

# Micosis oportunistas invasivas en el sida. Un estudio de 211 autopsias

Ernesto Arteaga Hernández <sup>1</sup>, Virginia Capó de Paz <sup>1</sup>, María Luisa Pérez Fernández-Terán <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" y <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Docente "Miguel Enríquez".

## Resumen

Las micosis oportunistas son una causa importante de morbimortalidad entre los pacientes con inmunosupresión severa provocada por el VIH. Presentamos un estudio de 211 autopsias consecutivas de pacientes con infección VIH/sida realizadas por nuestro servicio en un periodo de 10 años, observando una frecuencia de micosis invasivas del 44,1%. La infección por *Pneumocystis carinii* fue la más frecuentemente encontrada (32%) con un predominio de afección pulmonar. La candidiasis le sigue en orden de frecuencia con 31,1%, predominando las manifestaciones bucofaríngeas. La criptococosis cerebromeningea o sistémica resultó un trastorno grave y común (29%). La histoplasmosis diseminada ocurrió en un 9,6% y en tres casos (3,2%) se diagnosticó aspergilosis pulmonar como hallazgo postmortem en lesiones cavitarias. En nuestra serie no han sido identificadas otras micosis menos comunes asociadas a la infección por VIH.

## Palabras clave

Micosis, Sida, Autopsias, Cuba

## Opportunistic invasive mycoses in AIDS. An autopsy study of 211 cases

## Summary

The opportunistic mycoses are an important cause of morbidity-mortality among patients with severe immunosuppression provoked by HIV. We present a study of 211 serial autopsies of patients with HIV/AIDS infection carried out by our service in a period of 10 years, observing frequency of invasive mycoses of the 44.1%. *Pneumocystis carinii* infection was the most frequent (32%) with a prevalence of lung affection. Candidiasis follows it in order of frequency with 31.1%, predominantly the oropharyngeal manifestation. Systemic or cerebrospinal cryptococcosis were serious and common disorder (29%). Disseminated histoplasmosis occurred in 9.6% and in three cases (3.2%) pulmonary aspergillosis was diagnosed as a postmortem discovery in cavity lesions. In our series, other less common HIV-associated were not identified.

## Key words

Mycoses, AIDS, Autopsy, Cuba

La epidemia del sida en Cuba comenzó en el año 1986 con la descripción de los primeros casos y la primera defunción por esta causa. Según los informes de Departamento de Control Epidemiológico Nacional, ubicado en el sanatorio de Santiago de las Vegas, hasta el momento se han confirmado 1.371 seropositivos al VIH, con una población estimada de 11.123.854 representando una tasa de 123,24 por millón de habitantes, de los cuales 520 han presentado sida y de ellos 359 han fallecido.

En la Ciudad de la Habana, lugar donde se concentra la mayor parte de la población infectada, desde el inicio de la epidemia se procedió a realizar la autopsia en la mayoría de los fallecidos logrando hasta diciembre de 1995 un total de 211 que representan un 58,7% del total de fallecidos seropositivos al VIH. Numerosos trabajos

avalan el extraordinario valor de la autopsia desde el punto de vista educativo, investigativo así como en el control de la calidad de los servicios médicos [1].

La autopsia ha sido un instrumento de gran ayuda en el reconocimiento del sida como entidad, en la comprensión de su fisiopatología y el conocimiento de la frecuencia y extensión de las diversas enfermedades oportunistas asociadas.

La característica principal de este síndrome es un deterioro progresivo de la inmunidad celular que conlleva a una disfunción del sistema linfocito-macrófago. Unido a esto el frecuente empleo de cateterismo venoso profundo y la neutropenia asociada a la fase avanzada de la enfermedad hacen que ciertas micosis se presenten con una alta frecuencia, gravedad y persistencia. En general su diagnóstico antemortem es difícil por presentar cuadros clínicos inespecíficos, inusuales y la superposición de otros procesos oportunistas. Esto exige un alto índice de sospecha clínica y una estrecha colaboración entre los diferentes laboratorios de diagnóstico.

En este trabajo nos proponemos presentar nuestra experiencia en el diagnóstico anatomopatológico postmortem de las micosis invasivas observadas en los fallecidos cubanos infectados por el VIH.

## Dirección para correspondencia:

Dr. Ernesto Arteaga Hernández,  
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri",  
P.O. Box 601, Marianao 13, Ciudad de la Habana, Cuba  
Fax: 537 215957/ 537 336051

Aceptado para publicación el 9 de septiembre de 1997

## MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron los expedientes clínicos y los protocolos de autopsias de 211 fallecidos cubanos seropositivos al VIH, en un período de 10 años que incluye desde enero de 1986 hasta diciembre de 1995.

Las autopsias fueron realizadas en los servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales Docentes "Luis Díaz Soto" y "Miguel Enríquez" y el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" ubicados en la Ciudad de la Habana. El protocolo de autopsias en todos los casos constó de un exhaustivo estudio macroscópico e histopatológico de todos los órganos incluyendo el encéfalo. Las muestras seleccionadas fueron fijadas en formol y sometidas al procesamiento histológico convencional de inclusión en parafina, cortes y tinción con hematoxilina-eosina. En los casos con sospecha de infección por hongos se emplearon coloraciones específicas como los métodos de plata metenamina de Grocotts (PMG) y del ácido periódico de Schiff. El diagnóstico en este estudio se basó en las características morfológicas y tintoriales del microorganismo, así como el tipo de reacción tisular en cada micosis.

## RESULTADOS

De las 211 autopsias analizadas en este estudio, en 93 casos fue realizado el diagnóstico anatomopatológico de micosis, correspondiendo a un 44,1% de la muestra. En la figura 1 se observan los tipos de micosis observadas en relación al total de infecciones fúngicas.

La infección por *Pneumocystis carinii* ocupa el primer lugar con 30 casos (32%) afectando principalmente los pulmones con un cuadro característico de neumonía alveolar (Figura 2) relacionado directa o indirectamente con la causa de muerte por insuficiencia respiratoria. Solo un caso presentó una enfermedad sistémica afectando diversos órganos además del aparato respiratorio.

En nuestro estudio, la candidiasis tiene el segundo lugar en frecuencia con un 31.1% de las micosis, siendo

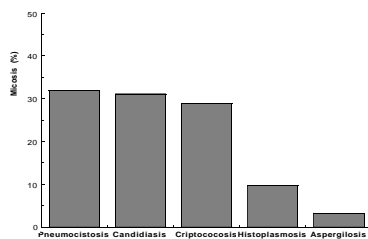


Figura 1. Micosis oportunistas asociadas al sida en Cuba, distribución en 211 autopsias realizadas entre 1986 y 1995.

su forma de presentación la invasión del tracto digestivo superior con inflamación crónica de la mucosa buco-esofágica, relacionada también con la leucoplasia pilosa de la lengua. Solo un caso presentó una forma diseminada con afección neurológica (candidoma), cardíaca y renal [2] quedando directamente relacionada con la muerte del paciente por hipertensión endocraneana.

En nuestra casuística observamos la criptococosis en 27 casos (29%) de los cuales 12 presentaron la forma cerebromeningea con signos de hipertensión endocraneana.

Sus características anatomopatológicas principales consistieron en inflamación crónica de las leptomeninges con exudados gelatinosos y abundantes células levaduriformes. La respuesta inflamatoria de las meninges fue escasa (Figura 3) con excepción de un caso que mostró una meningitis granulomatosa con células gigantes multi-

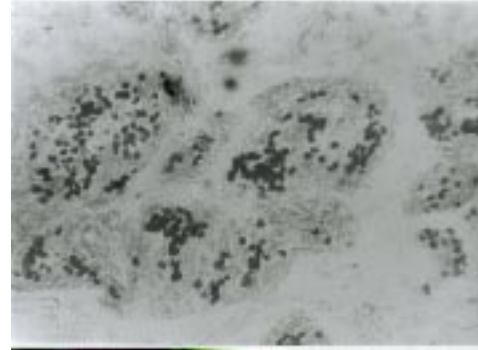


Figura 2. Corte histológico de pulmón donde se demuestra los quistes de *Pneumocystis carinii* en el exudado alveolar. PMG x 400.

nucleadas. Doce casos mostraron una superinfección diseminada con afección del sistema nervioso central (SNC) y otros órganos donde se destacan los ganglios linfáticos, pulmones, hígado, bazo y médula ósea. En cinco casos observamos infección sistémica sin compromiso del SNC.

La histoplasmosis se presentó en siete casos (9,6%) como una enfermedad granulomatosa crónica sistémica comprometiendo pulmones y órganos del sistema reticuloendotelial. La afección cutánea estuvo presente en tres casos lo que consideramos de especial importancia por ser una vía accesible para su diagnóstico a través de la biopsia de piel.

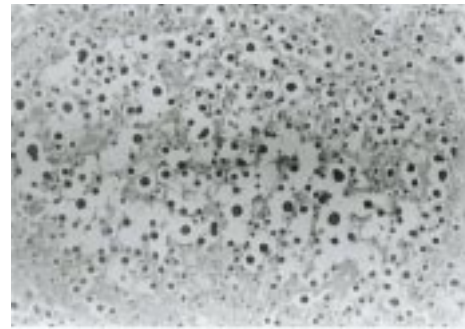


Figura 3. Criptococosis diseminada. Abundantes células levaduriformes PAS positivas y escasa respuesta inflamatoria. x 400.

La aspergilosis fue observada en tres casos con sida en fase avanzada como un proceso pulmonar cavitado clínica y radiológicamente sugestivo de tuberculosis pulmonar. El diagnóstico no fue sospechado antemortem y en los tres casos significó un compromiso directo para la vida del paciente. Las lesiones pulmonares consistieron en cavidades limitadas por tejido de granulación fibroproliferativo con calcificaciones, tabicados, con material necrótico en su interior en el cual histológicamente se observó el hongo filamentososo con hifas ramificadas que permiten la identificación presuntiva de *Aspergillus* sp

## DISCUSIÓN

Los métodos histopatológicos según Binford y Dooley no pueden suplantar la micología en la determinación de especies, pero con el empleo de tinciones especiales y la experiencia ganada con las micosis, un histopatólogo puede usualmente hacer un diagnóstico exacto de una enfermedad micótica y frecuentemente colocar el hongo en su género correcto [3].

Los avances técnicos en el campo de la biología molecular y el inmunodiagnóstico prometen un futuro alentador en la micología. Por otro lado, un incremento de las enfermedades y procesos causantes de inmunosupresión, especialmente la dramática epidemia mundial de sida, han provocado un aumento de las enfermedades oportunistas, entre las que se destacan las micosis aportando una larga lista de microorganismos patógenos inusuales emergentes [4,5].

Considerando estos aspectos preliminares es nuestro propósito en este trabajo destacar el valor actual de la autopsia y los estudios histopatológicos en las micosis oportunistas invasivas en pacientes con sida sobreponiéndonos al conocido riesgo biológico que implica su ejecución.

Nuestro estudio indica una alta prevalencia de enfermedades causadas por hongos detectadas postmortem, estando su mayor parte relacionada directa o indirectamente con la muerte del paciente. Esta prevalencia puede estar relacionada con el deterioro inmune de la fase avanzada de la infección por VIH, lo que explicaría la gravedad y frecuente presentación de formas diseminadas.

Los géneros encontrados en nuestro trabajo corresponden a aquellos reportados con mayor frecuencia asociados al sida [6].

La inclusión en nuestro trabajo de *P. carinii* dentro de los agentes de micosis oportunistas está basada en recientes estudios de genética molecular que ubican a este microorganismo en el reino de los Hongos [7]. Ha sido señalado como una de las complicaciones pulmonares más importantes del sida desde su descripción inicial y debido a la superposición de diversos agentes patógenos concomitantes su identificación clínica continúa siendo un problema diagnóstico.

La incidencia de candidiasis en nuestra casuística basada en los hallazgos necrópsicos, aunque alta, no refleja en su real magnitud la frecuencia de esta micosis en la población infectada por el VIH, la cual es comparable con

los reportes internacionales que indican que la gran mayoría de estos pacientes (90-95%) pueden desarrollar lesiones clínicas durante el progreso de la enfermedad [6]. Sin embargo, nos indica en que medida puede persistir a pesar de su tratamiento y mostrar invasión de los tejidos contribuyendo al desenlace fatal de la enfermedad.

La criptococosis tuvo una alta frecuencia en nuestras autopsias en relación con otras micosis y es de las más importantes como causa de mortalidad. Se reconoce que la meningitis por criptococos ocurre en 5-10% de los pacientes infectados por el VIH y la mortalidad reportada asciende a un 22% [8]. En nuestro trabajo se evidencia la afinidad de este agente por el SNC y es frecuente la diseminación hematogena a otros órganos. La abundancia de microorganismos en relación con la escasa respuesta tisular indica una superinfección en fase de inmunosupresión avanzada. El diagnóstico se estableció antemortem en la mayoría de los casos, pero puede ser tardío a causa de su presentación incidiosa y su asociación con otras afecciones como la encefalitis por VIH, neurotoxoplasmosis y linfoma cerebral primario.

En 1982 se comunicaron los primeros casos de histoplasmosis en el sida, desde entonces cientos de casos han sido reportados en Estados Unidos de América, Europa, África y el Caribe, especialmente en zonas endémicas [6]. En nuestro estudio tiene una frecuencia relativamente alta y en correspondencia con la literatura la infección fue diseminada con compromiso difuso y fulminante del sistema reticuloendotelial.

La aspergilosis aunque infrecuente se presentó en tres casos como enfermedad pulmonar invasiva cavitada con compromiso vascular lo cual indica que debe ser sospechada en estos casos, sobre todo en estadio avanzado de inmunosupresión y neutropenia.

Otras micosis oportunistas emergentes no han sido encontradas en nuestras autopsias quizás por no existir el microorganismo en nuestro medio, pero el perfeccionamiento de las técnicas de estudios microbiológicos postmortem en colaboración con el laboratorio de micología podría en un futuro cercano descubrir nuevos agentes.

## Bibliografía

1. Wilkes MS, *et al.* Value of necropsy in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1988, 9: 85-88.
2. Millán Marcelo JC *et al.* Absceso cerebral por *Candida* sp. que simula neurotoxoplasmosis en el curso del SIDA. *Rev Cubana Med Trop* 1993, 45: 215-216.
3. Binford CH, Dooley JR. Disease caused by fungi and actinomycetes. In: Binford CH Connor DH. (Eds.) *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases*. Volume II. Washington DC, Armes Forces Institute for Pathology, 1976.
4. Gradon JD. Emergence of unusual opportunistic pathogens in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 134-157.
5. Torres-Rodríguez JM. Nuevos hongos oportunistas emergentes. *Rev Iberoam Micol* 1996, 13: 30-38.
6. Dupont B, *et al.* Fungal infection in AIDS. *J Med Vet Micol.* 1992; 30: 19-28.
7. Stringer JR. *Pneumocystis carinii*. A fungus or a protozoan? *Rev Iberoam Micol.* 1993; 10: 63-64.
8. Leenders AC, *et al.* Cryptococcal meningitis in HIV infected patients. *AIDS* 1994; 8: 1741-1743.