

A PROPÓSITO DE UN CASO...

SANTIAGO CASTEJÓN HERNÁNDEZ

CONSORCI HOSPITALARI DE VIC



CONSORCI
HOSPITALARI
DE VIC
30è aniversari 1987-2017



ANTECEDENTES PERSONALES

- Hombre, 46 años, originario de Ghana (en España desde hace 18 meses)
- Relaciones sexuales de riesgo hace 7 años con mujer VIH+
- No hábitos tóxicos ni patologías destacables

Motivo de consulta

- Marcada astenia y debilidad, fiebre y tos sin expectoración desde hace 1 semana
- Anorexia + pérdida 9-10 kg de peso



EXPLORACIÓN FÍSICA (URGENCIAS)

Constantes y estado general

- TA 92/57 mmHg, FC 70 lpm, T^a axilar 36.6°C, Sat O₂ (Fio₂ 21%): 100%
- Caquexia

Neurológica

- Consciente y orientado. No focalidad neurológica ni signos meníngeos

Respiratoria

- Murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares, FR 20x'.

Cardiovascular

- Tonos rítmicos no soplos y roces, pulsos periféricos presentes y simétricos. No signos de TVP

Abdomen

- Hepatoesplenomegalia y adenopatía inguinal. Resto sin alteraciones



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (URGENCIAS)

Radiografía de tórax

- No se observan condensaciones ni cardiomegalia.

ECG

- RS a 90x' sin alteraciones en la repolarización.

Analítica sanguínea

- Hemograma: Hb 11 g/dL, Hto 32%, **55000 plaquetas, 800 leucocitos (521 neutrófilos, 186 linfocitos)**
- Coagulación: **TP 68%, INR 1.30**
- Bioquímica: **Urea 140, Creatinina 3.68, FG 19, Bilirubina 4.8, AST 418, ALT 138, GGT 130, FA 198, PCR 59.2**





EVOLUCIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica sanguínea

- Hemograma: **Hb 6.9 g/dl, 40.000 plaquetas, 4.600 leucocitos/mm³**
- Coagulación: **TP 45%, INR 1.75, Dímero D 83.000 ng/ml** (VN: 0-300)
- Bioquímica: **Creatinina 5.5 mg/dl, FGR 11 mL/min, Triglicéridos 717 mg/dl, Bilirrubina 23.7 mg/dl (esterificada 23.5 mg/dl), AST 9004 UI/L, ALT 5698 UI/L, GGT 454 UI/L, FA 1220 UI/L, LDH 17800 UI/L, PCR 167mg/l, Procalcitonina 69.9 (VN: 0.05-0.5)**
- Estudio de Anemia: **Ferritina 21.059 ug/l** (VN: 15-250), Transferrina: 76 mg/dl (VN: 200-400), C saturación de transferrina: 91ug/dl (VN: 250-450), I saturación de transferrina: 141% (VN: 20-55). Coombs directo: negativo



EVOLUCIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Sospecha VIH

- **Serologías**
 - VHB + (94.100.000 copias)
- **WB-VIH y ELISA-VIH positivos**
- **Carga viral:** 15.200 copias

Subpoblaciones linfocitarias

- **CD4+: 0.01 $\times 10^3$ /ul**
- **CD8: 0.14 $\times 10^3$ /ul**
- **Ratio T4/T8: 0.05.**

Empeora Fx Renal y Hepática

- **Eco abdominal**
 - Nefropatía médica y esplenomegalia
- **TC toraco-abdominal**
 - Anasarca, derrame pleural bilateral y edema pulmonar

Persiste fiebre

- **Hemocultivos**
 - Negativos
- **Cultivos micobacterias**
 - Negativo
- **Urocultivo**
 - Negativo



EVOLUCIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicita una
prueba
diagnóstica
???

Persiste fiebre

- **Hemocultivos**
 - Negativos
- **Cultivos micobacterias**
 - Negativo
- **Urocultivo**
 - Negativo





EVOLUCIÓN



- Inicio TARGA
- UCI + hemodiálisis + IOT con VM





**TO BE
CONTINUED...**



RESUMEN...

- Cuadro con clínica progresiva y fulminante → respuesta inflamatoria extrema
- Fiebre, esplenomegalia, pancitopenia y elevación de ferritina y triglicéridos
- VIH+



SÍNDROME
HEMOFAGOCÍTICO??



SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO (SH)

Table 2. Diagnostic criteria for HLH

The diagnosis of HLH can be established if either 1 listed below is fulfilled

1. A molecular diagnosis consistent with HLH

2. Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 out of the 8 criteria below)

A. Initial diagnostic criteria (to be evaluated in all patients with HLH)

- Fever
- Splenomegaly
- Cytopenias (affecting ≥ 2 lineages in the peripheral blood): Hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L), Platelets $< 100 \times 10^9/L$, Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$
- Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia: Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (ie, ≥ 265 mg/dL), Fibrinogen ≥ 1.5 g/L
- Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes
- No evidence of malignancy

B. New diagnostic criteria

- Low or absent NK cell activity (according to local laboratory reference)
- Ferritin ≥ 500 mg/L

Abbreviations: HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; NK, natural killer.



SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO (SH)

Table 2. Diagnostic criteria for HLH

The diagnosis of HLH can be established if either 1 listed below is fulfilled

1. A molecular diagnosis consistent with HLH

2. Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 out of the 8 criteria below)

A. Initial diagnostic criteria (to be evaluated in all patients with HLH)

- **Fever**
- Splenomegaly
- **Cytopenias (affecting ≥ 2 lineages in the peripheral blood): Hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L), Platelets $< 100 \times 10^9/L$, Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$**
- **Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia: Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (ie, ≥ 265 mg/dL), Fibrinogen ≥ 1.5 g/L**
- **Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes**
- **No evidence of malignancy**

B. New diagnostic criteria

- Low or absent NK cell activity (according to local laboratory reference)
- **Ferritin ≥ 500 mg/L**

Abbreviations: HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; NK, natural killer.



ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA

Biopsia MO

Infiltrados células en macrófagos y granulocitos

**PCR
ampliación
ITS1 e ITS2**

Positiva para *Histoplasma capsulatum var duboisii*

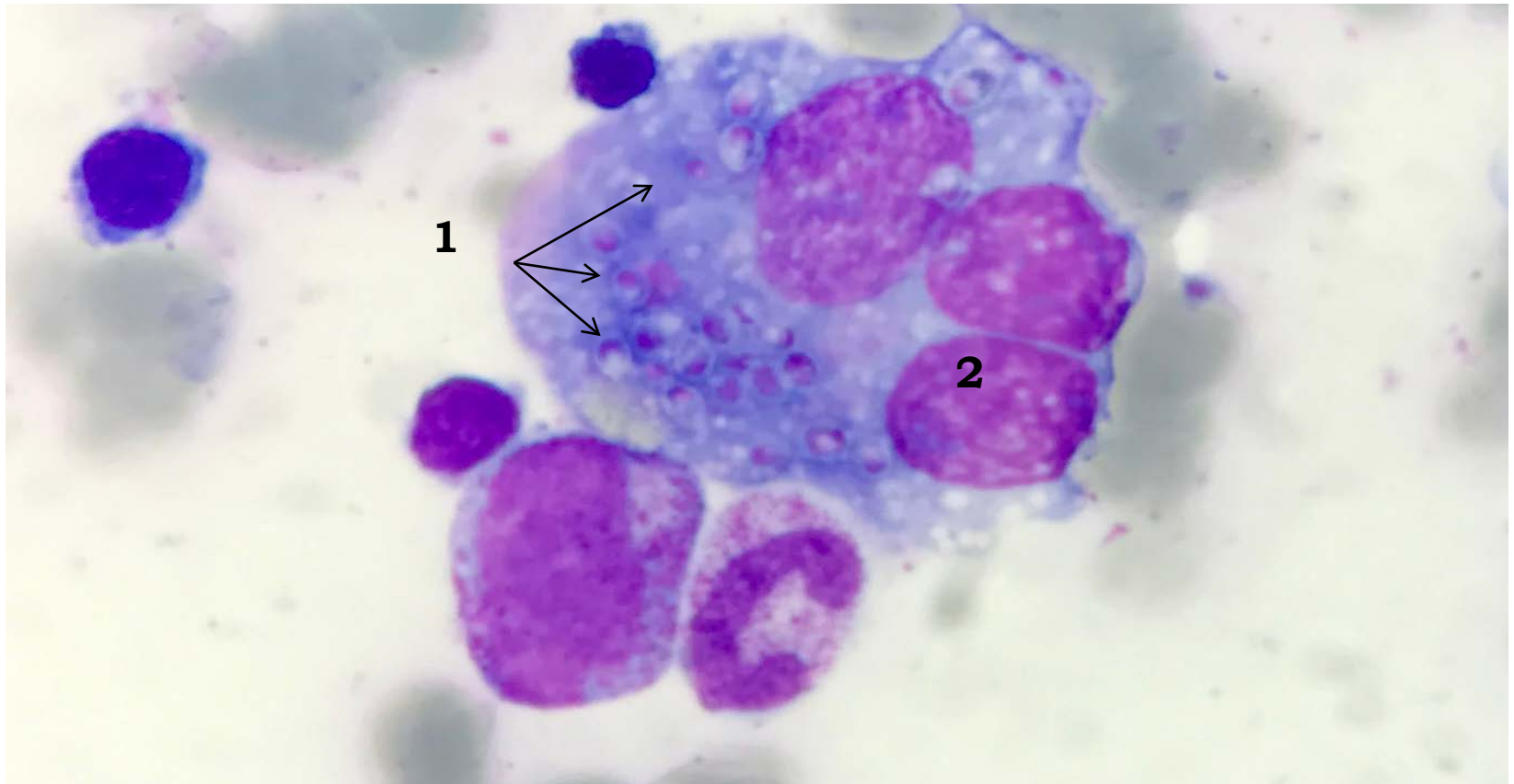
Cultivo MO

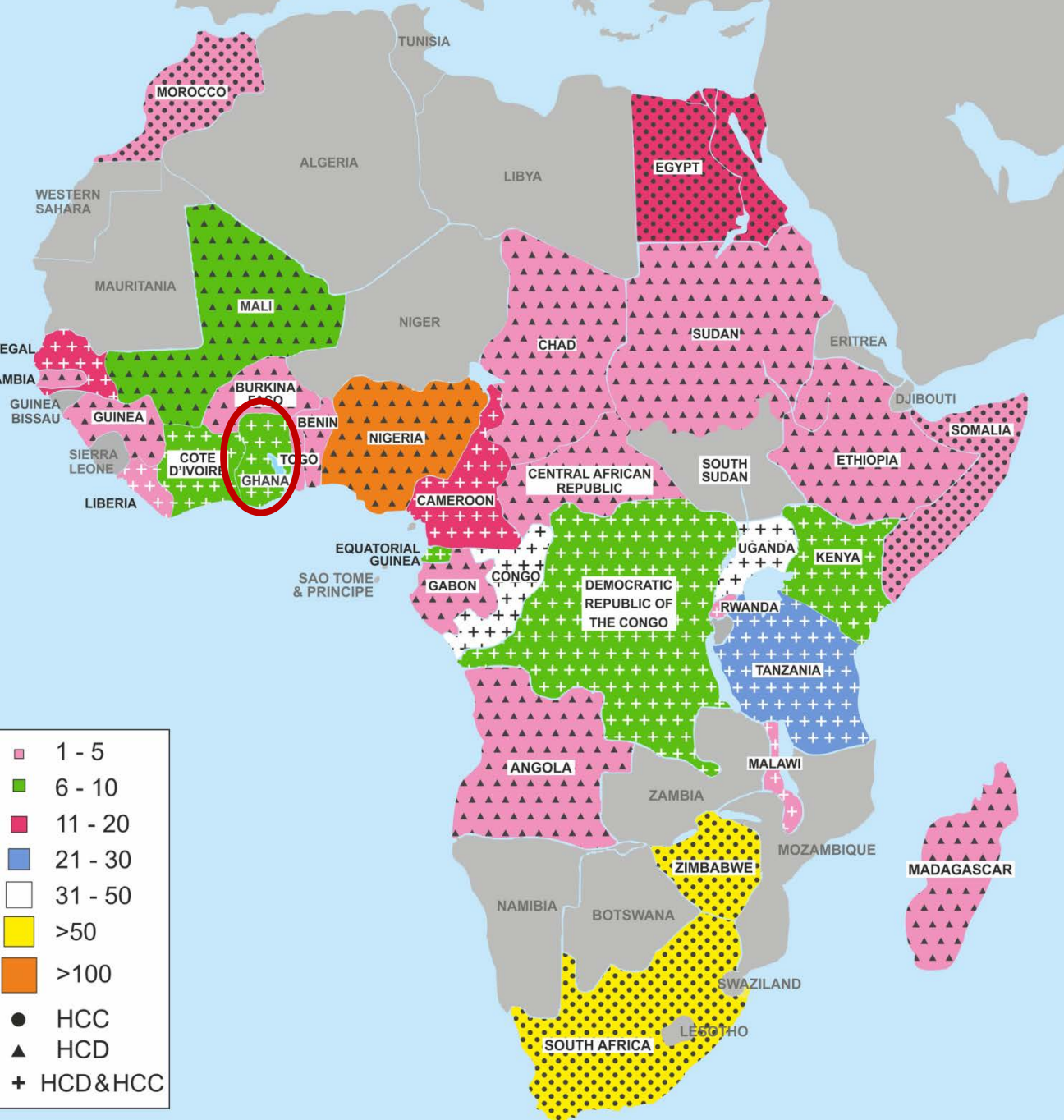
Histoplasma capsulatum var duboisii

INICIO TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B (4 MG/KG/DÍA)



ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA





H. CAPSULATU M VAR. DUBOISII

Distribución geográfica



H. CAPSULATUM EN ÁFRICA

Table 1. Distribution of histoplasmosis in Africa.

Country	Total number of cases	<i>H. capsulatum</i> var. <i>dubosii</i>	<i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	HIV positive	HIV negative
		W/A			
Nigeria	124	124	-	4	124
Ivory Coast	10	7	3	4	6
Ghana	12	4	8	11	1
Senegal	12	9	3	4	8
Mali	8	8	-	-	8
Liberia	2	1	1	2	-
Gambia	1	1	-	1	=
Togo	2	2	-	2	-
Guinea	2	2	-	-	2
Burkina Faso	3	3	-	-	3
Republic of Benin*	3	1	1	-	3

Oladele RO, Ayanlowo OO, Richardson MD, Denning DW (2018) Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease?. PLOS Neglected Tropical Diseases 12(1): e0006046.



DIAGNÓSTICO FINAL

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

SECUNDARIO A HISTOPLASMOSIS

DISEMINADA EN PACIENTE VIH+



SH E HISTOPLASMOSIS

- SH → respuesta inflamatoria extrema por disfunción NK → activación macrófagos
- Incidencia: 1,2 casos/millón de habitantes/año
- Histoplasmosis diseminada → infección oportunista poco frecuente en VIH+
 - + frecuente: *Histoplasma capsulatum* (var. *Capsulatum* = América y *Duboisii* = África)
 - Micosis importada en VIH+ más freq en España → 19 casos de 2000-2010 → **Sólo 1 caso por var. *duboisii***



CONCLUSIONES

- Sospechar si fiebre, *rash*, <50 CD4, pancitopenia, ↑ ferritina y triglicéridos y esplenomegalia
 - Cultivos específicos para hongos + frotis/biopsia MO
 - Iniciar tratamiento antifúngico → anfotericina B o azoles
 - Alta mortalidad

Untanu RV, Akbar S, Graziano S, Vajpayee N. Histoplasmosis-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in an Adult Patient : A Case Report and Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016:5.

Subedee A, Van Sickels N. Hemophagocytic Syndrome in the Setting of AIDS and Disseminated Histoplasmosis: Case Report and a Review of Literature. J Int Assoc Provid. AIDS Care. 2015;14(5):391-7.

- VIH no controlado → factor importante para desarrollar SH
 - Inicio temprano TARGA → puede provocar SH por IRIS
 - Introducirlos cuando se resuelva la fase aguda

Townsend JL, Shanbhag S, Hancock J, Bowman K, Nijhawan AE. Histoplasmosis Induced Hemophagocytic Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. Open Forum Infect Dis. 2015 May 15;2(2):ofv055-ofv055.





MUCHAS GRACIAS

Santiago Castejón Hernández
Consorci Hospitalari de Vic