, la etiología micótica (especialmente la histoplasmosis) cobra importancia en pacientes inmunocomprometidos; en esta población, también son relevantes diferentes bacterias (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp, *Klebsiella*, *Nocardia* spp, *Brucella*), micobacterias (*Mycobacterium chelonae*, *M fortuitum*, complejo de *M avium intracellulare*, *M marinum*, *M tuberculosis*, *M leprae*, *M ulcerans*), otros hongos (*Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Fusarium*, *Sporothrix schenckii*, *Madurella mycetomatis*, *Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea pedrosi*, *Fonsecaea compacta*, *Cladophialophoracarrionii*) y virus (citomegalovirus).¹

Las enfermedades autoinmunes y la histoplasmosis comparten varios hallazgos; tal vez el más relevante es que ambas entidades pueden tener repercusiones sistémicas en el paciente, especialmente la histoplasmosis cuando se presenta como una infección oportunista en el paciente inmunocomprometido; estas pueden pasar desapercibidas y confundirse con actividad de una enfermedad autoinmune; también pueden llegar a ser indistinguibles los compromisos: articular y cutáneo de ambas enfermedades. Este aspecto es crítico, porque la decisión de inicio de tratamiento antimicrobiano o inmunosupresor puede ser definitiva en el pronóstico de los pacientes.

Al realizar la revisión de la literatura, se encontraron alrededor de once reportes de caso de paniculitis por *Histoplasma capsulatum* (HC) en enfermedades reumatológicas; este reporte incluye dos adicionales en lupus eritematoso sistémico (LES) y en dermatomiositis (DM), y se compararán con los encontrados en la búsqueda bibliográfica en la discusión.

Objetivo

Reportar dos casos de paniculitis por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con LES y DM.

Materiales y métodos

Se realizó revisión de historias clínicas y evaluación por los grupos de Reumatología y Dermatología de la Clínica Universitaria Bolivariana y del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, Colombia. Los casos ocurrieron entre marzo de 2009 y junio de 2009. Se hizo revisión de la literatura en PubMed, en términos MeSh, de los reportes de caso.

Presentación de casos

Caso 1

Mujer de 38 años con diagnóstico de LES en 2009 (artritis, fotosensibilidad, proteinuria de 2,5 gramos en 24 horas, anti-DNA positivo, anticuerpos antinucleares positivos 1:640 patrón moteado). En tratamiento con prednisolona 1mg/kg/día y 3 gramos IV de ciclofosfamida como dosis acumulada y micofenolato mofetil 2 gramos diarios, con remisión parcial (proteinuria de 750 mg/día). Consulta en junio de 2009 por dos semanas de fiebre de 39 °C, hematoquezia, dolor abdominal y lesiones tipo placas eritematosas, induradas y dolorosas que evolucionan a nódulos en pared abdominal anterior (figura 1).

Por la presencia de dolor abdominal y sangrado digestivo, se solicita colonoscopia, la cual mostró úlceras en colon transverso y ciego; además, se documenta neutropenia febril (800 PMN/mm³). Se inicia manejo con piperacilina/tazobactam 4,5 g IV cada ocho horas, linezolid 600 mg IV cada doce horas y meropenem 500 mg IV cada seis horas, por diez días, con persistencia de la fiebre y aumento de las lesiones cutáneas. A los cinco días, la paciente presenta disnea progresiva que progresa a falla ventilatoria hipoxémica. El TAC del tórax de alta resolución evidencia micronódulos diseminados en parénquima pulmonar y derrames pleurales localizados.



Figura 1.
Placas eritematosas infiltradas
en flanco izquierdo

Se tomó una biopsia de piel que evidenció paniculitis mixta, con coloraciones especiales que mostraron estructuras micóticas compatibles con HC. Se confirmó el diagnóstico con cultivo de las lesiones de piel y colon (figura 2).

Se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal y mantenimiento con posaconazol. A las 72 horas desaparece la fiebre y a las dos semanas se controla la histoplasmosis diseminada.

Caso 2

Mujer de 42 años con diagnóstico de DM desde 2007. Recibió tratamiento con prednisolona 1

mg/kg/día, metotrexate 15 mg subcutáneos semanales por ocho semanas y 3 gramos IV de ciclofosfamida como dosis acumulada, con pobre respuesta (persistencia de las lesiones en piel y fuerza muscular proximal de 2/5). Se inicia gammaglobulina endovenosa 2 g/kg mensuales por dos dosis, con mejoría paulatina. En marzo de 2008 es hospitalizada por tres semanas de fiebre objetiva de 39 °C y lesiones nodulares eritematosas en miembros inferiores (figura 3).

Previa toma de biopsia de piel, se inicia manejo con piperacilina/tazobactam 4,5 g IV cada ocho horas por siete días y prednisolona 1 mg/kg/día, con persistencia de la fiebre y aumento en el nú-

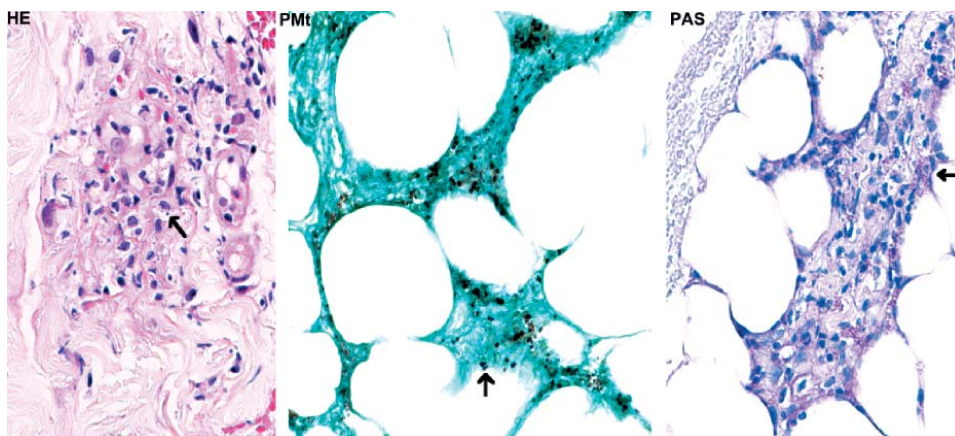


Figura 2.
Microfotografías a gran aumento con coloraciones de plata metenamina (PMt), hematoxilina/eosina (HE) y PAS en las que se reconocen formas de levadura de *Histoplasma capsulatum*, con presencia de infiltrado inflamatorio mixto en el tejido celular subcutáneo, tanto en los septos como en los lóbulos (flechas)



Figura 3.
Placas eritematosas infiltradas
con ulceración central,
localizadas en muslo derecho
y en planta izquierda

mero de lesiones cutáneas. En la histopatología se evidencia paniculitis mixta y en el estudio microbiológico se confirma presencia de HC. La paciente recibió tratamiento con anfotericina B IV, con excelente respuesta clínica: resolución rápida de la fiebre y de las lesiones cutáneas.

Discusión

Los casos de paniculitis por *Histoplasma capsulatum* reportados en la literatura son pocos;² se han descrito en poblaciones inmunocomprometidas, como en trasplantados renales,² SIDA –síndrome de inmunodeficiencia adquirida–² y deficiencia de alfa-1 antitripsina.² En uno de los reportes encuentran dos casos de histoplasmosis pulmonar diseminada con compromiso nodular parenquimatoso que indujeron paniculitis de hipersensibilidad estéril remota del sitio de infección;² contrario a este reporte, aunque una de nuestras pacientes tuvo compromiso pulmonar, el germen se logró cultivar en la piel y en la grasa subcutánea.

Los casos existentes en la literatura tienen en común con el presente reporte la administración de dosis moderadas o altas de esteroides.

Los reportes de paniculitis por histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo son aún más escasos; existen dos pacientes con

artritis reumatoide que recibieron terapia biológica con infliximab³ y etanercept.⁴ Con respecto al caso relacionado con el uso de infliximab, el paciente se presentó con placas eritematosas en hipocondrio y flanco derechos, con posterior extensión a flanco y axila izquierdas; en relación con el paciente usuario de etanercept, presentó lesiones eritematosas nodulares en fosa antecubital izquierda y en cara medial plantar del pie izquierdo; hubo miositis focal del vasto lateral izquierdo. Dada la severa inmunosupresión asociada con este tipo de medicamentos, debe considerarse la presencia de infecciones oportunistas, especialmente en el contexto de manifestaciones y complicaciones inusuales, aunque sean plausibles otras etiologías alternativas.

Dentro de las manifestaciones cutáneas de la DM está descrita la paniculitis, hasta en el 6,8%.⁵ Huston et al.⁶ describen tres casos de paniculitis por *Histoplasma capsulatum* en DM. Al igual que uno de nuestros casos, la paniculitis fue la manifestación clínica predominante y los hallazgos cardinales de histoplasmosis diseminada (úlceras orales, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia) estaban ausentes. La presentación cutánea se interpretó como empeoramiento de la enfermedad de base y esto condujo a retraso en el diagnóstico y al inicio de la terapia antifúngica.

Ceccato et al.⁷ reportan el caso de una mujer de 62 años con DM y lesiones tipo placa eritematosas en brazo y muslo derechos, ausencia de manifestaciones sistémicas y tratamiento con dosis moderadas de esteroides, hallazgos similares a los de nuestra paciente; la única diferencia era la presencia de un factor de riesgo adicional claro para el desarrollo de esta infección: manipulación de cerdos.

Con respecto a LES, existen reportes de histoplasmosis diseminada^{8,9} y en diferentes órganos (laringe, ovario y cerebro); sin embargo, hasta donde se sabe, no hay documentados casos de paniculitis por histoplasmosis en este grupo.

Price et al.¹⁰ presentaron el caso de una mujer de 49 años con LES con edema en la cara lateral del muslo izquierdo y úlceras nasales. Había recibido previamente azatioprina y ciclofosfamida; posteriormente la lesión se ulceró, pese al manejo tópico y a antibioticoterapia. En la biopsia de piel se aisló *Histoplasma capsulatum*, sin evidencia histopatológica de paniculitis.

Navarro et al.¹¹ reportan histoplasmosis diseminada con presencia de papulonódulos y fiebre en una mujer lúpica de 56 años. Las lesiones evolucionaron a vesículas con necrosis central y un

halo indurado eritematoso. La biopsia reveló una masa granulomatosa de células linfocitoides y epitelioides sin paniculitis. Los cultivos fueron positivos para *Histoplasma capsulatum*.

La siguiente tabla pretende establecer aspectos importantes en el diagnóstico diferencial entre las paniculitis infecciosas y las asociadas a enfermedades autoinmunes.

Conclusiones

Aunque la paniculitis puede ser una manifestación de enfermedades del tejido conectivo, la histoplasmosis debe considerarse dentro de las posibilidades etiológicas en pacientes que han recibido dosis altas de esteroides, varios inmunosupresores y que presentan fiebre. El estudio histopatológico y microbiológico precoz de las lesiones es crucial para el inicio temprano de tratamiento antimicótico. Es importante mencionar que las manifestaciones sistémicas de la histoplasmosis diseminada con fiebre y síntomas constitucionales generales bien podrían confundirse con actividad de la enfermedad o con una respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la condición de base, lo que dificulta aún más el diagnóstico.

Referencias

1. Delgado-Jiménez Y, Fraga J, García-Díez A. Infective Panniculitis. *Dermatol Clin* 2008;26(4):471-480.
2. Abildgaard WH Jr, Hargrove RH, Kalivas J. Histoplasma panniculitis. *Arch Dermatol* 1985;121:914-916.
3. Sawalha AH, Lutz BD, Chaudhary NA, Kern W, Harley JB, Greenfield RA. Panniculitis: A presenting manifestation of disseminated histoplasmosis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2003;9:259-262.
4. Bourré-Tessier J, Fortin C, Belisle A, Desmarais E, Choquette D, Senécal JL. Disseminated *Histoplasma capsulatum* infection presenting with panniculitis and focal myositis in rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Scand J Rheumatol* 2009;38:311-316.
5. Santmyire-Rosenbergera B, Dugana EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:714-722.
6. Huston JW, McNabb PC, Frias JP. Histoplasma panniculitis in dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 1997;3:353-357.
7. Ceccato F, Gongora V, Zunino A, Roverano S, Paira S. Unusual manifestation of histoplasmosis in connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 2007;26:1717-1719.
8. Sieving RR, Kauffman CA, Watanakunakorn C. Deep fungal infection in systemic lupus erythematosus - three cases reported, literature reviewed. *J Rheumatol* 1975;2:61-72.
9. Watson JI, Mandl MA, Rose B. Disseminated histoplasmosis occurring in association with systemic lupus erythematosus. *Can Med Assoc J* 1968;99:958-962.
10. Price DA, Ong EL. Cutaneous histoplasmosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lancet Infect Dis* 2003;3:296.
11. Navarro EE, Tupasi TE, Verardo VM, Romero RC, Tuazon CU. Disseminated histoplasmosis with unusual cutaneous lesions in a patient from the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:141-145.