

MICOSIS SISTÉMICAS EN PACIENTES CON VIH

Julián Andrés Hoyos P. Md, Msc.

Médico, Internista, Infectólogo.

Universidad Tecnológica de Pereira

Universidad Pontificia Bolivariana

Gran contribución de los hongos a las infecciones oportunistas en pacientes con VIH.

Pneumocystis jirovecii

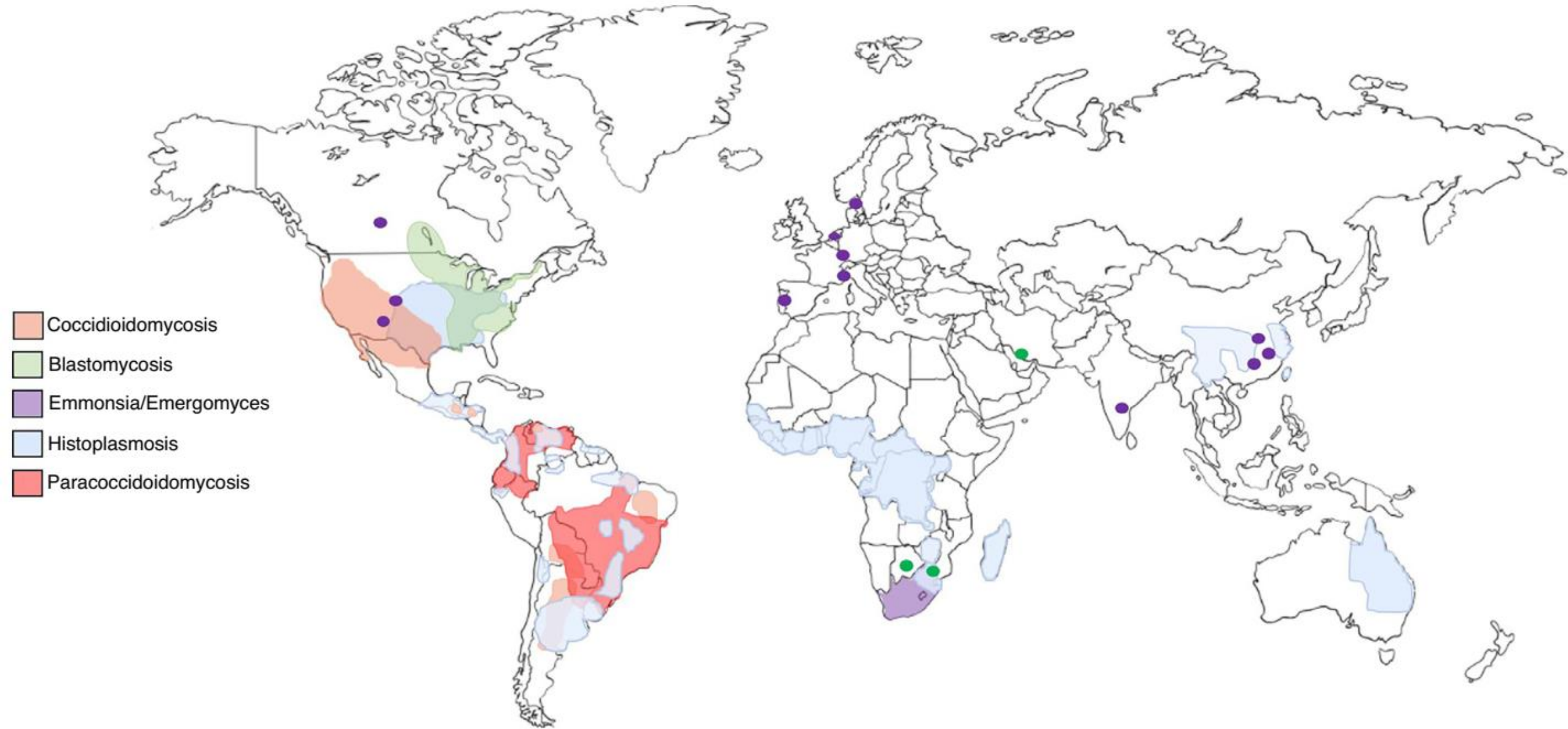
Cryptococcus neoformans

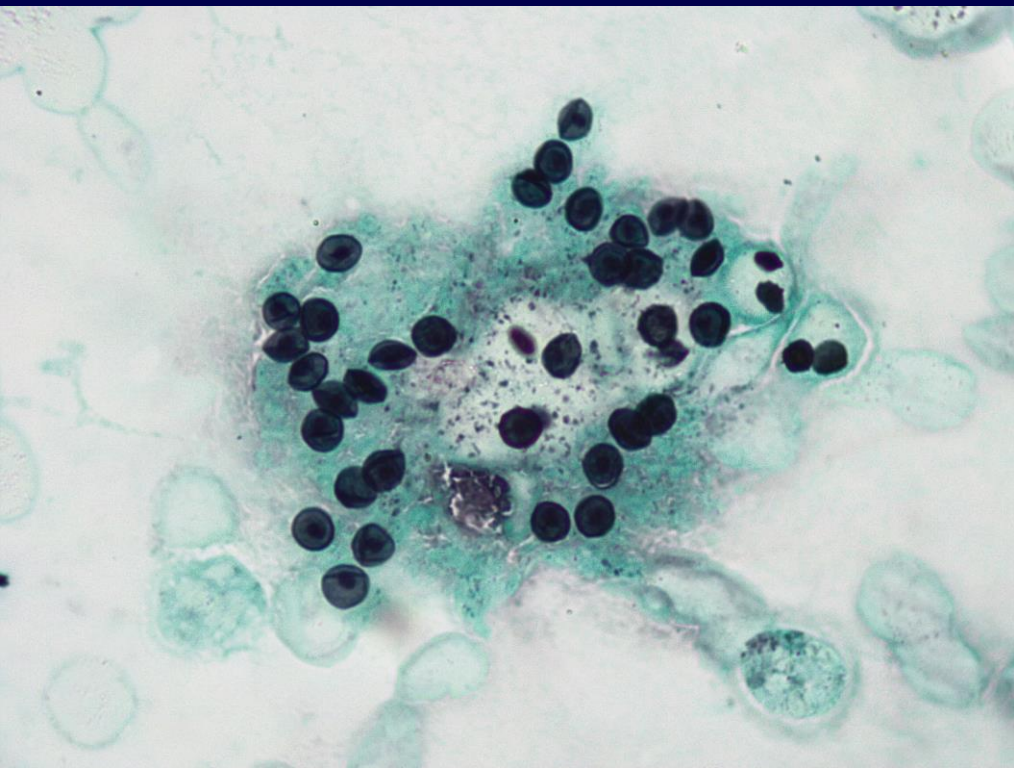
Histoplasma capsulatum

Talaromyces marneffe

Coccidioides spp.

Emmonsia spp.





Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis

- Taxonomía del género:
 - División: *Ascomycota*
 - Clase: *Pneumocystidomycetes*
 - Orden: *Pneumocystidales*
 - Familia: *Pneumocystidaceae*
- Especies y Hospedadores:
 - *P. jirovecii*: Humanos.
 - *P. carinii*: Ratas.
 - *P. wakefieldae*: Ratas.
 - *P. murina*: Ratón.
 - *P. oryctolagi*: Conejo.
- Considerado protozoo hasta 1988
- Descrito como patógeno humano en 1942
- Primera IO definitoria de Sida por CDC
- Microorganismo en transición taxonómica.
- Actualmente considerado como un hongo ascomiceto.
- Reservorio ambiental desconocido

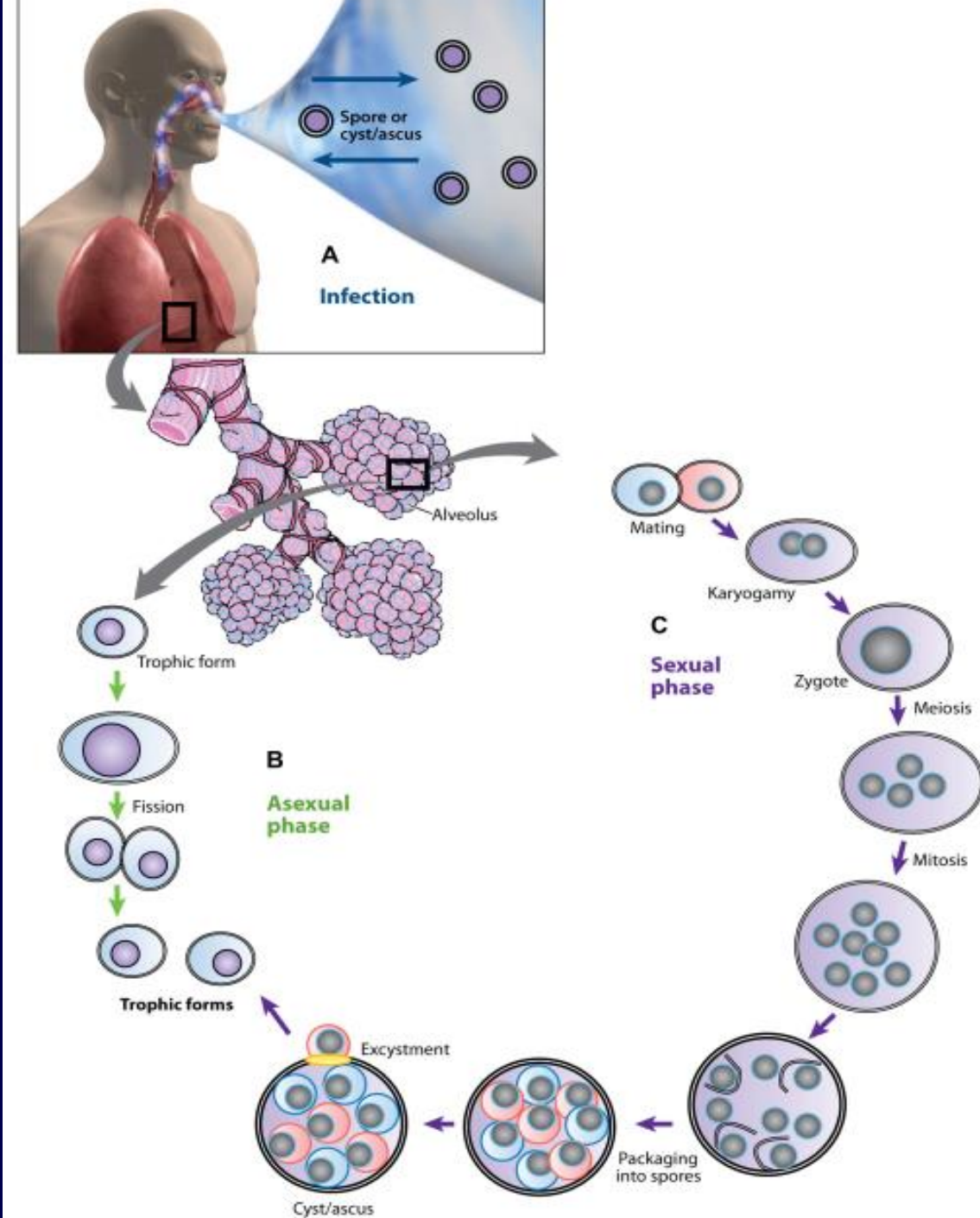
Pneumocystis

- Único hábitat conocido:
Alveolo Pulmonar.

- Presencia silente el pulmón, limitada por:
 - Linfocitos CD4
 - Interferón gamma.
 - Macrófagos alveolares

- Hongo **cosmopolita**

- DNA detectado en medios naturales: agua, aire, suelos.
- No se conoce ninguna forma de vida libre.
- No se conoce la forma infectiva: ¿**Quiste?**
- Afecta todas las edades, no predilección de sexo.
- Individuos con alguna afectación inmune.



***Pneumocystis*. Patogenia.**

- Consenso: vía de adquisición de enfermedad: **Aérea.**

• **Infección endógena:**

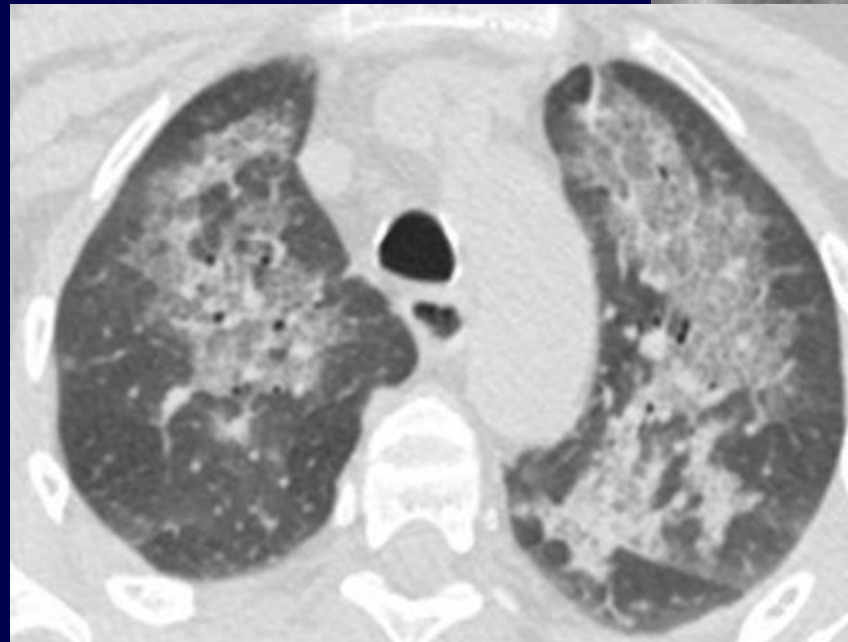
- Estado de portador sano (Infección latente)
- Infección desencadenada por inmunosupresión.
- Evidencias:
 - Presencia de Ac en la infancia (1-2 años)
 - Detección de *P. jirovecii* en autopsias de inmunocompetentes sin clínica.

• **Infección exógena:**

- Se adquiere y se desarrolla dependiendo de:
 - Inóculo adquirido
 - Estado inmunológico del individuo
- Evidencias:
 - Transmisión individuo-individuo.
 - Experimentos en ratas
 - Infecciones nosocomiales
 - Desaparición de Ac de la infancia

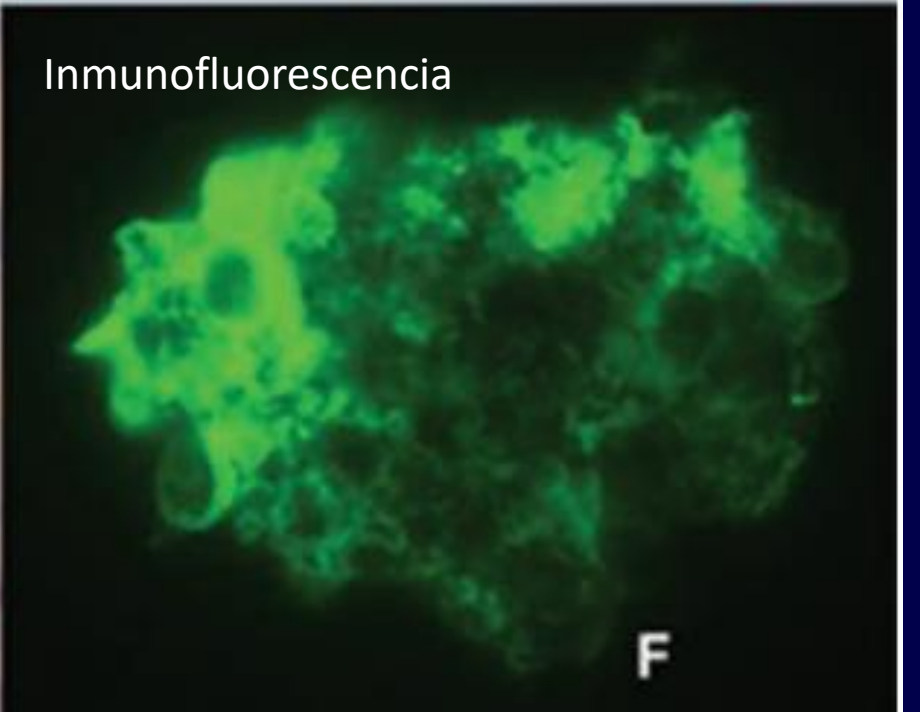
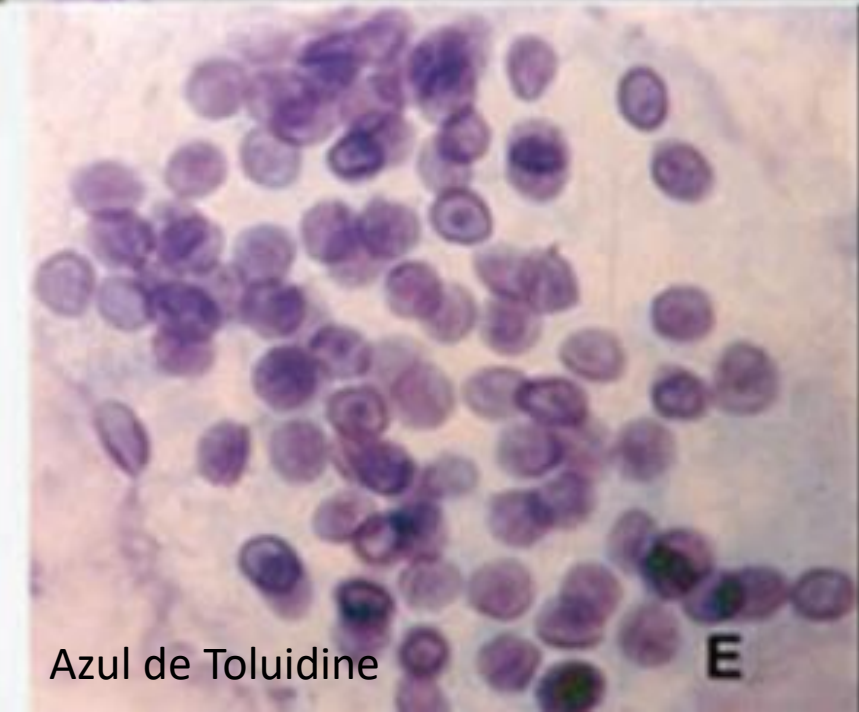
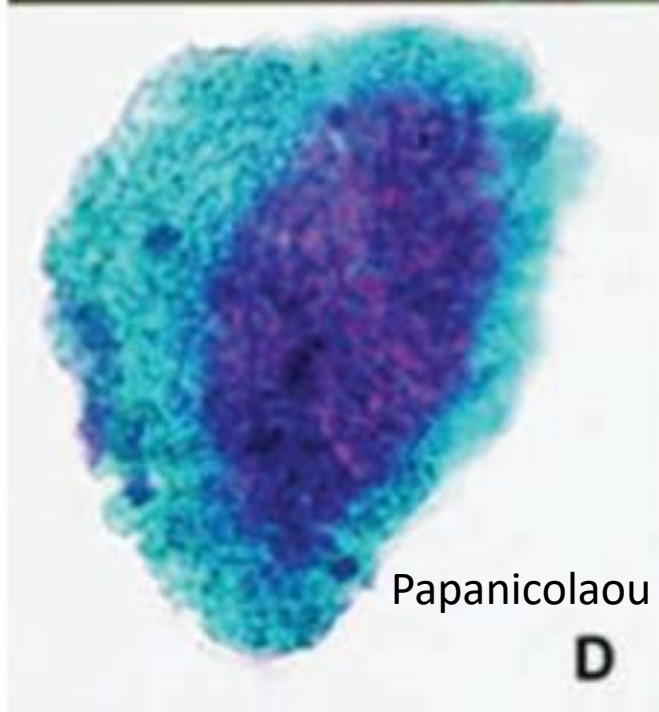
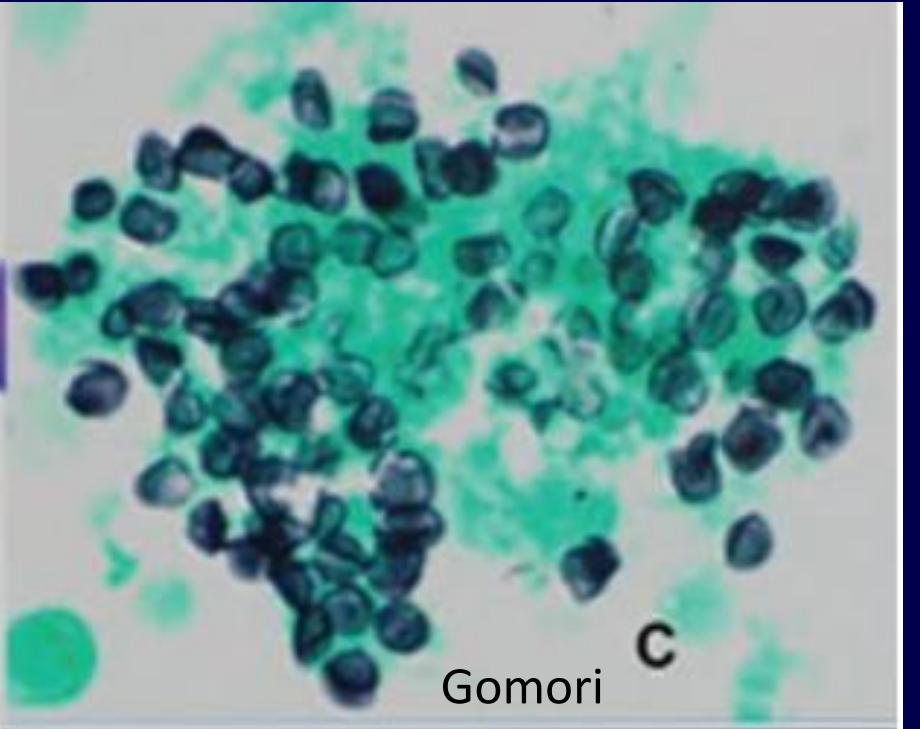
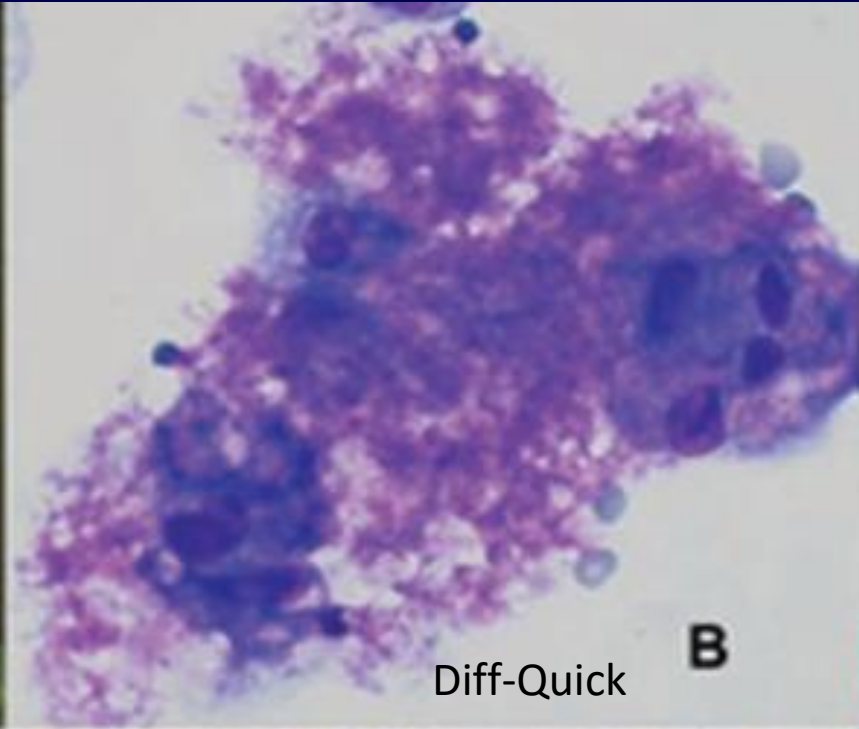
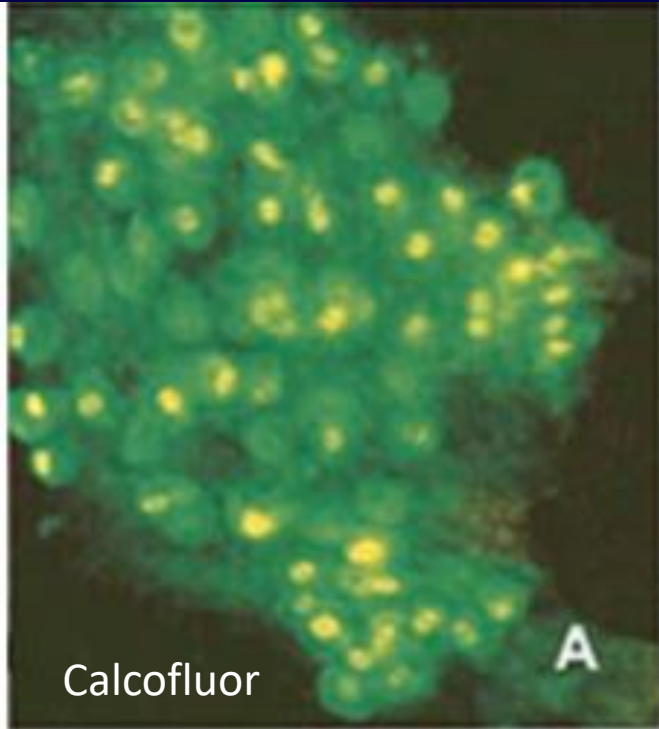
Pneumocystis.

- Considerarla en diagnóstico diferencial de:
 - Fiebre, disnea e hipoxemia y tos.
 - Rx de T:
 - Opacidades en vidrio esmerilado difusas o en parches.
 - Predominio de lóbulos superiores, perihiliar o central
 - Quistes de paredes delgadas.



Estudios de laboratorio

- Se encuentra linfocitopenia: peor pronóstico
- LDH>500mg/dl
 - Pacientes con VIH
 - Sensibilidad: 100%
 - Especificidad: 47%
 - Pacientes sin VIH
 - Sensibilidad: 63%
 - Especificidad: 43%



- Rendimiento de tinciones convencionales superado por microscopia de inmunofluorescencia usando Ac monoclonales anti *P. jirovecii*.
 - Blanco de IF: quistes.
 - Se requiere estudios combinados con IF + tinciones o IF que detecte ambas formas (Quistes y trofozoitos)
 - Merifluor *Pneumocystis* kit.
 - Uso de IF o en su defecto PM, azul toluidina, blanco calcofluor (quistes) + Giemsa (trofozoitos)
- Enfoque microscopia
 - Realizar tamización con un test de IF altamente sensible y confirmar por un método específico.
- Se debe considerar también el tipo de espécimen en estudio
 - Esputo inducido: S: 55.5% y E: 98,6%
 - Esputo inducido: test de IF S: 67,1% vs tinciones convencionales: 43,1%

Sensitivity Specificity PPV NPV

CW: Calcofluor white
 MF: Merifluor *Pneumocystis*
 DQ: Diff-Quik
 PCIF: *P. carinii* IF kit

GMS: Grocott-Gomori methenamine silver
 CB: Calcofluor blue
 MoF: Monofluo™ *Pneumocystis jirovecii*

CW	73.8%	99.6%	98.0%	93.4%
MF	90.8%	94.7%	81.9%	97.5%
DQ	48.4%	99.6%	96.9%	88.0%
GMS	76.9%	99.2%	96.2%	94.2%
CB	74.3%	99.6%	92.9%	98.0%
MoF	60.0%	99.3%	87.5%	96.9%
Giemsa	34.6%	100%	100%	95.1%
GMS	50%	100%	100%	96.5%
Giemsa	50%	100%	100%	96.5%
MoF	93.1%	100%	100%	95.5%
DQ	87.9%	97.6%	98.1%	85.4%
GMS	89.7%	95.2%	96.3%	87.0%
PCIF	94.8%	88.1%	91.7%	92.5%

(1-3) Beta D-Glucano

Parameter	Study		
	Karageorgopoulos (47)	Onishi (48)	Li (49)
Cases/Total (n/N)	357/2080	286/2331	433/2195
Sensitivity (%)	94.8	95.5	90.8
Specificity (%)	86.3	84.3	78.1
PPV (%)	54.3	46.0	50.5
NPV (%)	99.0	99.3	97.2

- Alta sensibilidad permite **excluir** PJP si es negativo.
- Un solo test positivo no se considera diagnóstico.
- Sensibilidad menor en no VIH
 - S VIH: 92%
 - S no-VIH: 85%

Detección de ácidos nucleicos

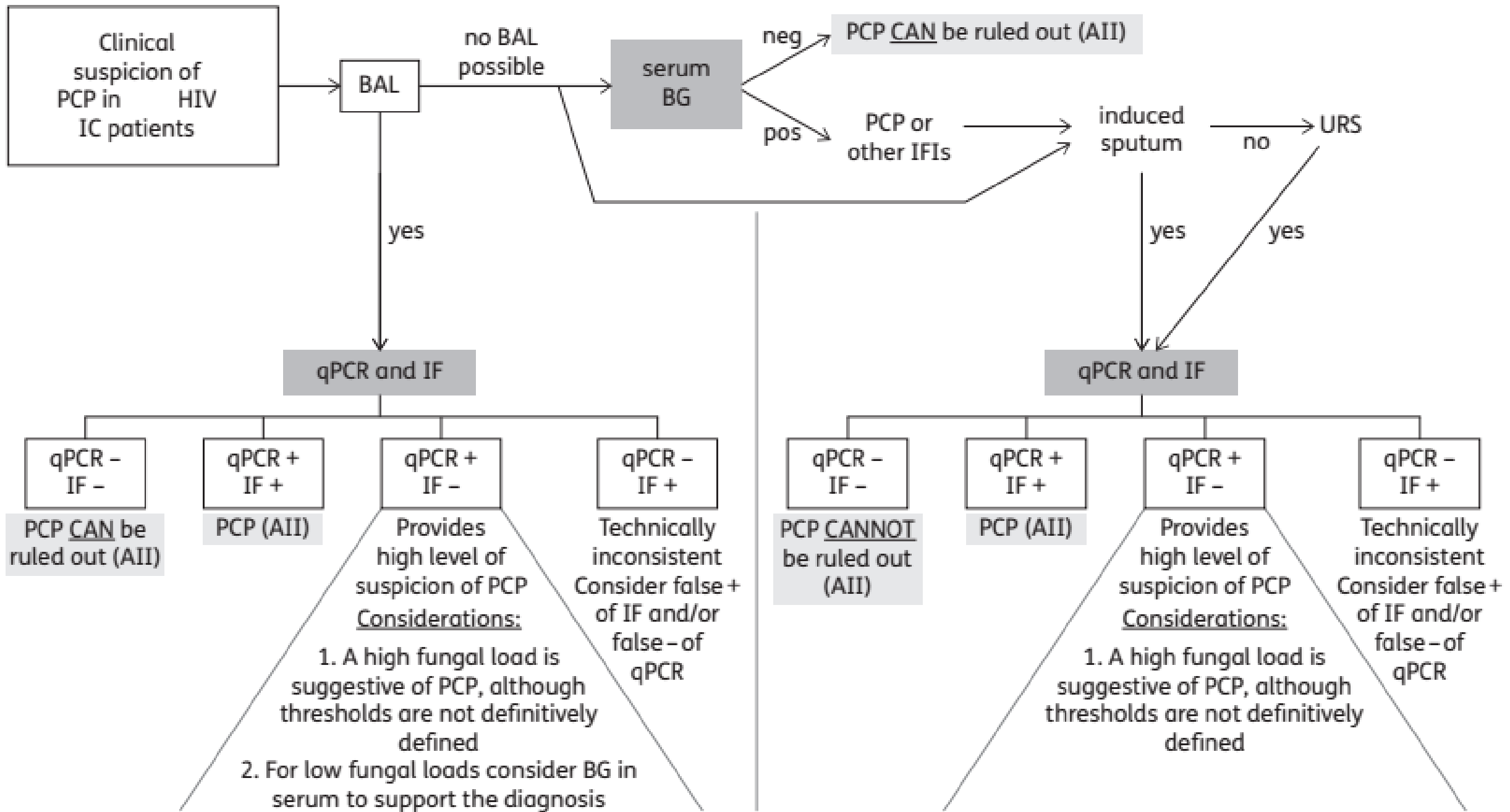
- PCR estándar o anidada ha incrementado la sensibilidad
- Puede detectar colonización por lo cual se requiere en conjunto con manifestaciones clínicas de PJP
- Blancos de las PCR
 - Subunidad ribosomal grande del rRNA mitocondrial
 - Regiones separadoras intertranscritas (ITS)
 - Familia de genes de la glucoproteína mayor de superficie.
- Rendimiento en cohortes VIH y no-VIH es similar
- **BAL**: S: 100% y E: 87% - **Esputo inducido**: S: 97% y E: 93%
- **Lavado orofaríngeo**: S: 76% E: 93%

**Gradiente
oral-alveolar**

- Las PCR convencional han sido reemplazadas por PCR-TR cuantitativa.
 - Mayor especificidad
 - Permite determinar colonización e infección determinando la carga fúngica basados en el **umbral de ciclo** de PCR.
 - Dependiendo de la técnica y si es VIH o no-VIH hay umbrales de ciclo en 27, 32 y 35.

Rendimiento de PCR en varios estudios.

Parameter	Study		
	Summah (57) ^a	Fan (58)	Lu (59)
Cases/Total (n/N)	506/2330	606/1793	416/2505
Sensitivity (%)	97	98	99
Specificity (%)	94	91	90
PPV (%)	82	85	66
NPV (%)	99	99	>99



Tratamiento	1ª línea:	Alternativas:
	TMP/SMX x 21 días. Esteroides: PO ₂ <70 mm Hg o PAO ₂ - PaO ₂ ≥35 mm Hg	Leve/moderado: Dapsona + TMP Clindamicina + Primaquina. Moderado/Severo: Clindamicina + Primaquina.
Profilaxis Primaria.	Indicación. CD4 < 200 o % < 14%	¿Cuándo suspender? CD4 >200 por > 3 meses COHERE study (1): Potencialmente suspender en CD4 100 a 200 si CV indetectable por > 3-6 meses.
	TMP/SMX	Dapsona + pirimetamina. Pentamidina, atovaquona. Clindamicina + Primaquina*.
Profilaxis Secundaria	Indicación.	¿Cuándo suspender?
	Al terminar el tratamiento.	CD4 >200 por > 3 meses COHERE study (2): Potencialmente suspender en CD4 100 a 200 si CV indetectable por > 3-6 meses.

Cryptococcus

El género *Cryptococcus*:

- Hongo basidiomiceto
- Unas 100 especies en el género (pocas patógenas)
- Presentación fundamental como levadura redondeada
- Productoras de enzimas (relacionadas con patogenicidad):
 - Ureasa
 - DNAsa extracelular
 - Lacasas (relacionadas con la degradación de la lignina)
- Vida libre en vegetales y sustratos con alta concentración de nitrógeno (heces de aves, detritus vegetales).

Criptococos patógenos:

- Capacidad para crecer y reproducirse a temperaturas $> 37^{\circ}\text{C}$
- Productores de cápsula polisacárida
- Síntesis de melanina
 - (relacionada con la producción de lacasas)
- Supervivencia a la fagocitosis
- Mecanismos para atravesar la BHE
- Diferencias interespecíficas: epidemiología, ecología, virulencia, clínica

TABLE 1 Recently proposed new names for *C. neoformans* and *C. gattii* species complexes^a

Current name	Molecular type(s)	Proposed name
<i>C. neoformans</i> species complex (<i>C. n. sensu lato</i>)	VNI/VNII/VNB (AFLP1, AFLP1A, AFLP1B,VNB)	<i>C. neoformans sensu stricto (C.n. s.s.)</i>
	VNIV (AFLP2)	<i>C. deneoformans</i>
	VNIII (AFLP3)	<i>C. neoformans</i> × <i>C. deneoformans</i> hybrid
<i>C. gattii</i> species complex (<i>C. g. sensu lato</i>)	VGI (AFLP4)	<i>C. gattii sensu stricto (C.g. s.s.)</i>
	VGII (AFLP6)	<i>C. deuterogattii</i>
	VGIII (AFLP5)	<i>C. bacillisporus</i>
	VGIV (AFLP7)	<i>C. tetragattii</i>
	VGIV/VGIIIc (AFLP10)	<i>C. decagattii</i>
DB hybrid	AFLP8	<i>C. deneoformans</i> × <i>C. gattii</i> hybrid
AB hybrid	AFLP9	<i>C. neoformans</i> × <i>C. gattii</i> hybrid
AB hybrid	AFLP11	<i>C. neoformans</i> × <i>C. deuterogattii</i> hybrid

Patogenia.

Especies oportunistas:

C. neoformans s.l.

C. bacillisporus; C. tetragattii; C. decagattii

C. neoformans s.s.

99% criptococosis: Inmunocomprometidos.

Meningitis criptocócica

Especies patógenas primarias:

C. gattii s.s.

C. deuterogattii

Baja incidencia. Brotes epidémicos. Alta virulencia huésped inmunocompetente

Especies “no patógenas” descritas en criptococosis:

Naganishia albida (C. albidus)

Papiliotrema laurentii (C. laurentii)

Fosfolipasas y hemolisinas

Oportunistas

Muy baja incidencia

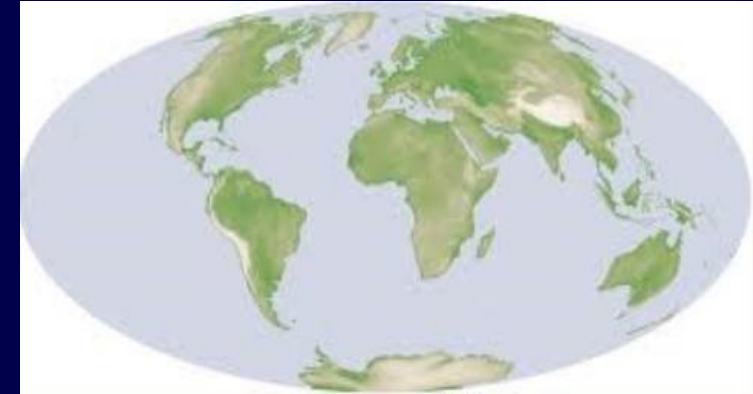
Ecología de especies patógenas - Epidemiología de la enfermedad

ENTORNOS RELACIONADOS CON AVES

Excrementos de *Columba livia*

C. neoformans s.l.

(*C. deneoformans* minoritario)



cosmopolita

**Criptococosis meníngea:
COSMOPOLITA**

ENTORNOS RELACIONADOS CON VEGETALES

- *Eucalyptus camaldulensis*

1er nicho ecológico descrito de

C. gattii s.s.

- Cientos de especies arbóreas albergan

C. gattii s.l.

C. neoformans s.l.

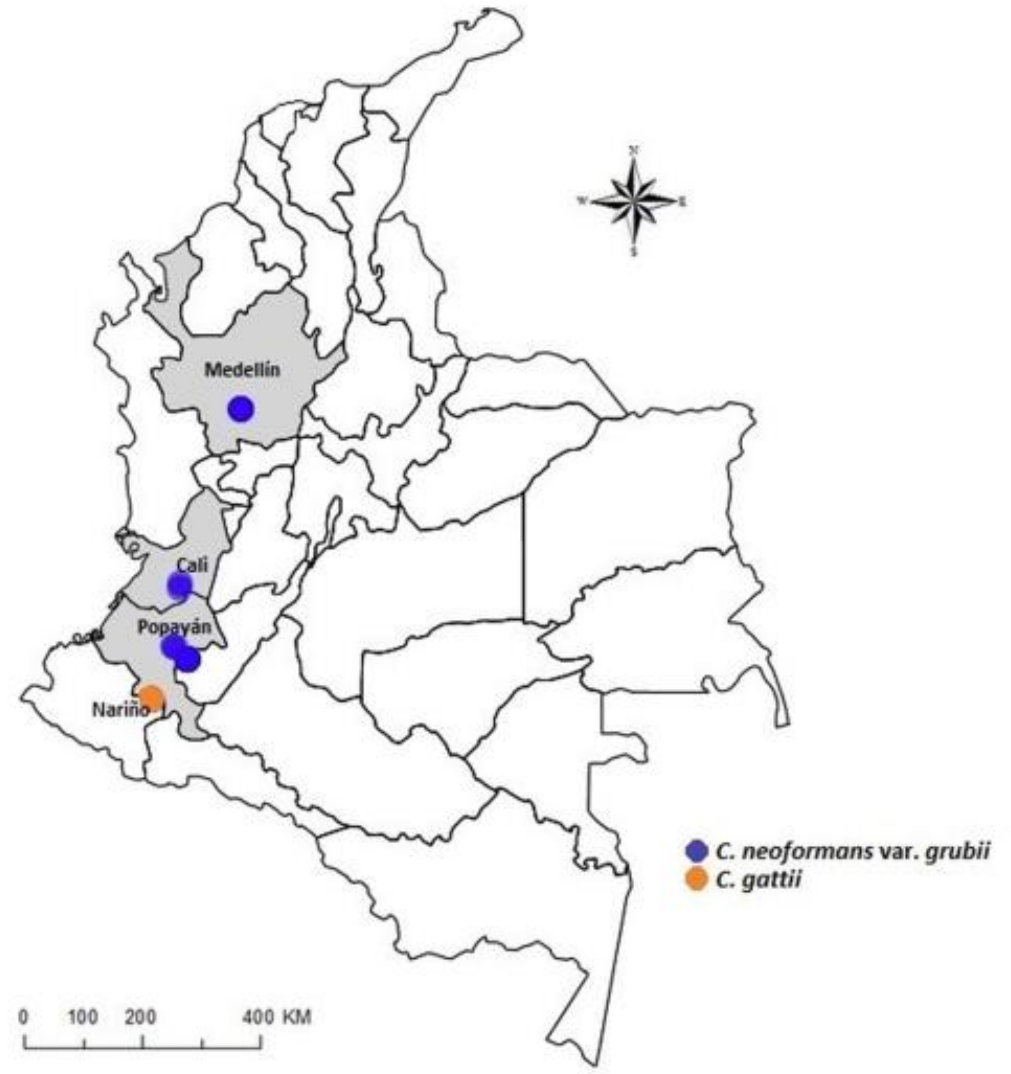
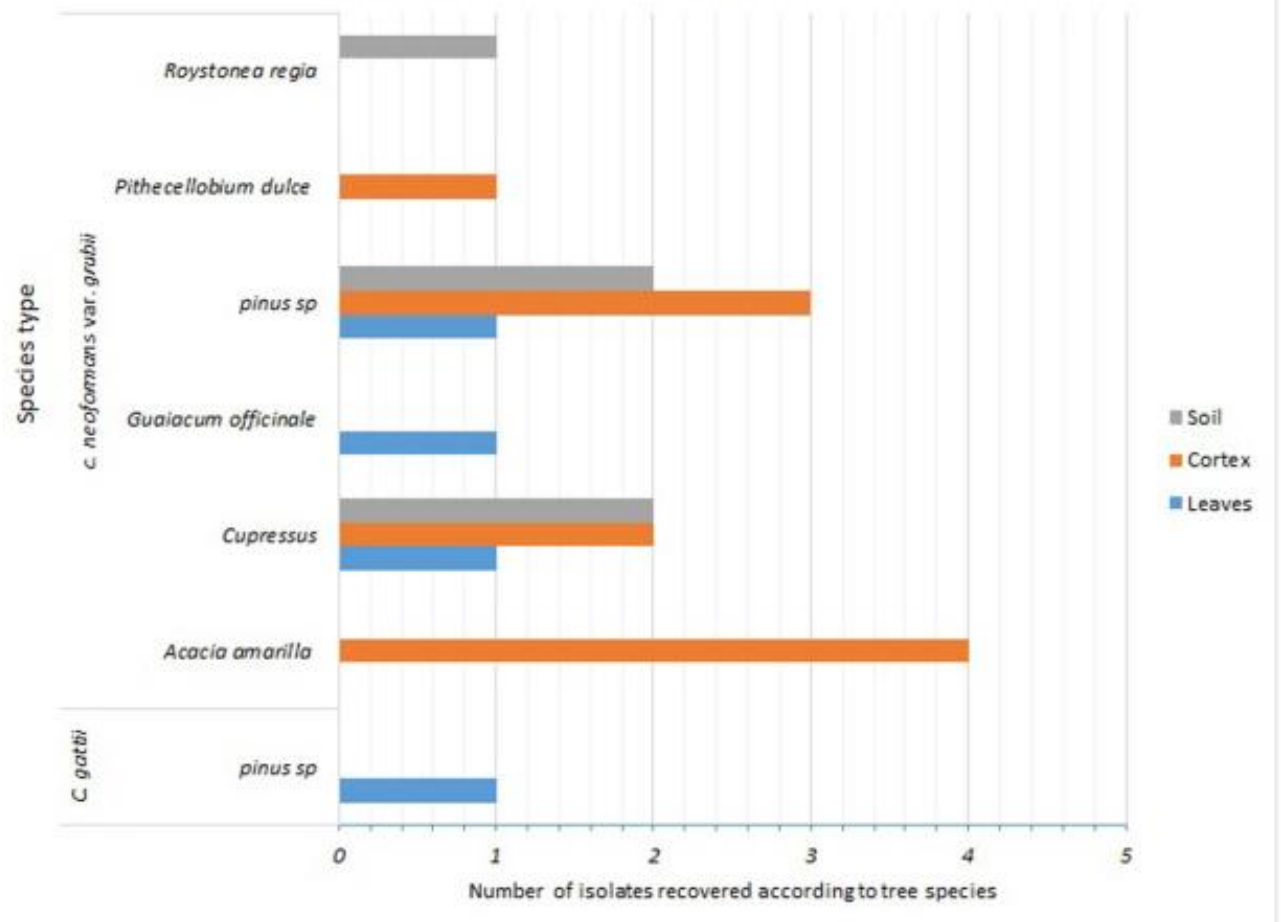


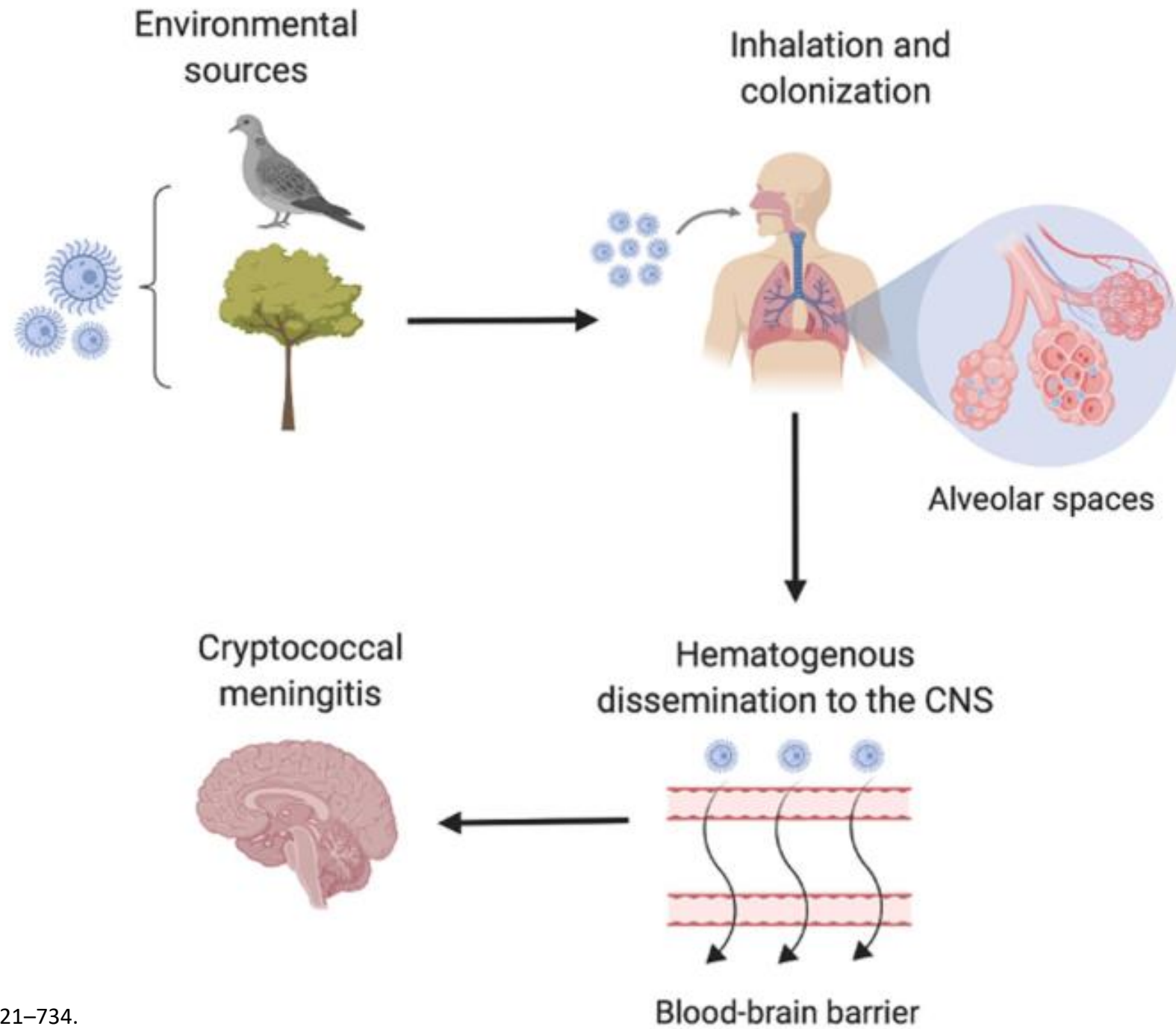
Table 1. Distribution of species of trees positive for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in four cities

Tree Species	Month/year	City	Species	Positivity/ Total	Temperature (°C)	Relative Humidity (%)	Precipitation (mms)
<i>Roystonea regia</i>	November 2013	Cali (tropical weather)	<i>C. neoformans</i>	1/2	24.3	72.5	6.1
<i>Pithecellobium dulce</i>	March 2014		1/85	25.1	74	4	
<i>Acacia amarilla</i>	July 2013	Medellin	<i>C. neoformans</i>	3/137	23.6	57.5	18.1
	September 2013	(temperate and humid weather)	...	0/40	23.2	62	4.7
	October 2013		<i>C. neoformans</i>	1/112	22.7	65	5
	February 2014		...	0/56	22.7	64	3.8
	May 2014		...	0/44	22.7	68.5	9.3
	June 2014		...	0/55	23.2	64.6	6.9
	July 2014	...	0/60	23.9	55	0.9	
<i>Tabebuia guayacán</i>	October 2012	Popayan	<i>C. neoformans</i>	1/21	19.2	76.6	42
	January 2013	(temperate and warm weather)	...	0/6	20.4	73	6.6
	February 2013		...	0/52	19	81	5.66
	May 2013		...	0/7	19.9	72	13.5
	August 2013		...	0/16	19.6	75.3	14.2
<i>Cupressus</i>	December 2013		<i>C. neoformans</i>	5/12	19.2	78	58
<i>Pinus sp</i>	July 2013		...	0/3	20.1	67	1.18
	August 2013		<i>C. neoformans</i>	1/23	19.6	75.3	14.2
	December 2013			5/15	19.2	78	58
	February 2014		...	0/22	19.2	81	7.3
	December 2014	La Cruz (cool weather)	<i>C. gattii</i>	1/69	19	65.9	7.4

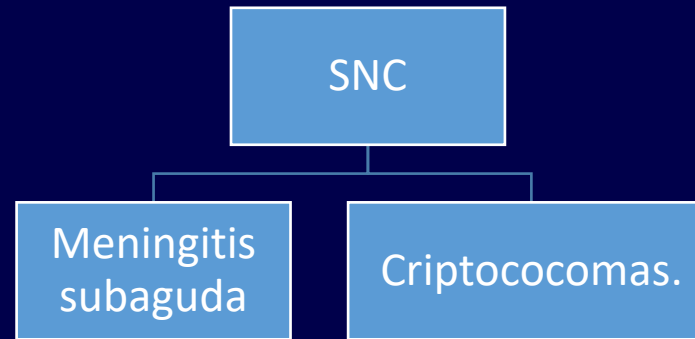


C. neoformans var. *grubii* and *C. gattii*, in tree species





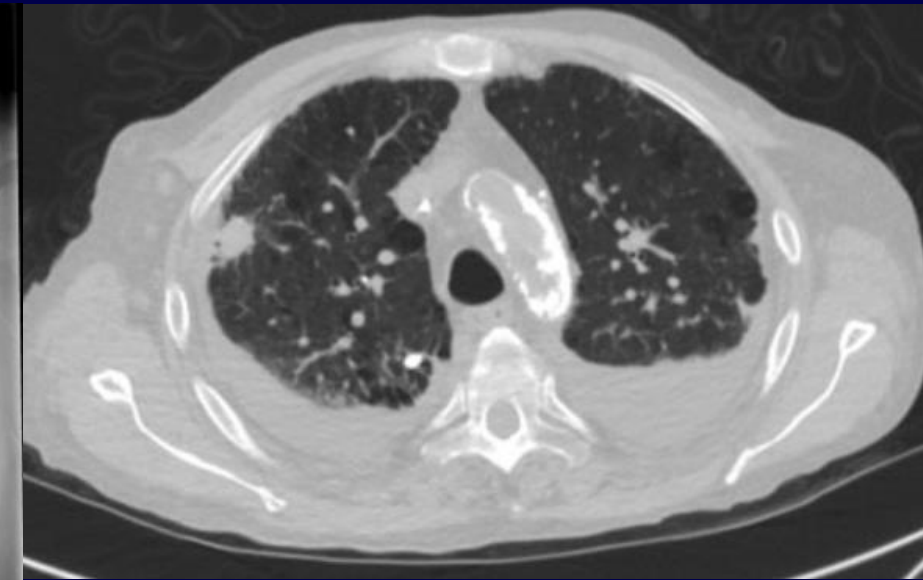
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.



Cefalea, fiebre, náuseas, emesis, malestar, estado mental alterado.

Meningismo, parálisis craneal (VI), papiledema y alteración de consciencia indicativos de IPC >25cm H2O

Compromiso cutáneo (primario o secundario), ocular, infección prostática, óseo.



Hasta en 50% pacientes con criptococosis, más frecuente por *C. gattii* (y más severa).

Rango: Colonización asintomática, nódulos, neumonía, y neumonía severa, SDRA.

DIAGNÓSTICO.

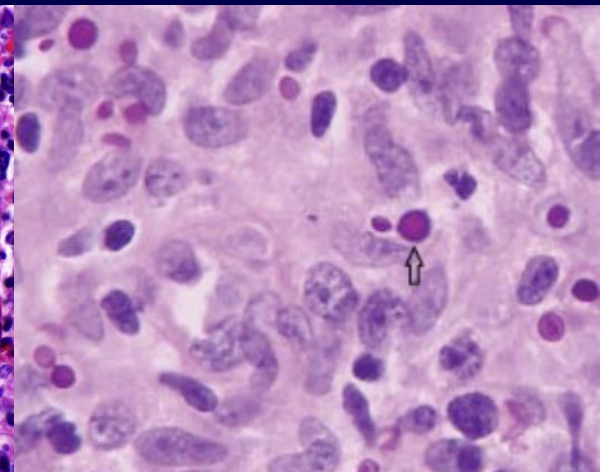
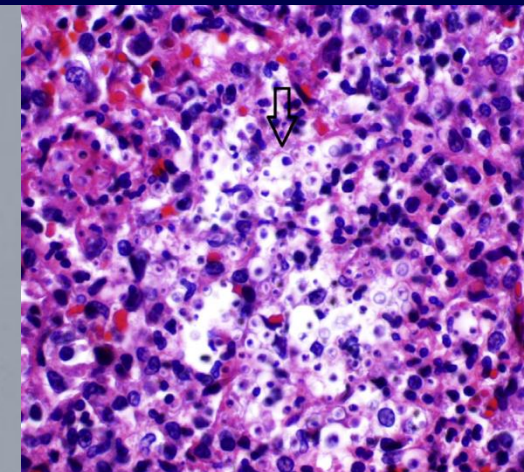
Microscopia, serología, cultivos, molecular.

Tinta China

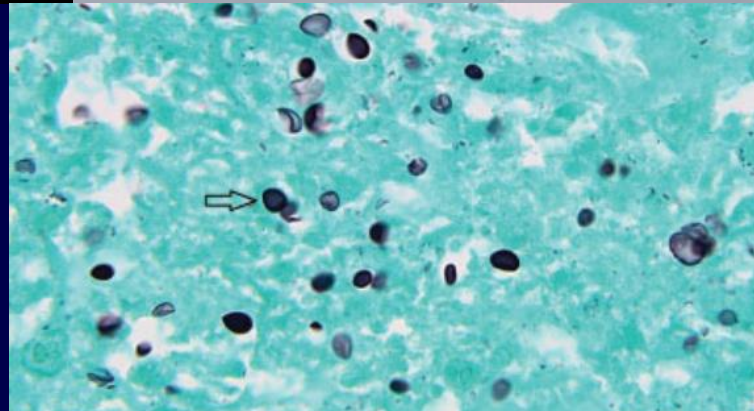
Gram

H & E (Bazo)

PAS



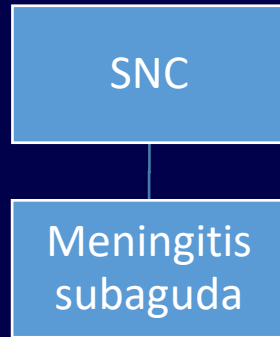
Gomori o plata metenamina



Cultivo 48h
Agar Sabouraud



DIAGNÓSTICO.



Aislamiento de *Cryptococcus* en muestra de LCR, biopsia SNC.

LCR: hasta 40% LCR normal media 20 células/mL, > en pacientes con TARV. Proteínas elevadas, presión apertura aumentada en 50-75%

Cultivo Agar sangre, Sabouraud 30°C, 2-5 días.

Agar Canavanina.

Tinta china: S<86%

Ag: Latex *Cryptococcus* o Lateral Flow.

PCR: Filmarray: PCR multiplex: S 96% E99,6%

VPN: 99,6%

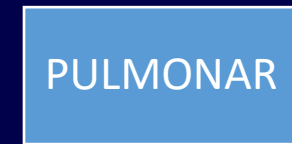


Aglutinación por látex:

- S y E >90%
- Cambio entre labs.
- Menos S en *C. gattii*.

Flujo lateral:

- Menos laborioso, más sensible.
- Ag *Cryptococcus* spp en LCR S 92-100%, E 83-98%.



Aislamiento de *Cryptococcus* en muestra pulmonar: Esputo, BAL, biopsia.

Cultivo Agar sangre, Sabouraud 30°C, 2-5 días.

Agar Canavanina.

Antigenemia Criptocócica Asintomática (ACA)

Definición ACA: Presencia de Ag *Cryptococcus* en suero o plasma con LCR estéril Ag negativo en LCR y paciente asintomático

Desenlaces:

- ACA 20% mayor mortalidad vs Ag-
- 56-84% ACA progresaran a Meningitis Criptocócica.

Fluconazol preemptive: 800mg/día VO 2 semanas, 400mg/día 8 semanas y 200mg/día hasta reconstitución inmune.

Prevalencia dependiente de área geográfica: 1-16%
Brasil 3.1% pts CD4<200.
Dependiente de CD4: Hasta 33% prevalencia con CD4<100.
Etiopia 5.8% CD4 201-350.

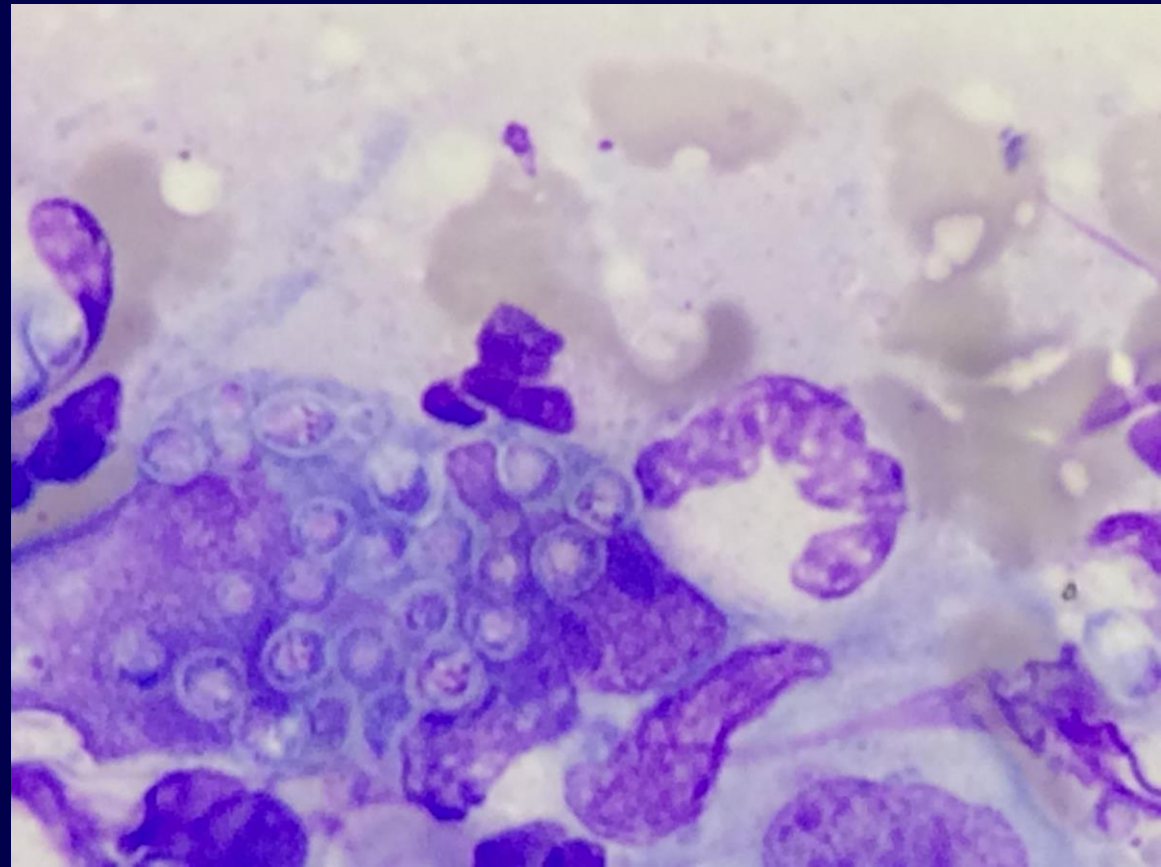
➔ Búsqueda activa: OMS/IDSA
Ag *Cryptococcus* pts CD4 <100
y considerarlo en <200.

Tratamiento optimo no determinado. ¿Dependerá de los títulos?
¿Igual >1:512 que <1:512?

Tratamiento

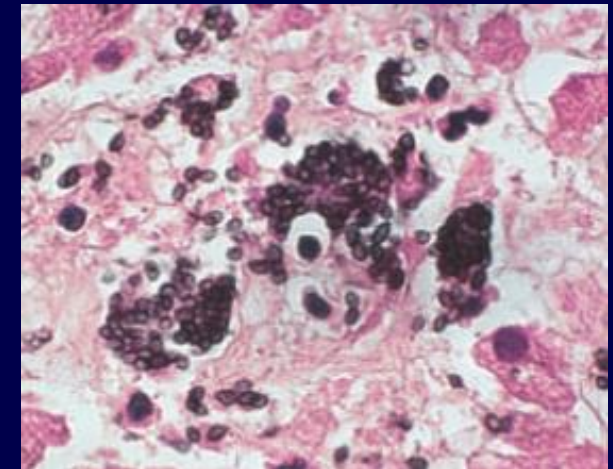
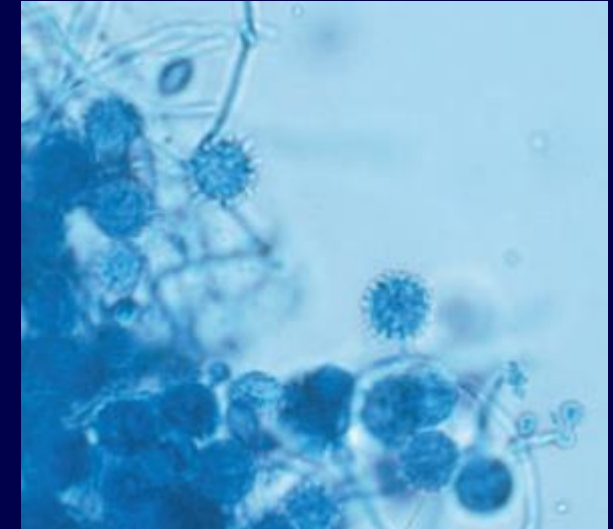
FASE INDUCCIÓN			CONSOLIDACIÓN	MANTENIMIENTO
Opción	Semana 1	Semana 2	Semanas 8-10	Continuación
1. Preferida	Anfotericina B liposomal 10mg/Kg DU + 14 días de flucitosina 100mg/kg/día en 4 dosis + fluconazol		Fluconazol 800mg/día.	Fluconazol 200mg/día.
2. Si no hay Anfo B lipos.	Anfotericina B deoxicolato 1mg/kg/día + flucitosina.	Fluconazol 1200mg/día.	Fluconazol 800mg/día.	Fluconazol 200mg/día.
3. Si no hay anfotericina	Fluconazol 1200mg/día + 100mg/kg/día en 4 dosis.		Fluconazol 800mg/día.	Fluconazol 200mg/día.
4. Si no hay flucitosina	Anfotericina B liposomal + Fluconazol 1200mg/día.		Fluconazol 800mg/día.	Fluconazol 200mg/día.
5. Si no hay anfo B ni fluocitosina	Anfotericina B deoxicolato 1mg/kg/día + Fluconazol 1200mg/día.		Fluconazol 800mg/día.	Fluconazol 200mg/día.

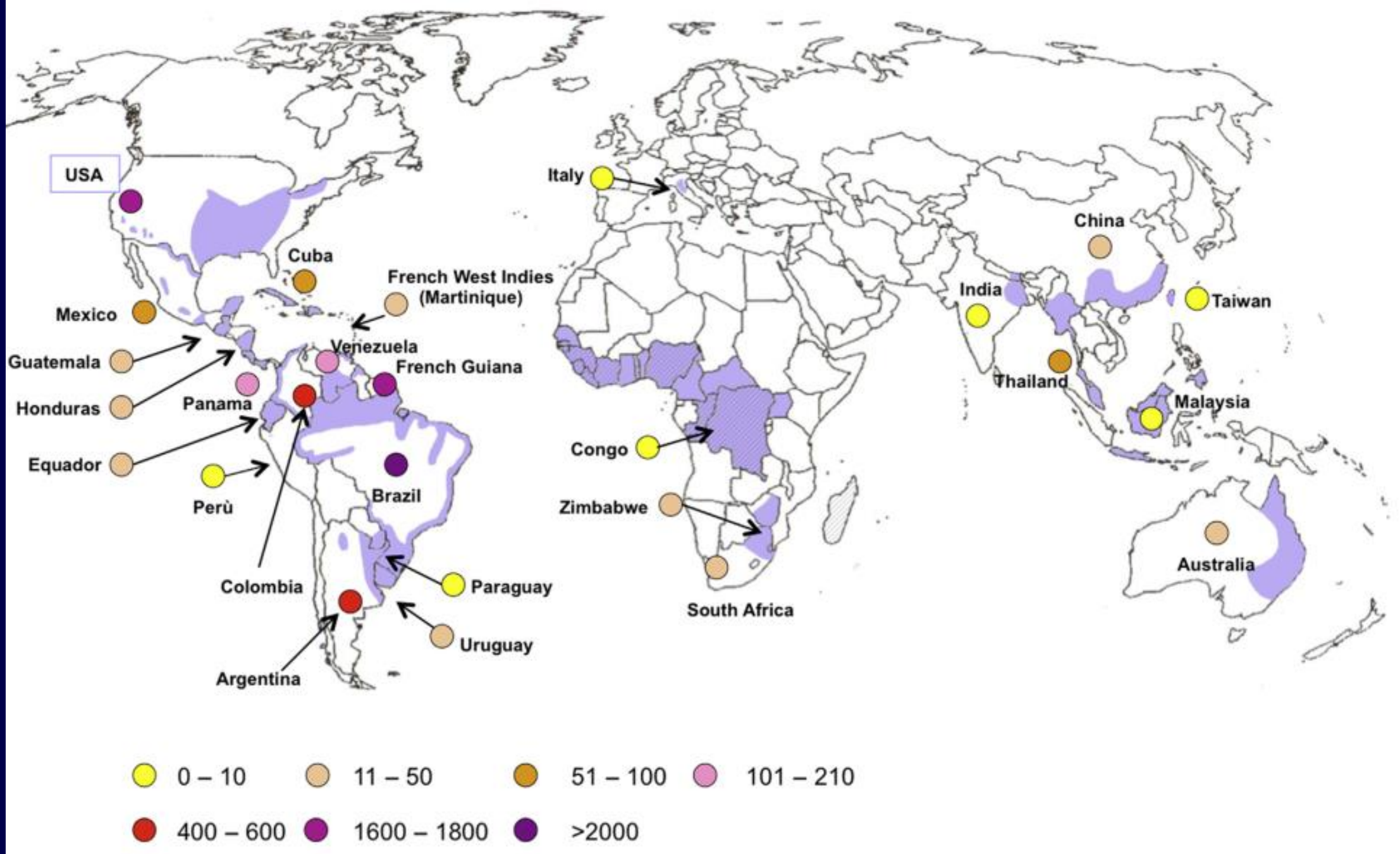
HISTOPLASMOSIS



- *Histoplasma capsulatum* ascomiceto dimórfico.
- Descubierta en 1906 en Panamá.
- Produce la micosis pulmonar más frecuente a nivel mundial.

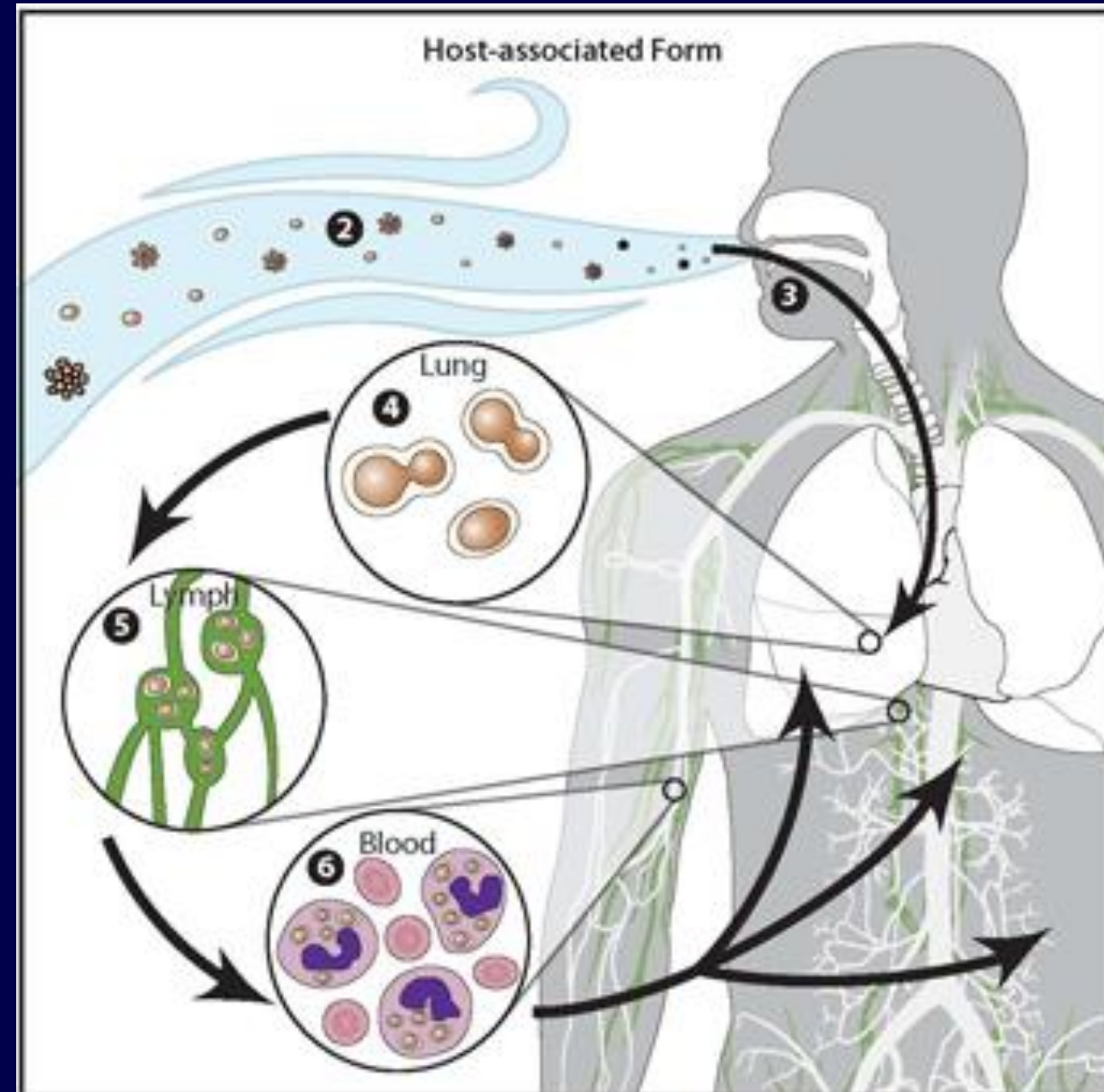
- Áreas endémicas alto contacto con el microorganismo.
- Hábitat: suelos ricos en guano, excremento de aves.
 - Dispersión: aves, murciélagos.
- Hongo dimórfico con mayor distribución geográfica.





Patogénesis.

- Infección por inhalación de microconidias después de alterar el ambiente donde se ubican.
- Asintomática en individuos sanos a menos que sea gran inóculo.
 - En ausencia de inmunocompromiso mejoría con inmunidad mediada por Cell.
- TNF-alfa e IN-gamma importantes citoquinas protectoras.
- Depleción de células T lleva a disminución de estas citoquinas.

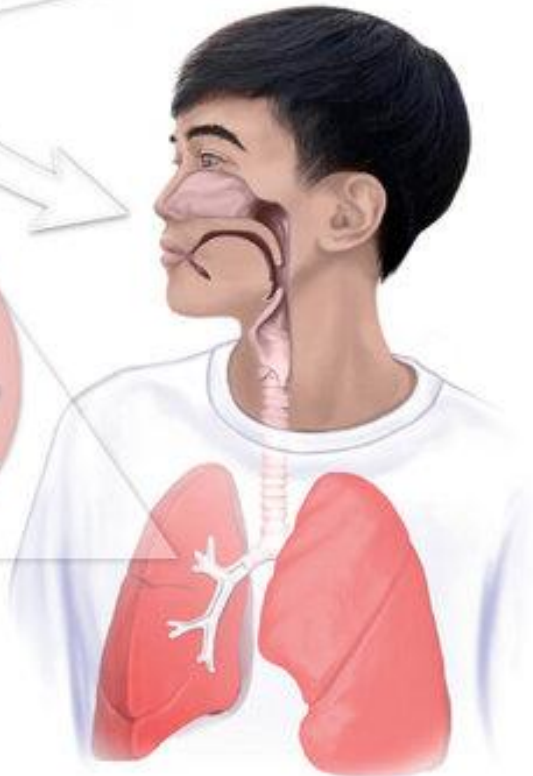
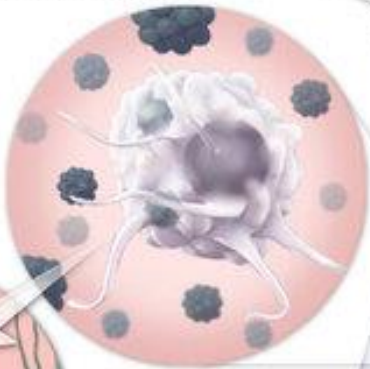


Pathogenesis of histoplasmosis

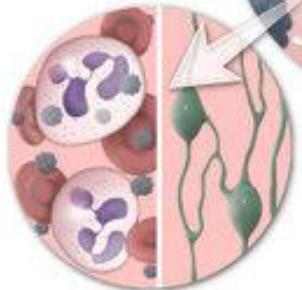
1. *H. capsulatum* spores become airborne from bird/bat feces and contaminated soil



2. Inhaled fungal spores can cause pulmonary histoplasmosis



3. Rarely, disease is disseminated to other organs via blood/lymphatics



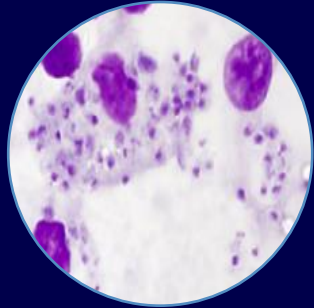
Enfermedad pulmonar aguda

Enfermedad pulmonar
crónica cavitada

Enfermedad diseminada
progresiva

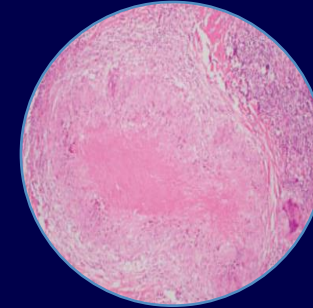
Enfermedad órgano
específica.

Histoplasmosis diseminada progresiva.



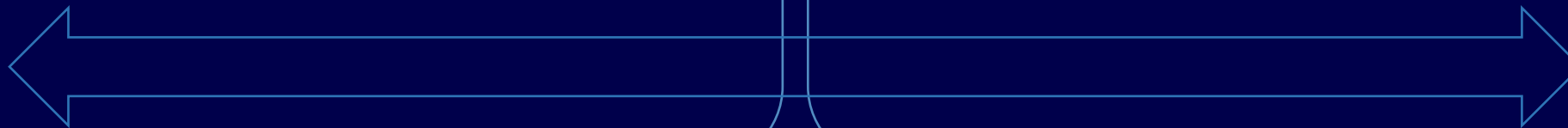
Forma aguda:

- Síntomas severos, curso fulminante
- Infiltración masiva de macrófagos y discreta de linfocitos



Forma crónica:

- Curso clínico indolente
- Formación de granulomas bien circunscritos

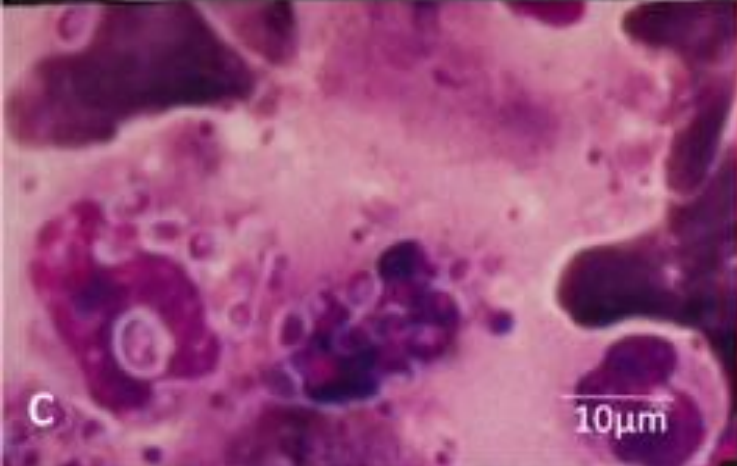
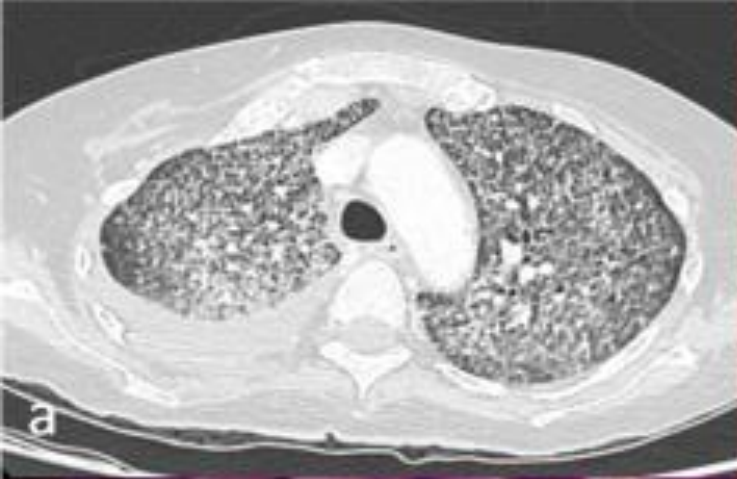


Histoplasmosis diseminada progresiva y VIH.

- Factores de riesgo:
 - CD4 < 200
 - Exposición a gallineros
 - Serología previa positiva por fijación de complemento
- Presentación como enfermedad sistémica
 - Fiebre y pérdida de peso >90%
 - Poco común úlceras orales
 - Hasta 10% presentan lesiones en piel
 - Mas común en sur América.

Histoplasmosis diseminada progresiva y VIH.

- Manifestaciones inusuales:
 - Masas colónicas.
 - Ulceras perianales
 - Corioretinitis
 - Meningitis y encefalitis
- Comunes: anemia, leucopenia y trombocitopenia
- Elevación de enzimas hepáticas
- Rx de tórax: patrones nódulos u opacidades reticulares difusas
- Formas severas como síndrome hemofagocítico



	% of Patients
CD4 cell count <math><200/\text{mm}^3</math> *	94
CD4 cell count <math><50/\text{mm}^3</math>	65
Hemoglobin level <math><11.5\text{ g/dL}</math> ($n = 335$)	89
Neutrophil count <math><1500/\text{mm}^3</math> ($n = 332$)	40
Platelet count <math><150,000/\text{mm}^3</math> ($n = 334$)	37
AST level $>34\text{ IU/L}$ ($n = 332$)	73
ALT level $>34\text{ IU/L}$ ($n = 332$)	43
Alkaline phosphatase level $>150\text{ UI/L}$ ($n = 302$)	48
γ -Glutamyl transpeptidase (GGT) level $>50\text{ UI/L}$ ($n = 303$)	76
Lactate dehydrogenase level $>300\text{ UI/L}$ ($n = 305$)	71
Creatinine level $>100\ \mu\text{mol/L}$ ($n = 340$)	22
C-reactive protein level $>100\text{ mg/L}$ ($n = 309$)	26
Ferritin level $>1000\text{ UI/L}$ ($n = 164$)	57

Histoplasmosis diseminada progresiva subaguda.

- Síntomas más prolongados
- Fiebre (50%), pérdida de peso, úlceras orofaríngeas, hepatoesplenomegalia.
- Anemia y leucopenia hasta en 40%, trombocitopenia 20%
- Lesiones focales en varios órganos:
 - TGI: ulceraciones mucosas en íleo terminal y ciego
 - Diarrea, dolor abdominal, obstrucción intestinal.
 - Endovascular: endocarditis (mitral y aortica) nativa o protésica, infección de AAA, e injertos vasculares protésicos.

Histoplasmosis diseminada progresiva subaguda.

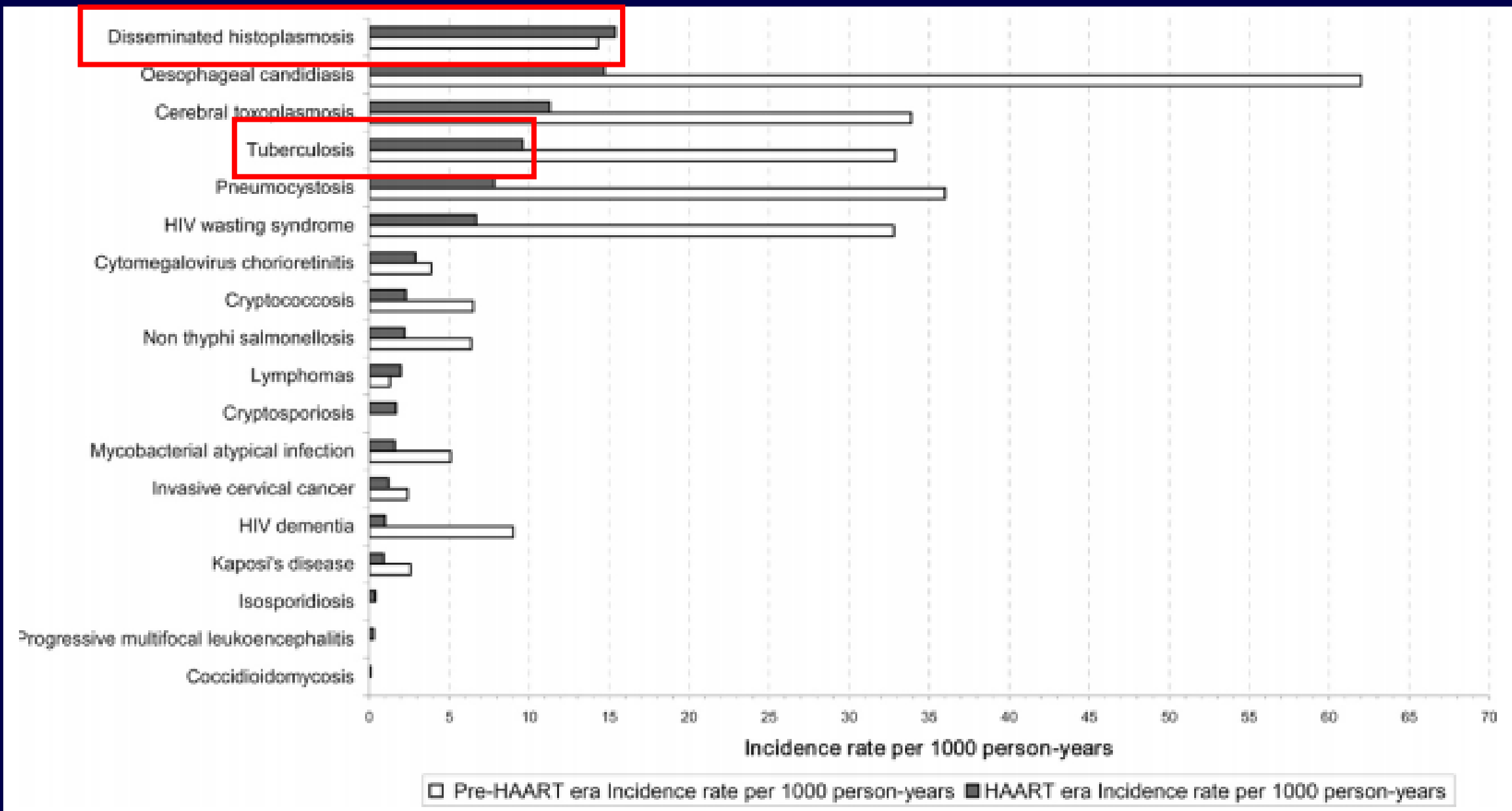
- Compromiso de SNC:
 - **Meningitis crónica**, lesiones tipo masas, cerebritis.
 - Cefalea, alteración del estado de conciencia, alteración de pares.
 - LCR: Pleocitosis, hipoglucorraquia, hiperproteíorraquia 80%
 - Histoplasma:
 - Lesión tipo masa con captación del medio de contraste en TAC.
- Compromiso adrenal:
 - Clínicamente no es frecuente, enfermedad de Addison en < 10%
 - Autopsia compromiso hasta en 80%
 - Macroscópicamente se ve crecimiento de adrenales.

Histoplasmosis diseminada progresiva crónica.

- Síntomas leves y prolongados
- Se ve en inmunocompetentes
- Malestar general síntoma más frecuente, fiebre <30%
- Úlceras orofaríngeas circunscritas, induradas, profundas y no dolorosas.
 - Histología: macrófagos cargados de levaduras, granulomas en la periferia.
 - Se confunde con carcinoma escamocelular.
- Hepatoesplenomegalia 30%,
- Meningitis crónica, hepatitis granulomatosa crónica se ven ocasionalmente.

¿Qué tan frecuente es la Histoplasmosis en VIH?





High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala

Blanca Samayoa,^{1,2*} Monika Roy,³ Angela Ahlquist Cleveland,³ Narda Medina,¹ Dalia Lau-Bonilla,¹ Christina M. Scheel,³ Beatriz L. Gomez,^{4,5} Tom Chiller,³ and Eduardo Arathoon¹

- Entre 2005 y 2009 se enrolaron pts >18 con sospecha de histoplasmosis en una clínica de VIH de Guatemala.
- Sospecha de histoplasmosis: 3 de 5 criterios clínicos:
 - Fiebre. Pancitopenia. Pérdida de Peso. Lesiones cutáneas o mucosas sugestivas de histoplasmosis
 - Hallazgos imagenológicos sugestivos de histoplasmosis.
- Se enrolaron **263 pacientes** con VIH y sospecha de histoplasmosis
- La confirmación del caso se hizo por cultivo o antigenuria

Etiology of infection among patients suspected to have histoplasmosis, by patient ($N = 263$ patients) and by disease frequency ($N = 218$ infections)

Etiology of infection, by patient ($N = 263$)

n (%)

Histoplasmosis	101 (38.4)
Histoplasmosis alone	71 (27.0)
Histoplasmosis + mycobacterial coinfection	26 (9.9)
Histoplasmosis + other coinfection	4 (1.5)
Mycobacterial disease	70 (26.6)
Mycobacterial alone	38 (14.4)
Mycobacterial + other coinfection	6 (2.3)
Other infection (nonhistoplasmosis, nonmycobacterial)	18 (6.8)
No identified etiology of infection	100 (38.0)

Etiology of infection, by disease frequency ($N = 218$)

n (%)

Histoplasmosis	101 (46.3)
Mycobacterial disease	70 (32.1)
Other fungal disease	17 (7.8)
Cryptococcosis	9 (4.1)
Candidiasis	3 (1.4)
Coccidioidomycosis	3 (1.4)
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	2 (0.9)
Parasitic disease	8 (3.7)
Bacterial disease	3 (1.4)
Viral disease	2 (0.9)

Parasitic diseases identified include Chagas, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, and *Toxoplasma*. Bacterial diseases include *Klebsiella* and *Shigella*. Viral diseases include hepatitis B and hepatitis C.

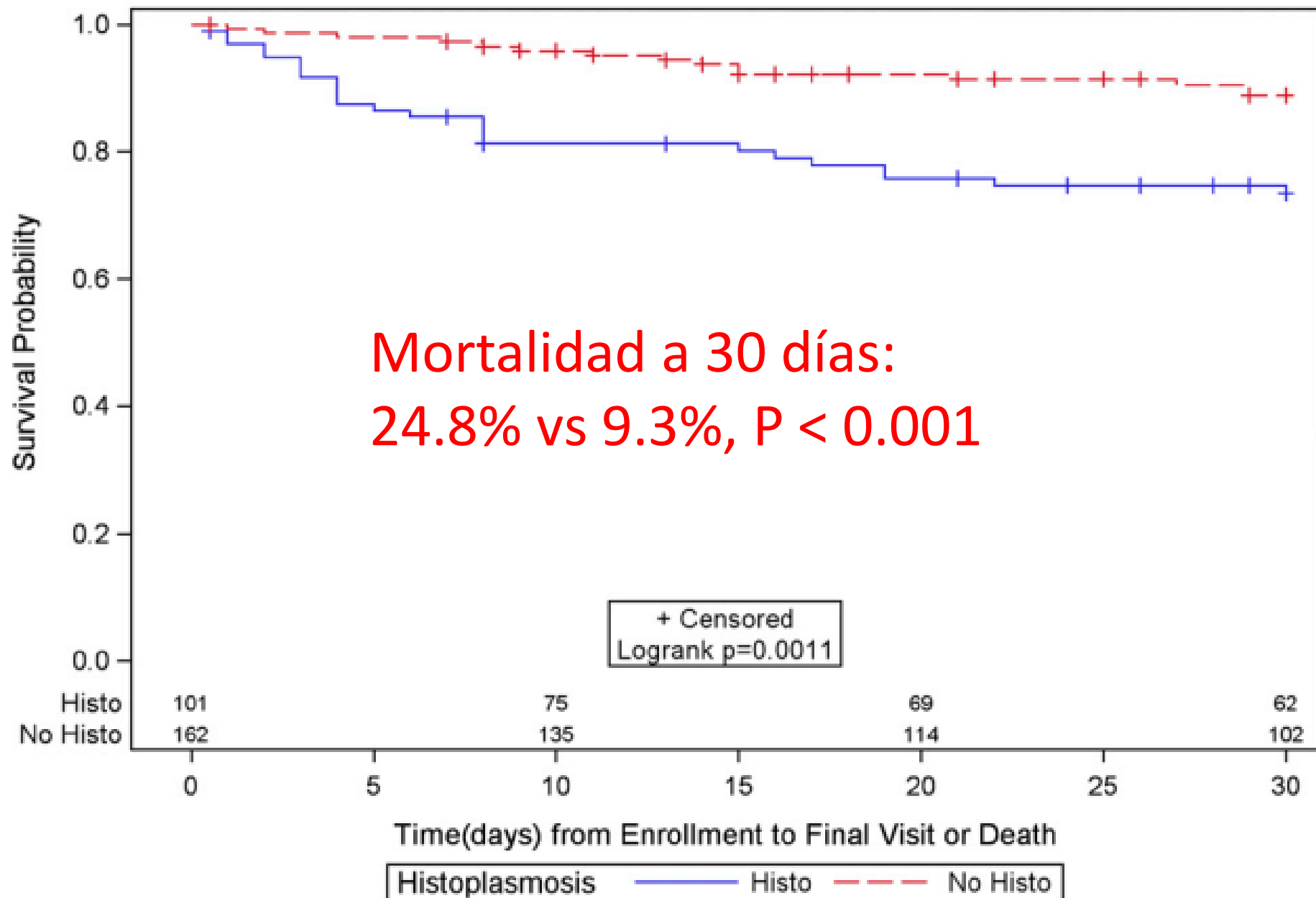
Mortalidad general 43.6%

Demographic and clinical characteristics of patients suspected to have histoplasmosis, by etiology of infection identified

	Histoplasmosis (N = 101)	No histoplasmosis (N = 162)	P value
Characteristic	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Male	81 (80)	118 (73)	0.18
Median age, years (IQR)	35 (27 - 41)	31 (28–40)	0.15
Prior HIV diagnosis	94 (93)	158 (98)	0.08
Prior AIDS diagnosis	7 (7)	13 (8)	0.74
Previous histoplasmosis infection	5 (5)	2 (1)	0.07
Clinical signs and symptoms at first visit			
GI symptoms	67 (66)	119 (74)	0.22
Pulmonary symptoms	63 (62)	100 (62)	0.92
Oral lesions	27 (27)	51 (32)	0.41
Skin lesions	26 (26)	44 (27)	0.80
Palpable lymph nodes	20 (20)	39 (24)	0.42
Neurologic symptoms	17 (17)	37 (23)	0.24
Fever (> 38.0°F)	25 (25)	40 (25)	0.99
Karnofsky score ≤ 50	28 (28)	29 (18)	0.06
Laboratory markers at first visit (median)			
Median CD4 count (IQR)	25 (10–57)	45 (18–98)	0.02*
WBC (cells/μL)	4,280	5,360	0.01*
Hemoglobin (g/dL)	9.0	10.0	0.003*
Hematocrit (%)	27.7	29.2	0.0032*
Platelet count (10 ³ /μL)	181	284	< 0.001*
LDH (units/L)	471	333	0.002*
SGOT (AST) (units/L)	136	68	0.004*
SGPT (ALT) (units/L)	48	44	0.14
Bilirubin (mg/dL)	0.6	0.5	0.03*
Alkaline phosphatase (units/L)	381	303	< 0.001*

Kaplan Meier 30-Day Survival Curve of Patients With and Without Histoplasmosis

With Number of Subjects at Risk



Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008

Myrtha Arango^{1,2}, Elizabeth Castañeda³, Clara Inés Agudelo³, Catalina De Bedout², Carlos Andrés Agudelo^{2,4}, Angela Tobón^{2,5}, Melva Linares³, Yorlady Valencia², Ángela Restrepo²,
The Colombian Histoplasmosis Study Group⁷

- Un total de 434 encuestas fueron generadas de 20 departamentos
- 96% adultos, 77% hombres, edad media 38 años
- En adultos, el VIH se reportó en 70,5% de los casos
- Otro tipo de inmunosupresión en 7%

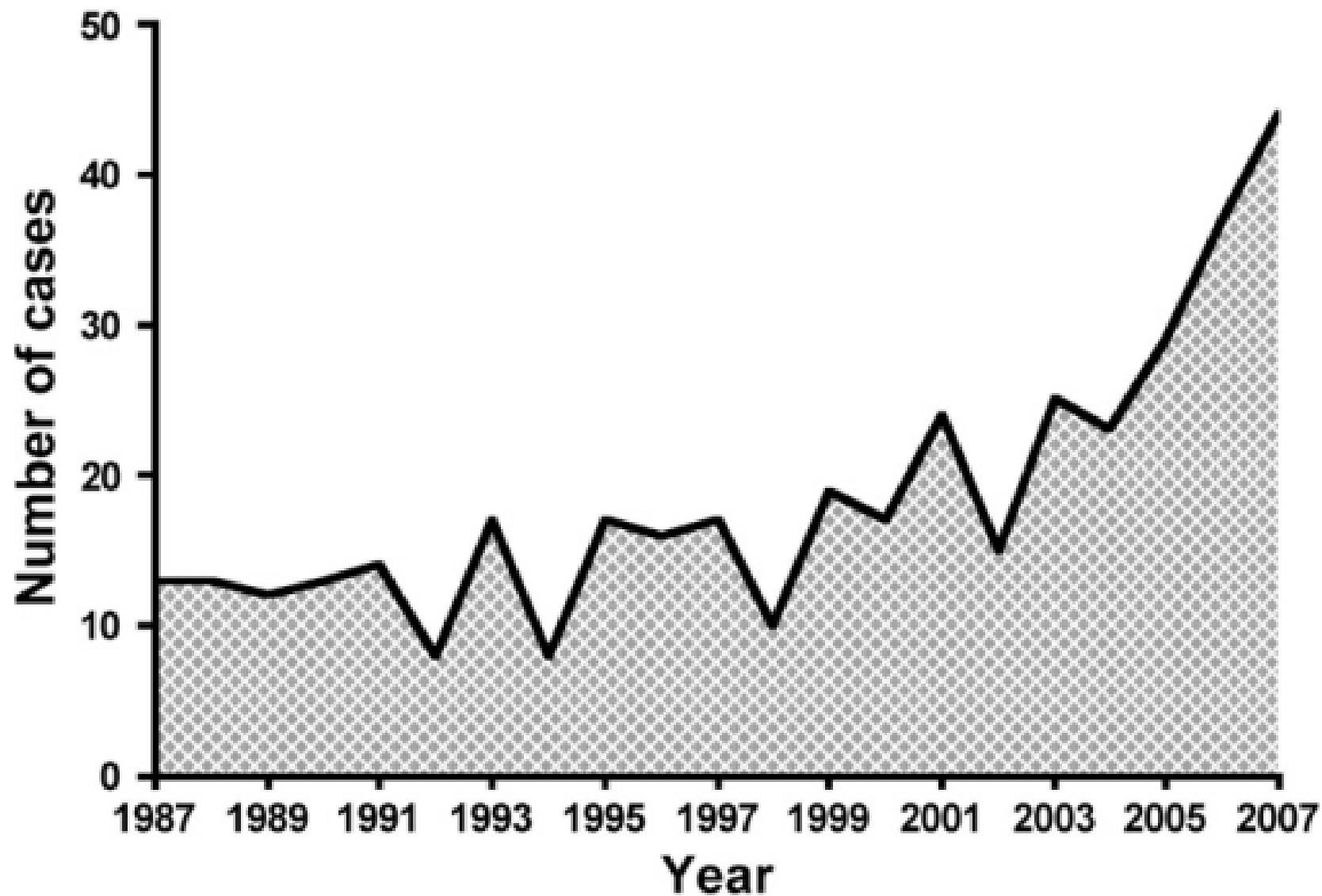


FIGURE 1. Increase in the number of patients with histoplasmosis diagnosed at the CIB during the years 1987–2007.



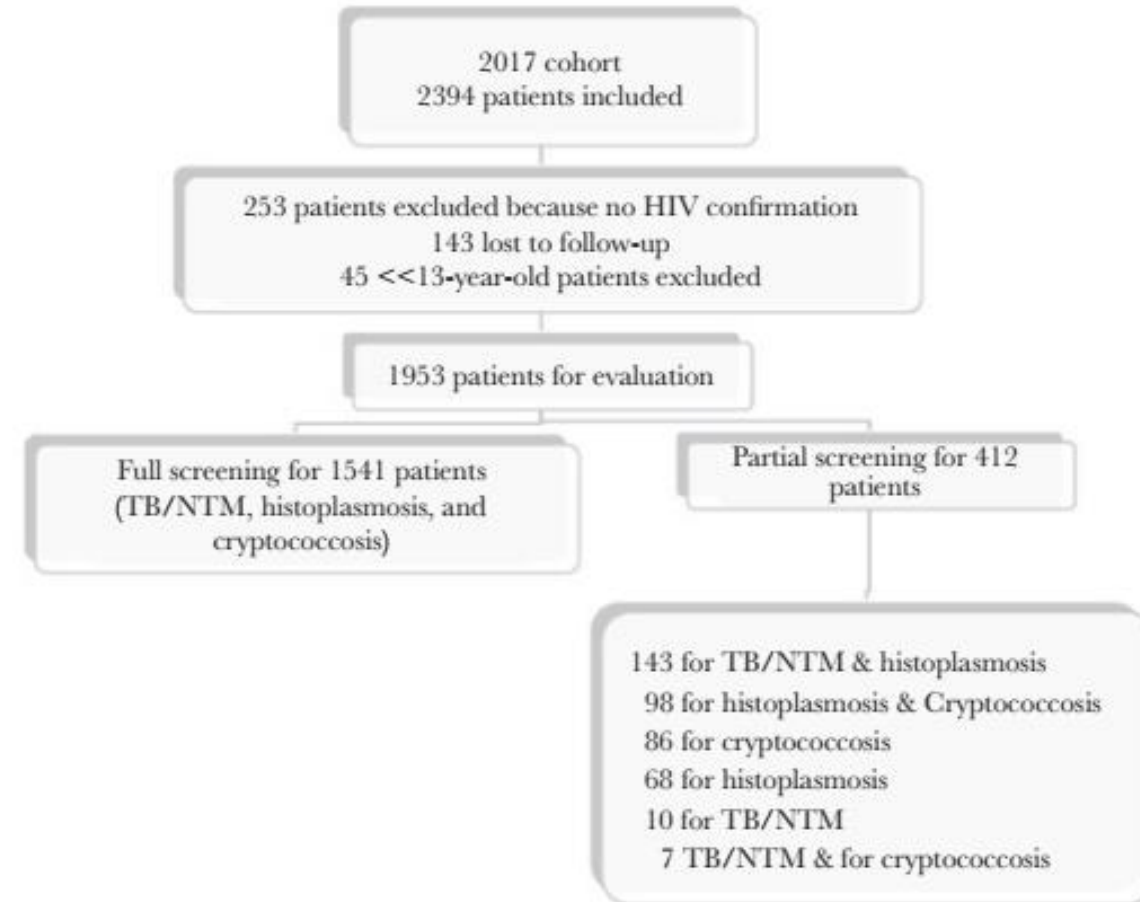
#2172925



The Diagnostic Laboratory Hub: A New Health Care System Reveals the Incidence and Mortality of Tuberculosis, Histoplasmosis, and Cryptococcosis of PWH in Guatemala

B. Samayoa,¹ L. Aguirre,¹ O. Bonilla,² N. Medina,¹ D. Lau-Bonilla,¹ D. Mercado,² A. Moller,¹ J. C. Perez,² A. Alastruey-Izquier D. W. Denning,^{4,5} and J. L. Rodríguez-Tudela⁵ on behalf of "Fungired"

- En 2015 se unen 16 unidades de VIH en Guatemala: FUNGIRED.
- Pacientes:
 - Diagnostico nuevo de VIH
 - Abandono de TARV > 90 días
 - Síntomas de IO.
- En 2017 todos los pacientes tamizados para: TB, NMTB, histoplasmosis y cryptococosis.



**317 pacientes
presentaron
una IO.**

90,8% IO en <350
CD4.

114 pacientes con TB
(35,9%): **Incidencia:
8,1%**

14 pacientes con
MNTB (4,4%)

99 pacientes con
Histoplasmosis
(31,2%): **Incidencia
6,5%**

59 pacientes con
Cryptococosis
(18,6%)

Table 3. Incidence of OIs in the Global Cohort and in the New HIV Infections Subset

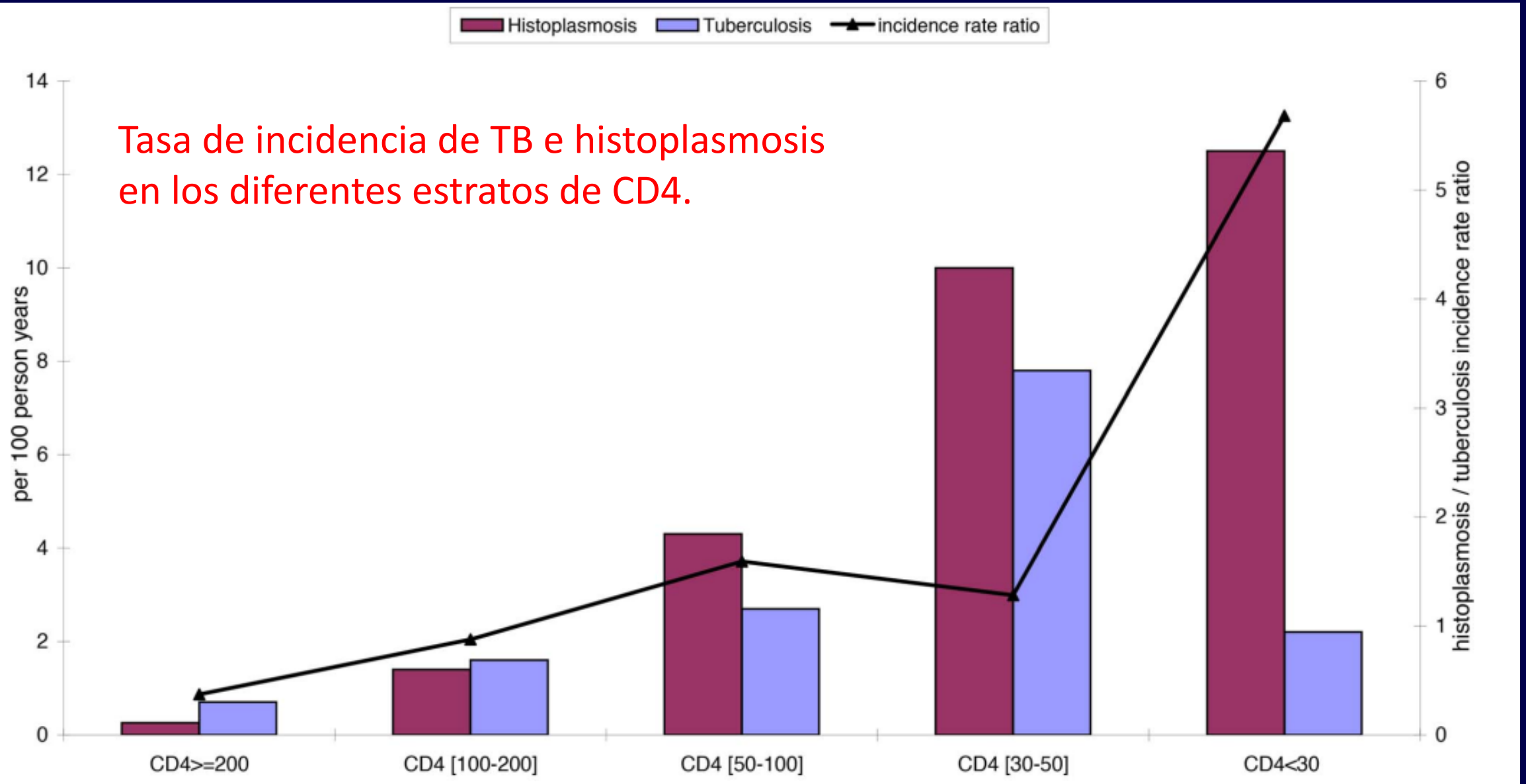
		Global Cohort					
		All Cases	Unknown CD4 ^a	<100 CD4 ^a	<200 CD4 ^a	<350 CD4 ^a	≥350 CD4 ^a
TB	Cases/No. screened	137/1701	46/518	51/343	70/572	80/843	11/340
	Incidence, %	8.1	8.9	14.9	12.2	9.5	3.2
NTM	Cases/No. screened	16/1701	2/518	6/343	8/572	11/843	3/340
	Incidence, %	0.9	0.4	1.7	1.4	1.3	0.9
H	Cases/No. screened	120/1850	45/569	55/368	65/615	73/910	2/371
	Incidence, %	6.5	7.9	15.0	10.6	8.0	0.5
C	Cases/No. screened	76/1732	16/530	38/336	52/568	56/853	4/349
	Incidence, %	4.4	3.0	11.3	9.2	6.6	1.1
Total incidence, %		19.9	20.2	42.9	33.4	25.4	5.7
Newly HIV infections							
		All Cases	Unknown CD4 ^a	<100 CD4 ^a	<200 CD4 ^a	<350 CD4 ^a	≥350 CD4 ^a
TB	Cases/No. screened	55/825	15/180	25/207	31/332	36/485	4/160
	Incidence	6.7	8.3	12.1	9.3	7.4	2.5
NTM	Cases/No. screened	5/825	1/180	2/207	4/332	4/485	0/160
	Incidence	0.6	0.6	1.0	1.2	0.8	0.0
H	Cases/No. screened	65/872	21/186	36/220	41/352	44/516	0/170
	Incidence	7.5	11.3	16.4	11.6	8.5	0.0
C	Cases/No. screened	34/840	7/187	20/201	24/328	26/489	1/164
	Incidence	4.0	3.7	9.9	7.3	5.3	0.6
Total incidence		18.8	24.0	39.4	29.4	22	3.1

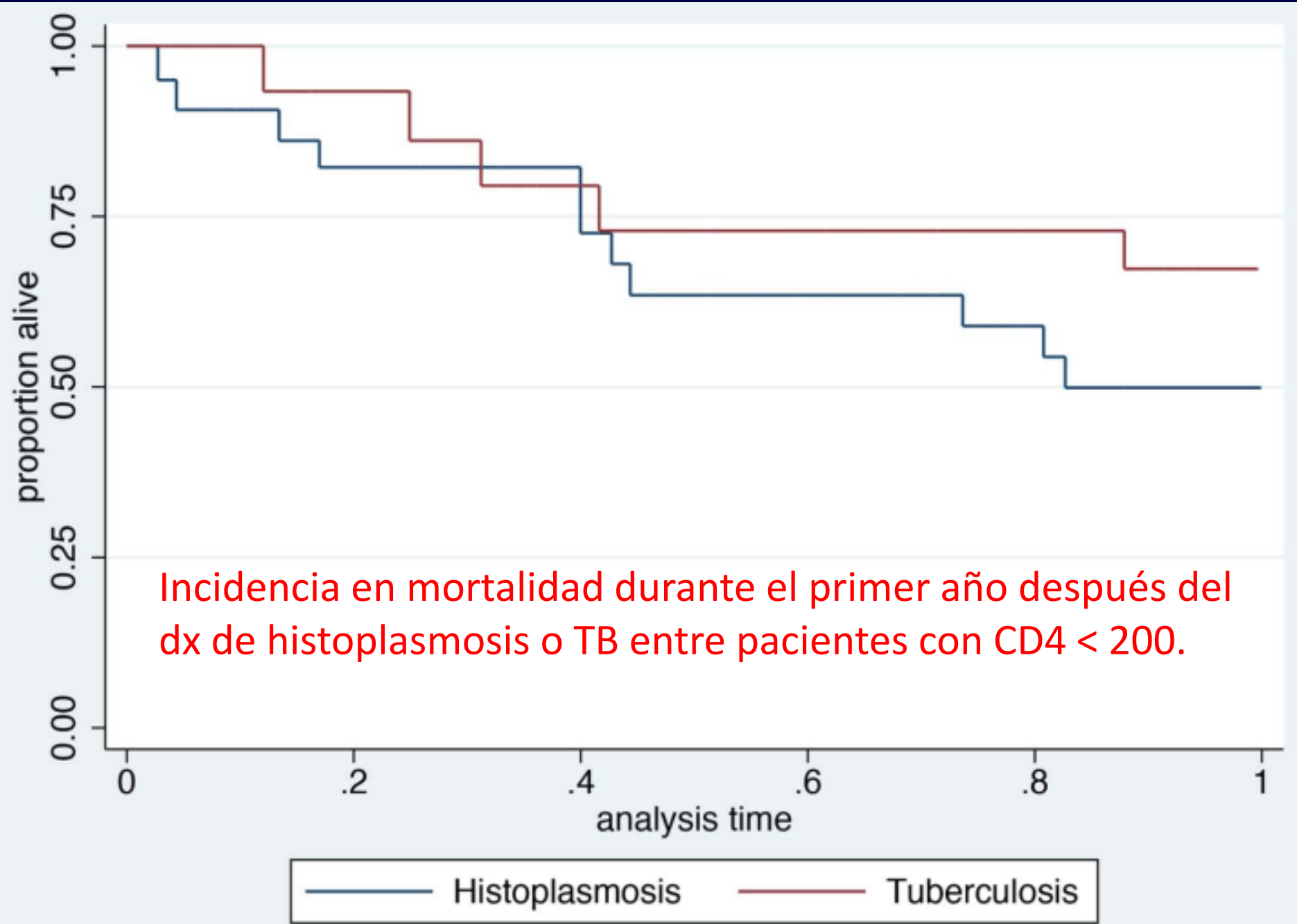
Histoplasmosis or Tuberculosis in HIV-Infected Patients in the Amazon: What Should Be Treated First?

Mathieu Nacher^{1,2*}, Antoine Adenis^{1,2}, Emilie Sambourg^{2,3}, Florence Huber⁴, Philippe Abboud^{2,5}, Loïc Epelboin^{2,5}, Emilie Mosnier^{5,6}, Vincent Vantilcke⁷, Julie Dufour^{2,3}, Félix Djossou^{2,5}, Magalie Demar^{2,8}, Pierre Couppié^{2,3}

- Se recolectaron datos entre 1996 y 2008 de la base de datos de VIH del Hospital Francés en Guyana Francesas
- Se incluyeron 2323 pacientes
- Se encontraron 141 primeros episodios de histoplasmosis diseminada y 119 casos de TB confirmada

Tasa de incidencia de TB e histoplasmosis en los diferentes estratos de CD4.





Incidencia en mortalidad durante el primer año después del dx de histoplasmosis o TB entre pacientes con CD4 < 200.

Perspective Piece

How Many Have Died from Undiagnosed Human Immunodeficiency Virus–Associated Histoplasmosis, A Treatable Disease? Time to Act

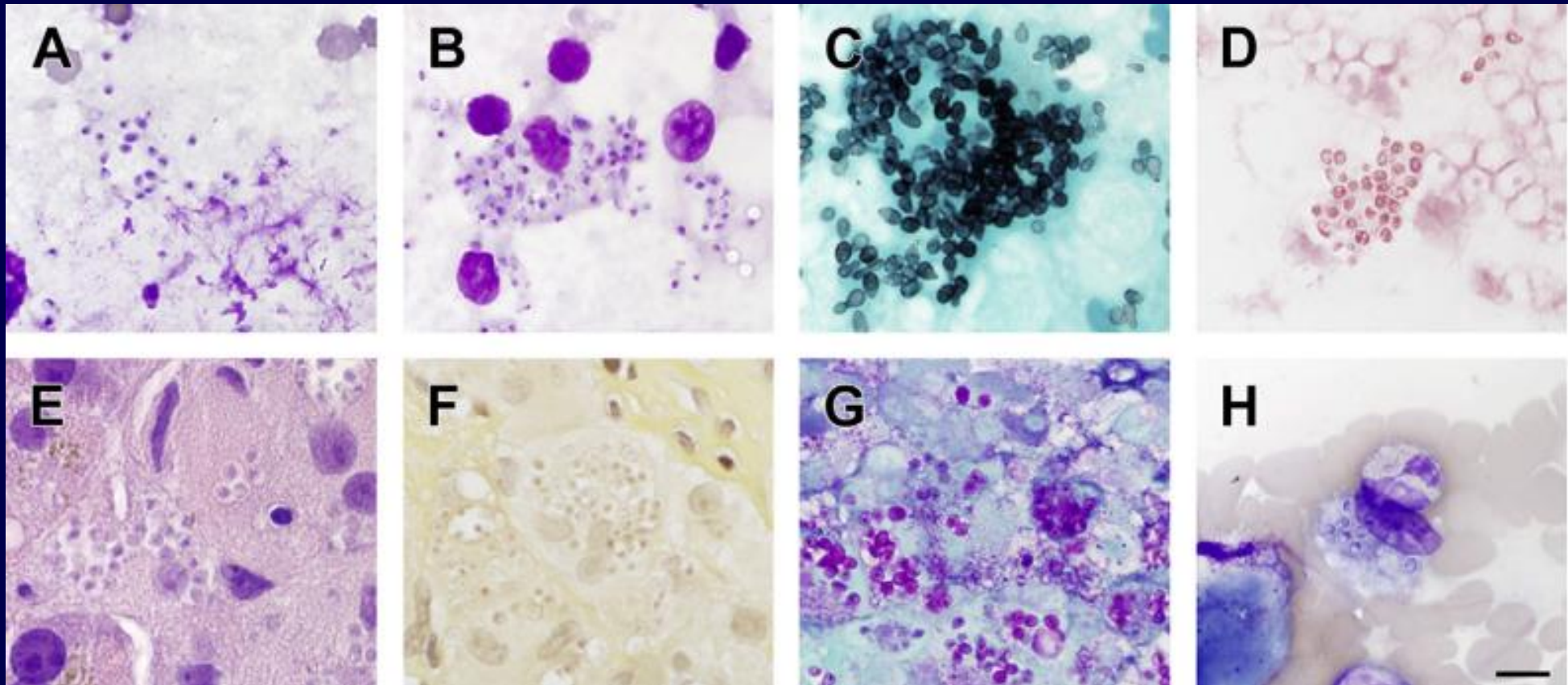
Mathieu Nacher,* Antoine Adenis, Christine Aznar, Denis Blanchet, Vincent Vantilcke, Magalie Demar, Bernard Carne, and Pierre Couppié

- Prevalencia VIH cuenca amazónica: 1%
- Habitantes cuenta amazónica: 10 millones
 - 100000 casos de VIH.
 - Incidencia Histoplasmosis 1,5casos/100 personas/año
 - Mortalidad >30%
 - Por 100 mil personas con VIH hay 1500 histoplasmosis/año
 - Mortalidad cercana a 600 muertes/año. X 30 años.

- Baja capacidad diagnóstica en hongos.
- Falta de micólogos entrenados.
- Diagnósticos erróneos como TB.
 - Afecta estadísticas en TB.

Diagnóstico

- Patología.
 - Levaduras de 2 a 4 micras, con base gemante estrecha, dentro de macrófagos
 - Presencia de pseudocápsula



Cultivo.

- Más útil en formas diseminadas o pulmonar crónica
 - Positivo en 50-85% de casos
- Diseminadas: >rendimiento cultivo de MO o sangre
 - Positivo >75%
- Pulmonar crónica
 - Esputo o BAL en 75%
- Se requieren hasta 4 semanas de incubación

Molecular

- El papel de la PCR es incierto
- La sensibilidad en pacientes con histoplasmosis confirmada es muy baja
- Se requiere el desarrollo de test con mayor sensibilidad y especificidad aplicados tanto a cultivos como a tejidos.

Antígeno.

- El > rendimiento se tiene en formas diseminada o pulmonar aguda.
 - Detectado en 80-95% casos
- El > rendimiento se obtiene evaluando plasma y orina.
- El Ag se puede encontrar en LCR (75%) o BAL (90-94%) cuando se comprometen estos órganos o en la forma diseminada.
- Ag por EIA de 3gen permite cuantificación:
 - **Disminuye** con tto efectivo y **aumenta** en recaídas.
 - En pts con VIH hay disminución durante las 2 semanas iniciales de tto
 - La anfotericina B depura más rápido el Ag que el itraconazol
- Se recomienda monitorizar tto midiendo Ag al inicio del tto, a las 2 y 4 semanas y luego cada 3 meses por el primer año.

Table 4. Results of Diagnostic Testing

Test	Pulmonary	Disseminated	Total
Culture	17/29 (59%)	87/118 (74%)	104/147 (71%)
Lung, respiratory culture	15/25 (60%)	56/73 (77%)	71/98 (72%)
Pathology or cytology	20/24 (83%)	65/83 (78%)	85/107 (79%)
Lung, respiratory pathology or cytology	18/21 (86%)	36/49 (74%)	54/70 (77%)
Culture, pathology, or cytology	25/29 (86%)	100/107 (93%)	125/146 (86%)
Lung, respiratory culture, pathology or cytology	22/26 (85%)	60/74 (81%)	82/100 (82%)
Antigenuria	19/26 (73%)	113/116 (97%)	132/142 (93%)
Antigenemia	2/4 (59%)	41/46 (89%)	43/50 (86%)
Antibody	5/8 (62%)	11/36 (28%)	16/44 (36%)

La detección de Ag urinario de Histoplasmosis por EIA (Inmuno ensayo enzimático) mejora la sensibilidad diagnóstica >62,5% en comparación con los métodos de diagnóstico clásicos en pacientes con VIH. (2)


Tratamiento

Fases/Opciones	Inducción	Mantenimiento
Histoplasmosis severa/moderada 1ª Opción.	Anfotericina B liposomal 3mg/kg/día por 2 semanas.	Itraconazol 200mg cada 12h por 1 año.
2ª Opción: No disponibilidad de Anfo B liposomal	Anfotericina deoxicolato 0,7-1mg/kg/día	Itraconazol 200mg cada 12h por 1 año.
Histoplasmosis leve/moderada	Itraconazol 200mg cada 8h por 3 días y luego 200mg cada 12h.	

Single High-dose of Liposomal Amphotericin B in HIV/AIDS-related Disseminated Histoplasmosis: a Randomized Trial

Pasqualotto et al., 2023 | *Clinical Infectious Diseases*

Liposomal amphotericin is the drug of choice for disseminated histoplasmosis, but access is limited due to the high costs of the conventional long regimens.



PARTICIPANTS: Adult people living with HIV, hospitalized and diagnosed with disseminated histoplasmosis, in six Brazilian tertiary medical centers.

METHODS

Prospective randomized multicenter open-label trial. Interventions: One or two-dose induction L-AmB therapy versus control (three arms), all followed by oral itraconazole therapy.



Clinical response at day 14



Overall survival at day 14



1-year overall survival



Nephrotoxicity at day 14
(any AKI criteria)

Single dose
10 mg/kg of L-AmB



84.0%

ARR = +10.5%

95% CI [-7.7% - 28.7%]

89.0%

ARR = -2.6%

95% CI [-15.6% - 10.4%]

73.7%

11.8%

10 mg/kg of L-AmB on D1,
and 5 mg/kg of L-AmB on D3



69.0%

ARR = -4.2%

95% CI [-24.8% - 16.3%]

78.0%

ARR = -13.7%

95% CI [-29.5% - 2.1%]

65.8%

26.7%

3 mg/kg of L-AmB daily for 2
weeks (control)



74.0%

89.7%

76.9%

29.7%

One day induction therapy with 10 mg/kg of L-AmB in AIDS-related histoplasmosis was safe. A phase III clinical trial is needed to confirm clinical response. A single-dose regimen would markedly reduce drug-acquisition costs and shorten and simplify treatment, which are key points in terms of increased access.

Conclusiones.

- Micosis invasivas continúan siendo entidades frecuentes en VIH.
 - Histoplasmosis, neumocistosis y criptococosis en nuestro medio.
- Hacer reconocimiento clínico temprano mejora el pronóstico.
 - Ag criptococo en suero si CD4 <200
 - Ag Urinario histoplasma si CD4 < 50
- Comprender y familiarizarse con las diferentes metodologías diagnósticas y sus rendimientos.
- Laboratorio de micología apoyo para el clínico.