

Istoplasmosi a presentazione cutanea simil-lepromatosa in un paziente africano HIV+

Leprosy-like cutaneous presentation of Histoplasma capsulatum infection in an African HIV+ patient

Francesco Scarlata, Claudia Imburgia, Marcello Trizzino, Lucina Titone

Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Sezione di Malattie Infettive, Università di Palermo, Palermo, Italy

Histoplasma capsulatum (HC) è un fungo dimorfo opportunisto la cui infezione nell'immunocompetente decorre generalmente in forma asintomatica, simil-influenzale o di blanda pneumopatia autolimitantesi [1]. Pazienti anziani con preesistenti patologie broncopulmonari croniche possono invece presentare lesioni polmonari cavitare a decorso cronico, mentre forme disseminate si osservano non infrequentemente in pazienti HIV+ o comunque con severo deficit dell'immunità cellulomediata [2, 3]. Due varietà di HC sono considerate patogeni per l'uomo: *HC var dubosii* (8-15 micron, presente nell'Africa sub-Sahariana) e la più diffusa *HC var capsulatum* (2-4 micron, isolato in molte aree del mondo ma soprattutto in Nord America). Reservoir è il suolo di aree temperate o tropicali contaminato da feci di uccelli ospitanti il fungo. Il micete si trova in genere a circa 20 cm dalla superficie e la trasmissione all'uomo avviene per inalazione di microconidi particolarmente in occasione di lavori di movimento terra [4]. Pur essendo possibile ricorrere a metodiche colturali (lente e a bassa sensibilità), all'identificazione di Ag o DNA, la diagnosi dei casi riportati in letteratura si basa in genere sulla valutazione istopatologica dell'espettorato o di materiale tessutale. Particolarmente utile è la metodica di *fine-needle aspiration cytology* [5].

■ CASO CLINICO

Nell'agosto 2011 un ghanese di 36 anni, ininterrottamente in Italia da due anni, veniva ricoverato con diagnosi di "sospetta lebbra" presso la nostra U.O. per un complesso quadro clinico in-

sorto da 15 gg circa: febbre irregolare accompagnata da cefalea e tosse catarrale, disturbi visivi e lesioni papulonodulari diffuse. Il pz era un HIV+ *late presenter*, da 4 mesi in HAART (DRV/r + TDF/FTC) presso altra struttura e con recente conta di CD4 di 17/mm³ e VL di 27 copie/ml.

Al ricovero si presentava in buone condizioni neuropsichiche, febbrile (38°C), con il viso e in minor misura il resto del corpo cosparso da lesioni papulonodulari del diametro di 1-3 cm, in parte eritematose, alcune ombelicate, altre pustolose o ulcerate (Figura 1). Una papula rossastra di mezzo cm si notava anche all'estremità nasale della congiuntiva dx. Presente anche modesta epatosplenomegalia e adenopatia generalizzata. All'ascoltazione del torace rantoli crepitanti su entrambi gli ambiti polmonari. Gli esami ematochimici routinari rivelavano discreta anemia e leucopenia e un modesto aumento di transaminasi, fosfatasi alcaline, gammaGT ed amilasi. Negativi Mantoux e Quantiferon.

Ad Rx e TC torace in entrambi i polmoni lesioni disseminate macronodulari escavate con iperplasia dei linfonodi ilari. All'RMN encefalo area iperintensa in sede basale con evidente *enhancement*. Non lesioni focali all'ecografia cardiaca e addominale.

La negatività della ricerca di micobatteri al triplice espettorato indotto e agli scarificati cutanei escludeva tanto la lebbra che l'origine tubercolare delle lesioni polmonari. Negativa la ricerca di antigeni criptococcici, anticorpi anti-leishmania, PCR per Leishmania, mentre l'esame microscopico dello scarificato di una lesione pustolosa metteva in evidenza ife fungine che la negatività della coltura non permettevano di caratterizzare.



Figura 1 - Istoplasmosi disseminata in HIV: lesioni cutanee.

L'esame istologico del materiale biotico prelevato da una lesione cutanea e dal nodulo congiuntivale evidenziava invece, nel contesto di un processo flogistico di tipo granulomatoso, la presenza di numerosi elementi rotondeggianti morfologicamente e tintorialmente ascrivibili ad *Histoplasma capsulatum*.

Nell'ambito delle opzioni previste dalle linee guida il pz veniva quindi sottoposto a terapia con amfotericina B liposomiale 5 mg/kg/die per 21 gg e quindi con itraconazolo x os 200 mg/8 h per i primi tre gg, quindi 200 mg/12 h, con sospensione prevista soltanto al raggiungimento di 200 CD4/mm³ (6). Dopo i primi 10 gg di terapia si osservava già un sensibile miglioramento delle condizioni generali e delle lesioni cutanee. Alla dimissione, dopo un mese di terapia, residuavano soltanto reliquati cutanei scleroatrofici e cicatriziali, pur in assenza di significativa ricostituzione immunitaria (CD4 34/mm³). TC polmonare e cerebrale a tre mesi evidenziava altresì un netto miglioramento delle lesioni focali.

■ DISCUSSIONE

L'istoplasmosi è rara in Europa, ove tale patologia è riportata quasi esclusivamente in pa-

zienti provenienti da, o con una storia di viaggi in, regioni endemiche anche molto remota (fino a 50 anni) [7, 8]. D'altra parte, nei soggetti HIV+ i fattori di rischio sono: CD4 <200/mm³ e sierologia positiva per *Histoplasma* prima del default immunitario [9]. Quindi, negli immunodepressi anche l'istoplasmosi è generalmente una patologia da riattivazione, come probabilmente occorso al nostro paziente, HIV+ con 17 CD4/mm³ che aveva lasciato il Ghana (senza farvi più ritorno) da tre anni.

Il nostro caso ha inoltre presentato problematiche complesse di diagnosi differenziale prima che l'istopatologia ne permettesse di ascriverlo ad istoplasmosi disseminata a cute, mucose, SRE, polmone ed encefalo.

Le lesioni cutanee erano infatti compatibili con la lebbra lepromatosa o *borderline* (presente in Ghana ed anch'essa a possibile lunga incubazione), con la leishmaniosi cutanea diffusa nonché (per la sede e l'ombellicatura di molte lesioni) con il mollusco contagioso grave dell'immunodepresso. D'altra parte, lesioni polmonari scavate da *Mycobacterium leprae* per quanto rare sono possibili così come una confezione HIV-TB, che la negatività della Mantoux e del Quantiferon non permettevano ovviamente di escludere, considerato il grave depauperamento dei CD4.

Eccezionale sembra d'altra parte essere (diversamente da altre forme di compromissione oculare) la localizzazione congiuntivale, della quale vengono riportati in letteratura soltanto due casi [10].

L'istoplasmosi deve quindi essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale delle lesioni produttive cutanee, particolarmente in pazienti che hanno soggiornato anche in epoca remota in aree endemiche (Stati Uniti e America Latina, Africa sub-sahariana). Il *gold standard* diagnostico è l'esame istopatologico delle lesioni. La diagnostica per immagini di polmone, encefalo e addome è necessaria per indagare sulle più frequenti localizzazioni viscerali.

Particolarmente rapida, malgrado il marcato deficit immunitario, è stata la risposta terapeutica all'amfotericina B liposomiale, seguita da terapia a lungo termine con itraconazolo.

Keywords: histoplasmosis, mycosis, HIV+.

Ringraziamenti

Prof.ssa Daniela Cabibbi - Sez. Anatomia Patologica del Dip.to di Scienze per la Promozione della Salute dell'Università di Palermo.

RIASSUNTO

Histoplasma capsulatum è un fungo dimorfico opportunista responsabile di infezioni (piuttosto rare in Europa) molto spesso sub-cliniche o simil-influenzali ma potenzialmente letali nell'ospite immunocompromesso. Abbiamo osservato un caso

di istoplasmosi disseminata in un paziente africano HIV+ con una presentazione cutanea simil-lepromatosa e il coinvolgimento di polmone, encefalo, SRE e occhio. Rapida la risposta alla terapia con amfotericina B liposomiale e itraconazolo.

SUMMARY

Histoplasma capsulatum is an opportunistic dimorphic fungus responsible for most often self-limiting or flu-like infections but is potentially lethal in immunocompromised hosts. Histoplasmosis is rare in Europe. We reported a case of disseminated histoplasmosis in an

African HIV patient with a leprosy-like primary cutaneous presentation and involvement of lungs, brain, lymphnodes and eye. Therapy with liposomal B amphotericin and itraconazole led to prompt resolution of the symptoms.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Goodwin R.A.Jr., Loyd J.E., Des Prez R.M. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* (Baltimore). 60, 231-266, 1981.
- [2] Wheat L.J., Connolly-Stringfield P.A., Baker R.L., et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine* (Baltimore). 69, 361-374, 1990.
- [3] McKinsey D.S., Speigel R.A., Hutwagner L., et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Incidence, risk factors and pathophysiology. *Clin. Infect. Dis.* 24, 1195-1203, 1997.
- [4] Emmons C.W. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Public Health Rep.* 64, 892-896, 1949.
- [5] Arghya B., Kaushik M., Mimi G., Subrata C. Cyto-diagnosis of cutaneous histoplasmosis in HIV positive patient initially presenting with multiple umbilicated disseminated skin nodules. *Diagn. Cytopathol.* 2011 Oct 11. doi: 10.1002/dc.21814.
- [6] Kauffman C.A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 115-132, 2007.
- [7] Ashbee H.R., Evans E.G., Viviani M.A., et al. & ECMM Working Group on Histoplasmosis. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med. Mycol.* 46, 1, 57-65, 2008.
- [8] Inojosa W., Rossi M.C., Laurino L., et al. Progressive disseminated histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients from West-Africa: report of four imported cases in Italy. *Infezioni in Medicina* 1, 49-55, 2011.
- [9] McKinsey D.S., Speigel R.A., Hutwagner L., et al. Prospective study of Histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Incidence, risk factors and pathophysiology. *Clin. Infect. Dis.* 24, 1195-1203, 1997.
- [10] Shirali A., Kini J., Vupputuri A., Kuruvila M., Prabhu M.V. Disseminated histoplasmosis with conjunctival involvement in an immunocompromised patient. *Indian J. Sex. Transm. Dis.* 31, 1, 35-38, 2010.