

Histoplasmosis Diseminada. Presentación de un Caso

Dejanire Morón *
Esmerry Moreno *
Raíza Morón **
Gerson Zambrano ***
Delia Barreto ****
Miltie Rivero *

RESUMEN: Se reporta el caso clínico de un paciente que presentó histoplasmosis. La histoplasmosis es una micosis sistémica producida por el *Histoplasma Capsulatum* que puede presentarse como: una infección respiratoria tipo influenza asintomática, afección pulmonar crónica, enfermedad del mediastino ocular, o enfermedad diseminada progresiva multiorgánica de mediación inmunológica. La histoplasmosis diseminada se presenta en la mayoría de los casos en huéspedes con inmunidad comprometida. El cuadro inicial corresponde a los criterios de fiebre de origen desconocido. Se puede presentar hepatoesplenomegalia, linfadenopatías periféricas, ulceraciones de mucosas en especial orofaringe, insuficiencia suprarrenal, meningitis linfocítica crónica, endocarditis de cultivo negativo, aumento de la velocidad de sedimentación (VSG), pancitopenia, aumento de fosfatasas alcalinas. Se realiza cultivo, serología, estudio histopatológico en los órganos afectados para detectar anticuerpos séricos por fijación de complemento.

PALABRAS CLAVE: Histoplasmosis Diseminada, Micosis Sistémica e *Histoplasma Capsulatum*.

SUMMARY: It is presented the clinical case of a patient with histoplasmosis. The histoplasmosis is a systemic mycosis produced by *histoplasma capsulatum* that can be presented as: respiratory infection type a symptomatic influenza, a chronic cavitary pulmonary affection, revealed an ocular mediastinum disease, or a multiorgan progressive disseminate disease of immunologist origin.

The disseminate Histoplasmosis, in the majority of the cases is presented in immunitary compromises patients. In the beginning it corresponds to the criterion of unknown origin fever. There is hepatoesplenomegaly, peripheral linfadenopatías, mucous ulcer, specially in oropharynx suprarrenal insufficiency, chronic linfocitic meningitis, negative cultivation endocarditis, pancitopenia, high levels of V.S.G., high levels of phosphates alkaline, cultivate, serologic, histopathologic studies of affected organs to detect serous antibodies by complement fixation.

KEY WORDS: Disseminated Histoplasmosis, Systemic Mycosis and *Histoplasma Capsulatum*.

- * Residente de Postgrado Medicina Interna del Hospital Ricardo Baquero González. Dto Capital. Caracas.
- ** Residente de Pediatría Hospital Pérez de León de Petare. Edo. Miranda.
- *** Adjunto del Servicio de Medicina Crítica Hospital Pérez de León de Petare. Edo. Miranda.
- **** Residente del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Rísquez. Dto. Capital. Caracas.

CASO CLINICO

Se trata de paciente masculino de 21 años de edad, natural y procedente de la localidad quien refiere inicio de enfermedad actual aproximadamente el 01/09/98, cuando presenta febrícula, precedida de escalofríos, a predominio nocturno, atenuada con acetaminofén, con períodos de apirexia de 4-5 días. Desde el día 15/09/98 cambia el patrón de fiebre, diaria sin patrón definido, concomitantemente presenta mialgias, artralgias, malestar general y cefalea frontal motivo por el cual consulta a centro hospitalario donde indican cefalexina, no mejorando cuadro clínico, acude nuevamente a centro clínico donde le diagnostican infección urinaria, tratada con ciprofloxacina 500 mg c/12 horas por 5 días sin mejoría, motivo por el cual acude el día 01/10/98 al Hospital Ricardo Baquero decidiéndose su ingreso para estudio.

• Antecedentes Personales:

- Asma bronquial desde los 3 años de edad, última crisis en 1996.
- Traumatismo craneoencefálico severo con hematoma epidural derecho y edema cerebral que ameritó ingreso

a Unidad de Terapia Intensiva durante 15 días en el año 1995, tratamiento posterior con difenilhidantoína y carbamazepina, además de esteroides en cantidad y tiempo no precisados.

- Bronconeumonía en 2 oportunidades posterior al traumatismo craneoencefálico.

• Hábitos Psicobiológicos

- Hábitos sexuales: heterosexual, niega relación actualmente.
- Drogas lícitas: difenilhidantoína 100 mg, vía oral diarios, carbamazepina 200 mg v.o. c/12 horas.

• Examen Funcional

- General: refiere pérdida de peso no cuantificada desde hace 1 mes.
- Gastrointestinal: apetito disminuido con enfermedad actual. Evacuaciones duras sin moco, ni sangre, 1 vez al día.

- Genitourinario: orinas coléricas desde hace 1 semana, niega disuria. Micciones: 6 diarias.

Examen Físico

- TA: 110/60 mmHg Fc 86 x' Fr 22x'
- Paciente luce en regulares condiciones generales, palidez cutáneo mucosa moderada, afebril al tacto.
- Boca: labios indemnes, mucosa bucal húmeda, con lesiones blanquecinas.
- Cuello: simétrico, móvil, adenopatía cervical media de aproximadamente 0.4 cm, móvil, dolorosa, no adherida a planos profundos.
- Neurológico: diestro, consciente, orientado en tiempo, espacio, y persona, lenguaje coherente y fluido, pensamiento curso y contenido acordes, memoria de evocación y fijación conservadas, sensibilidad superficial y profunda conservadas, tono y fuerza muscular II/IV, pares craneales indemnes, marcha inestable.

Paraclínicos

- 09/09/98: Examen de heces: normal.
Hematología completa GB 7.000, seg 60 %, linf 40 %, Hgb 12 g/dl, Hcto 39 %, plaquetas 295.000, glicemia 80 mg/dl.
- 16/09/98: Examen de orina: bacterias moderadas, hematies 0-3 XC, células epiteliales planas 4-5 XC, leucocitos 8-10XC, proteínas +, acetona trazas.
- 20/09/98: HIV negativo.
- 23/09/98: Urocultivo negativo.
- 26/09/98: GB 2.300, seg 78%, linf 22 %, Hgb 8.9 g/dl, Hcto 27.7 %, MCV 86 fl, MCHC 32.1 g/dl, MCM 27.6 pg, plaquetas 80.000. Conclusión: leucopenia, anemia normocítica, normocrómica, trombocitopenia. Permanece sin cambios desde el punto de vista de laboratorio.

Paciente ingresa con los siguientes diagnósticos:

1. Síndrome febril prolongado.
2. Pancitopenia en estudio.
3. Candidiasis oral.
4. Infección por retrovirus a descartar.
5. Mieloptosis a descartar.

Recibe tratamiento a base de: dieta líquida a tolerancia, hidratación parenteral 1500 cc solución 0.45% + 20 meq KCL

cada frasco de solución para 24 horas, acetaminofén SOS 500 mg c/4 horas, sucralfato 5 cc vo c/6horas, daktarin jalea en mucosa oral c/2 horas.

El día 02/10/98 los paraclínicos muestran glicemia 105 mg/dl, retención de azoados BUN 24 mg/dl, creatinina 1.6 mg/dl, hipoproteinemia: albúmina 0.34 g/dl, globulina 0.16 g/dl, elevación de aminotransferasas TGP 318 U/L, TGO 639U/L, GB 1600, plaquetas 51.000.

Se trata como paciente neutropénico instaurándose tratamiento con cefotaxime 1 g intravenoso c/8 h, amikacina 1 g intravenoso diario, durante 5 días sin mejoría clínica, se cambia antibioticoterapia a ceftazidima 1 g intravenoso c/8 h, gentamicina 80 mg intravenoso diario, diflucan 150 mg vía oral diarios, prednisona 50 mg vía oral diarios con evolución tórpida.

Para el día 09/10/98 se asocia dolor y distensión abdominal, ameritando colocación de sonda nasogástrica.

Se realiza Ecosonograma Abdominal que reporta hepatomegalia, bazo de dimensiones límites, ganglios retroperitoneales escasos, signos de nefropatía grado III probable glomerulonefritis aguda (GNA). Conclusión: descartar enfermedad mieloproliferativa.

TAC abdominal reporta derrame pleural discreto bilateral. Los hallazgos de hepatoesplenomegalia aunados a la presencia de adenopatias retroperitoneales plantean descartar diagnóstico de Enfermedad linfoproliferativa tipo linfoma no Hodgkin. Proceso inflamatorio alifásico en vesícula biliar.

Laboratorio del 12/10/98 reporta hiponatremia, hipopotasemia, pancitopenia, hipoglicemia, retención de azoados, anemia. Gasometría reporta acidosis metabólica.

El paciente con deterioro neurológico presenta convulsiones tónico-clónicas generalizadas, hipotensión arterial (ameritando uso de vasoactivos), anuria. Se omiten ceftazidima y gentamicina iniciándose tratamiento el día 13/10/98 con vancomicina 500 mg intravenoso c/12 h, fluconazol 100 mg intravenosos diarios sin mejoría. Fallece el día 14/10/98 por:
1) Falla multiorgánica por sepsis secundaria a linfoma. Se toma biopsia en ganglios cervical izquierdo, paraórtico, hígado, bazo, reportando para el día 22/10/98 histoplasmosis diseminada.

DISCUSION

En el caso anteriormente expuesto nos damos cuenta de la importancia de diagnosticar una enfermedad tan peligrosa como lo es la Histoplasmosis diseminada, el paciente en cuestión para el momento de su ingreso al hospital cumplía con los criterios de fiebre de origen desconocido, además de alteraciones en los exámenes paraclínicos. Esta es una enfermedad inusual que cuando se presenta en un huésped inmunocomprometido es rápidamente progresiva y conduce a la muerte.

La Histoplasmosis diseminada es una micosis sistémica producida por el *Histoplasma Capsulatum* que puede

presentarse como una infección respiratoria tipo influenza asintomática, una afección pulmonar cavitaria crónica, o manifestarse como enfermedad del mediastino ocular o diseminada progresiva multiorgánica de mediación inmunológica.⁸

Las esporas o fragmentos unicelulares son inhalados y causan una neumonitis localizada o diseminada. Los pacientes que inhalan un inóculo grande manifiestan infección pulmonar severa y potencialmente fatal.²⁴ La diseminación hematogena de los pulmones a otros tejidos comúnmente ocurre durante la primera o segunda semana de infección antes que se desarrolle inmunidad específica, 10 a 14 días después de la exposición se desarrolla la inmunidad celular, primero en los pulmones y ganglios linfáticos mediastinales y luego a través del sistema reticuloendotelial. Los linfocitos derivados del timo activan a los macrófagos para asumir propiedades fungicidas.¹ Esos mecanismos controlan la infección en individuos inmunocompetentes; en ausencia de inmunidad celular intacta ocurre diseminación hematogena envolviendo otros tejidos extrapulmonares.²¹ La reactivación de un foco viejo de infección puede ocurrir como consecuencia de inmunosupresión, tales casos son reconocidos fuera de áreas endémicas en pacientes que han vivido previamente en dichas áreas. La reinfección es también vista; ocurre en personas con histoplasmosis aguda con radiología, test de piel o evidencia en laboratorio de infección pasada. La reinfección puede ser menos severa que el primer episodio, como resultado de inmunidad protectora.⁸

La histoplasmosis diseminada se presenta en la mayoría de los casos en huéspedes con inmunidad comprometida, el cuadro inicial corresponde a los criterios de fiebre de origen desconocido.^{8,16} En la histoplasmosis pulmonar aguda los síntomas son: fiebre, mialgias, anorexia, tos y dolor torácico. La radiología del tórax demuestra infiltrados en parches, ganglios linfáticos mediastinales, hilos prominentes, pero pudiera ser normal. Los pacientes pueden desarrollar insuficiencia respiratoria causada por compromiso pulmonar difuso y pueden manifestar diseminación extrapulmonar progresiva. La pericarditis ocurre en aproximadamente 10% de los casos sintomáticos y es causada por la reacción inmunológica a la histoplasmosis en los ganglios linfáticos mediastinales adyacentes.^{12,22} Las manifestaciones reumatológicas ocurren aproximadamente en el 10% de los pacientes principalmente mujeres, lo más frecuente es la artritis poliarticular y simétrica de las extremidades inferiores y superiores.

HISTOPLASMOIS PULMONAR CRONICA

Generalmente los pacientes desarrollan infección pulmonar crónica, con síntomas tales como: tos, dolor torácico, fiebre, cavernas visualizadas en la radiología y tomografía. Es progresiva, se forman nuevas cavernas y fistulas broncopleurales.^{13,23}

HISTOPLASMOIS DISEMINADA

La enfermedad progresiva es inusual, excepto en el huésped inmunocomprometido y en edades extremas de la vida.¹⁸ La severidad varía; depende del grado de deficiencia de inmunidad y tiempo de exposición. Un curso agudo, rápidamente fatal, caracteriza a la infección en niños y en quienes están

severamente inmunosuprimidos. Los hallazgos clínicos no son específicos e incluyen fiebre, pérdida de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, lesiones en piel y mucosas, meningitis crónica y granulomas cerebrales o espinales. Los pacientes severamente inmunosuprimidos pueden presentar shock, distress respiratorio, falla hepática, renal, coagulopatías, insuficiencia suprarrenal. Otras áreas de diseminación incluyen riñones, piel, hueso, articulaciones. La endocarditis es una manifestación rara, el cultivo es negativo y se manifiesta por émbolos sistémicos. El laboratorio demuestra anemia 50%, leucopenia 33%, linfopenia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, elevación LDH en pacientes con SIDA.^{4,7,44} Radiología 70% anormal con infiltrado intersticial o reticulonodular. TAC abdominal demuestra hepatoesplenomegalia, linfadenopatías intrabdominales.

HISTOPLASMOIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Ocurre 10-20% de los casos y podría manifestarse como meningitis linfocítica, lesiones de médula espinal, cerebro, accidentes cerebrovasculares causados por compromiso vascular, émbolo cerebral o encefalitis difusa. En el 10-30% de los casos ocurren convulsiones o déficits neurológicos focales.^{2,14,17}

HISTOPLASMOIS OCULAR

La coroiditis ataca la mácula y causa pérdida visual, pero no hay evidencia científica que establezca al histoplasma capsulatum como causal.

DIAGNOSTICO

Se necesitan cultivos, detección de antígenos, test serológicos para el diagnóstico.²⁰ Los cultivos son positivos en el 85% de los pacientes, los cultivos de líquido cefalorraquídeo son positivos en el 50% de los pacientes con meningitis.¹⁷

Los test serológicos son positivos en aproximadamente 90% de los pacientes con histoplasmosis sintomática, 80% en histoplasmosis diseminada y 100% en la histoplasmosis pulmonar aguda y crónica. En individuos inmunosuprimidos son aproximadamente 70%.^{15,23}

El test de fijación de complemento es más sensitivo que el test de inmunodifusión, las limitaciones de los test serológicos incluye el retardo en el desarrollo de anticuerpos (6 semanas después de la exposición) y los resultados falsos negativos de los pacientes inmunosuprimidos.

El test de histoplasmina cutáneo es poco útil, aunque es positivo en muchos pacientes, en aproximadamente 50-80% de los pacientes de áreas endémicas es positivo, lo que limita el uso para el diagnóstico.

DETECCION DE ANTIGENOS: La detección de glicoproteína en la sangre y orina de sujetos infectados ofrece un diagnóstico rápido, el antígeno puede ser detectado en orina en el 90% de infección diseminada y 75% en la pulmonar aguda. Falsos negativos pueden ser causados por actividad parecida al factor reumatoideo.

TINCIÓN DE CADENAS: La tinción de Wright en sangre periférica permite el diagnóstico rápido pero tiene más baja sensibilidad que el cultivo o detección de antígenos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda muchas veces es innecesario, los pacientes se recuperan espontáneamente en pocas semanas. Los pacientes disnéicos e hipóxicos pueden responder a la terapia fúngica y al tratamiento con corticosteroides.

En la histoplasmosis pulmonar crónica a todos los pacientes hay que darles tratamiento; la anfotericina B es efectiva en el 59-100% de los casos,¹¹ ketoconazol, itraconazol son efectivos 75-85% de los casos.^{5,6,10} En la histoplasmosis diseminada, el tratamiento con anfotericina B mejora al 70% de los pacientes. Itraconazol es efectivo 85% para los pacientes con leve a moderada sintomatología, comparado con el ketoconazol 56-70%.⁶ El itraconazol fue efectivo sólo en el 85% de los pacientes con SIDA y el ketoconazol sólo en el 10%.¹⁰

BIBLIOGRAFIA

- 1) ALLENDOERFER R., BOIVIN G.P., DEEPE G.S. JR.: Modulations on immune responses in murine pulmonary histoplasmosis. *J Infect Dis* 1997; 175: 905-14.
- 2) ANAISSIE E., FAINSTEIN V., SAMO T., SAROSI G.A.: Central nervous system histoplasmosis: an unappreciated complication of the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 84: 215-17.
- 3) BRODSKY A.L., GREGG M.B., KAUFFMAN L., MALLINSON G.F.: Outbreak of histoplasmosis associated with the 1.970 Earth Day activities. *Am J Med* 1973; 54: 333-42.
- 4) CORCORAN G.R., ALABDELY H. et al.: Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Aids weekly plus*. 1.990; 23: 29.
- 5) DISMUKES W.E., BRADSHAW R.W., CLOUD G.C. et al.: NIAID mycosis study group. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992; 93: 489-97.
- 6) DISMUJES W.E., BRADSHAW R.W., CLOUD G.C. et al.: Treatment of blastomycosis and histoplasmosis with ketoconazole: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 1985; 103 : 861-72.
- 7) GRAVISS E., VANDEN E., LACKE C. et al.: Clinical prediction model for differentiation of disseminated histoplasma capsulatum and mycobacterium avium complex infection in febrile patients with AIDS. *J Acq Imm Deficiency Syndromes* 2.000; 24: 30.
- 8) HARRINSON: Principios en Medicina Interna. 14ª Edición. Volumen I. 1998. Edición Internacional. Pp 1032.
- 9) KURTIN P.J., MCKINSEY D.S., GUPTA M.R., DRIKS M.: Histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: hematologic and bone marrow manifestations. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 367-72.
- 10) LEWIS L.: Treatment of systemic fungal infections. *Patient Care* 1999; 30:50.
- 11) PARKE J.D., SAROSI G.A. et al.: Treatment of chronic pulmonary histoplasmosis. *N Eng J Med* 1970; 283: 225-29.
- 12) PICARDI J.L., KAUFFMAN C.A., SCHWARZ J., HOLMES J.C.: Pericarditis caused by histoplasma capsulatum. *Am J Cardiol* 1976; 37: 82-88.
- 13) RICHARSON J., RONALD G.: Bronchopleural fistula and lymphocytic empyema due to histoplasma capsulatum. *Chest* 1997; 112: 1130.
- 14) SAMER D., TABBAL: Cerebral histoplasmosis. *New Eng J Med* 1990; 15: 340.
- 15) SATHAPATAYAVONGA B., BATTEIGER B.E., WHEAT J.: Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Med* 1993; 62: 263-70.
- 16) WHEAT L.J.: Diagnosis and management of histoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 1989; 8: 480-90.
- 17) WHEAT L.J.: Histoplasma capsulatum infections of the central nervous system. *A Clinical Review Med* 1990; 69: 244-60.
- 18) WHEAT J.L., CONNOLLY S., BAKER R.L. et al.: Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical, findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Med* 1990; 69: 361-74.
- 19) WHEAT J.L., HAFNER R., KORZUN A.H., LIMJOCO M.T. et al.: AIDS clinical trials group. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1995; 98: 336-42.
- 20) WHEAT H.T., KOHLER R.B. et al.: Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of histoplasma capsulatum antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med* 1986; 314: 83-88.
- 21) WHEAT L.J., SLAMA T.G., NORTON J.A. et al.: Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 159-63.
- 22) WHEAT L.J., STEIN L., CORYA B.C. et al.: Pericarditis as a manifestation of histoplasmosis during two large urban outbreak. *Med* 1983; 62: 110-19.
- 23) WHEAT L.J., WAS J., NORTON J. et al.: Cavitary histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic and laboratory features. *Med* 1984; 63: 201-9.
- 24) WYNNE J.W., OLSEN G.N.: Acute histoplasmosis presenting as the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1974; 66: 158-61.