

Histoplasmosis aguda diseminada en un niño inmunocompetente

Mario Forero-Manzano^{1,*}, Jurg Niederbacher-Velásquez², Juan Otoy-Castrillón¹, Paulina Ojeda³, Frank Serrato-Roa¹, Helga Luna¹, María Alexandra Pérez-Sotelo¹.

Resumen

La histoplasmosis es una patología endémica en Colombia. La verdadera incidencia en nuestro país es desconocida. En niños inmunocompetentes generalmente es un proceso autolimitado. Algunos casos pueden resultar un dilema diagnóstico por su amplio espectro de manifestaciones clínicas y diagnósticos diferenciales o por las dificultades de su confirmación sobre todo en zonas endémicas. Describimos el caso de un niño inmunocompetente con histoplasmosis diseminada aguda e importante compromiso respiratorio resaltando los dilemas que podrían presentarse en su diagnóstico y manejo.

Palabras clave: Histoplasmosis; niños; inmunocompetente.

Acute disseminated histoplasmosis in an immunocompetent child

Abstract

Histoplasmosis is an endemic pathology in Colombia but its real incidence in the country is unknown. In non-immunocompromised children, the mycosis is mainly a self-limited process. In endemic zones certain cases may represent a diagnostic dilemma due to the broad spectrum of clinical manifestations that complicate differential diagnosis and hinder the proper diagnosis. We describe the case of an immunocompetent child diagnosed with acute disseminated histoplasmosis who exhibited extensive respiratory involvement highlighting the dilemmas faced when attempting to establish the diagnosis and defining management.

Key Words: Histoplasmosis; Children; Immunocompetence.

Introducción

La histoplasmosis aguda diseminada es rara en niños mayores de 2 años e inmunocompetentes.^{1,2} Varias son las formas clínicas de presentación, citándose dentro de éstas: la histoplasmosis pulmonar aguda, forma diseminada aguda, diseminada progresiva y diseminada crónica.³ El primer caso de histoplasmosis en nuestro país fue descrito por el Dr. Gast Galvis en 1947.^{4,5} Pocos casos han sido descritos en Colombia en la población pediátrica y menos aún en inmunocompetentes.⁶⁻⁸ Se describe el caso de un niño con diagnóstico de histoplasmosis aguda diseminada con importante compromiso respiratorio.

Descripción del caso

Escolar masculino de 11 años, quien presenta fiebre, tos escasa, síntomas constitucionales y dolor abdominal aproximadamente dos meses antes del ingreso a nuestra institución.

En centro médico de primer nivel indican manejo sintomático. Reconsulta por persistencia de sintomatología asociada a disnea con el esfuerzo pocos días más tarde. Realizan radiografía de tórax la cual fue interpretada como neumonía multilobar. Fue manejado en hospitales de mediana complejidad con ampicilina - sulbactam por diez días ante el diagnóstico citado. Durante dicha estancia presenta deterioro clínico con aumento progresivo de la dificultad respiratoria por lo que fue remitido a centro de alta complejidad. Inician esquema antibiótico con vancomicina y meropenem por cerca de dos semanas, pero continuó con dificultad respiratoria, picos febriles y empeoramiento de imágenes radiológicas. Hemocultivos y baciloscopia directa seriada de jugo gástrico negativos. Ante sospecha de tuberculosis pulmonar inician tratamiento tetraconjugado antifímico; en extendido de jugo gástrico refirieron la presencia de "abundantes hongos" adicionando Anfotericina B. Ante no mejoría cambian manejo antibiótico a linezolid y remiten a nuestra institución,

1 Departamento de Pediatría. Instituto del Corazón de Floridablanca. Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga. Santander.

2 Universidad Industrial de Santander. Departamento de Pediatría. Bucaramanga, Colombia.

3 Servicio de Patología. Hospital Santa Clara. E.S.E. Bogotá. Colombia.

* Autor para correspondencia: Instituto del Corazón de Floridablanca. Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga. Santander Calle 155a n. 23-58, el Bosque, Floridablanca, Colombia.
marioforero@fcv.org; mforerom@gmail.com.

Recibido: 28/08/2016; Aceptado: 03/02/2017

Cómo citar este artículo: M. Forero-Manzano, et al. Histoplasmosis aguda diseminada en un niño inmunocompetente. Infectio 2017; 21(3):195-199

luego de un mes de hospitalización. Dentro del interrogatorio dirigido se encontró que en algunas horas del día y especialmente dos meses antes estuvo trabajando llenando bolsas con estiércol de ganado y tierra para abono del café. No había estado en contacto con tosedores crónicos. Había perdido aproximadamente 8 kilos de peso. No presentaba antecedentes perinatales, patológicos ni familiares.

Al examen físico de ingreso se encontró de positivo palidez mucocutánea, hipotrofia generalizada, disnea moderada, taquicardia, SpO₂: 95% con FiO₂ del 50%. Tiraje subcostal leve. Crépitos finos difusos a la auscultación pulmonar. No megalias abdominales. Laboratorios de ingreso con hemoleucograma: leucocitos: 7990 células/μL, neutrófilos: 73,3%, proteína C reactiva (PCR): 28,1mg/L, plaquetas: 120.000 células/μL, hemoglobina: 6,8 gr/dL, hematocrito: 22%. Función renal y hepática normal. ELISA VIH: Negativo. Gasimetría arterial: pH: 7,41, pCO₂: 38,2 mmHg, pO₂: 67 mmHg, SO₂: 93,8%, HCO₃: 24,1, DAaO₂: 254. Pa/FiO₂: 134. La radiografía de tórax de ingreso mostró opacidades alveolares difusas de predominio en 2/3 inferiores como se aprecia en la figura 1.



Figura 1. Rayos X de tórax, proyección anteroposterior. Se observa presencia de opacidades alveolares difusas en ambos campos pulmonares.

La fibrobroncoscopia no demostró alteraciones anatómicas, resultado del lavado broncoalveolar con cultivos negativos para gérmenes comunes, hongos y micobacterias. Tomografía de tórax contrastada: con nódulo de distribución aleatoria en forma difusa. Imágenes de árbol en gemación en ambos campos pulmonares. Consolidaciones posteriores de lóbulos inferiores. Adenomegalias mediastinales, axilares, cervicales e hiliares derechas (ver figura 2).

Prueba de tuberculina de 0 mm a las 72 horas. Galactomano en sangre negativo. Durante estancia persiste febril asociado a pobre ganancia de peso. Se decidió llevar a biopsia pulmonar por toracoscopia confirmando histoplasmosis pulmonar (figura 3) y biopsia de ganglio axilar con hiperplasia folicular reactiva.

Se suspendió tratamiento antituberculoso. Luego de tres semanas de manejo con anfotericina B, se continuó con itraconazol. Dada la severidad de la enfermedad, se decidió descar-

tar inmunodeficiencias, enfermedades linfoproliferativas o del colágeno. Mielograma con hematopoyesis normal y presencia de partículas redondeadas en histiocitos que podrían ser compatibles con *Histoplasma*. Mielocultivos negativos. ELISA VIH negativo. ANAS y ANCAS: negativos. Inmunoglobulinas A y M normales. Inmunoglobulina E y G elevadas (1462 UI/L y 2166 mg/dL respectivamente). Complemento sérico C3, C4 y CH50 normales. Subpoblaciones de linfocitos T CD3, CD4 y CD8 y linfocitos B por citometría de flujo: normales. Banda M para *Histoplasma* por inmunodifusión: positiva.

Cuatro semanas luego del ingreso reaparecen picos febriles asociados a cefalea intensa global pulsátil continua. Nuevos laboratorios con leucograma dentro de lo normal, trombocitosis leve. PCR en ascenso. Radiografía de tórax sin cambios significativos. Punción lumbar con líquido cefalorraquídeo claro, proteínas: 160 mg/dl, glucosa 61mg/dl, leucocitos: 30 por campo, 100% linfocitos, gram sin gérmenes, KOH negativo, cultivos negativos. Glucemia sérica: 78 mg/dl. Tomografía cerebral simple normal. Se consideró posible compromiso meníngeo secundario a infección micótica, se continuó igual manejo con itraconazol. Luego de 56 días de estancia se da egreso continuando manejo con itraconazol. Una radiografía de tórax fue realizada previa al egreso (figura 4). Control ambulatorio dos meses después refiriendo disnea leve con esfuerzo moderado, ganancia de peso adecuada y cefalea global pulsátil intermitente de leve intensidad.

Discusión

La histoplasmosis fue sospechada por primera vez por el médico Samuel Taylor Darling hacia finales de 1905, en un caso de autopsia de un adulto masculino natural de Martinica, quien presentó la forma diseminada mientras trabajaba en una zona del canal de Panamá, refiriéndola como una enfermedad secundaria a un protozoo¹. Posteriormente en 1912, Rocha-Lima, estudiante brasileiro, sugirió que éste se trataba más de una levadura. Los Doctores Dodd y Tompkins en 1934, realizan por primera vez el diagnóstico en un niño.³ Son pocos los casos de la forma diseminada en pacientes inmunocompetentes reportados hasta el momento en Colombia⁶⁻⁸. En los últimos años la incidencia en todos los grupos de edad viene en aumento, gracias a enfermedades que cursan con inmunocompromiso (asociado principalmente a infección por el virus de inmunodeficiencia humana - VIH)^{3,10,11} o al uso de citotóxicos e inmunosupresores, especialmente micofenolato¹¹⁻¹³. También se ha sugerido la presencia de antígenos HLA del complejo mayor de histocompatibilidad que podrían predisponer a su desarrollo, mencionando principalmente el *HLA-B22* para enfermedad pulmonar primaria y posiblemente la forma diseminada y los *HLA-B7* y *HLA-DRw2* relacionados al síndrome de histoplasmosis ocular presunta, del inglés (*Syndrome of Presumed Ocular Histoplasmosis*)¹³. En modelos experimentales se han encontrado diferencias relacionadas con el sexo, presentando las hembras menor susceptibilidad y por ende formas menos agresivas, que pudiera estar en relación a fenómenos hormonales no estudiados¹⁴.

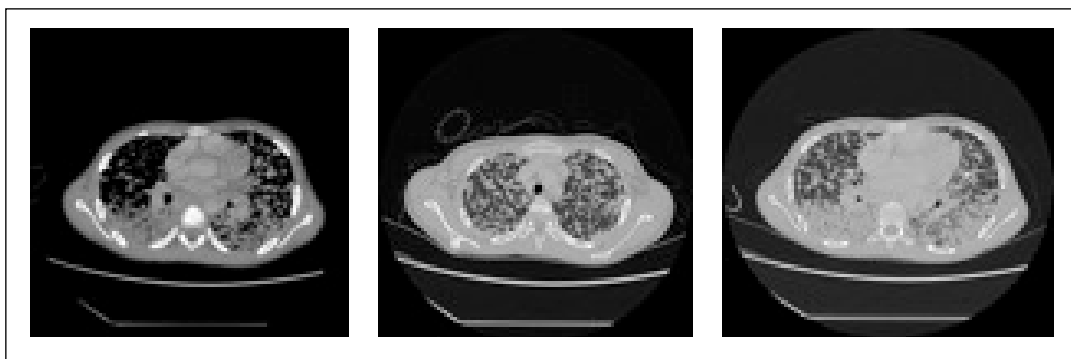


Figura 2. Tomografía de tórax con medio de contraste. Ver descripción en el texto.

En series de casos reportadas en Colombia, la mayoría de los niños con esta entidad cursaban con alguna condición predisponente. En la serie de Tobón et al,⁸ 5 de los 7 casos presentaron malnutrición (71,4%). En otra de las series de Arango et al,⁶ en el subgrupo de menores de 15 años de la cohorte, seis (35,3%) de los 17 niños tenían algún factor predisponente asociado. En esta misma serie sólo en 3 (17,6%) se tuvo el antecedente de exposición, como en el presente caso.

Del *Histoplasma capsulatum*, su agente etiológico, se han identificado dos variedades que afectan al humano: *H. capsulatum* variedad *capsulatum* e *H. capsulatum* variedad *duboisii*,^{1,15} la primera distribuida principalmente en Estados Unidos de América y la segunda en el continente africano¹⁶. En Colombia se desconoce su perfil epidemiológico. La exposición o contacto con suelos contaminados de guano de aves o murciélagos que habitan en cuevas o edificaciones abandonadas son las principales fuentes de contaminación¹. Esta exposición es clara en nuestro paciente a pesar de que desconocemos de su presencia en el sitio de residencia.

En la forma clínica primaria, las conidias ingresan por vía aérea tras su inhalación. Las que alcanzan el alvéolo son fagocitadas por los macrófagos, lográndose posteriormente multiplicarse dentro del mismo; este proceso genera un componente de neumonitis localizada o neumonitis debida a la inoculación^{15,17}. Por vía linfática, alcanza el ganglio satélite formando el complejo pulmonar bipolar, semejante al complejo de Ghon de la tuberculosis, uno de los diagnósticos diferenciales principales que tuvimos en cuenta. Luego a ésta, puede presentarse diseminación hematogena comprometiéndolo cualquier sistema u órgano, como se halló en nuestro paciente (compromiso en médula ósea y sospecha en el sistema nervioso central)¹⁸. La forma clínica primaria generalmente es autolimitada en personas inmunocompetentes pero puede progresar con una evolución y severidad variable en los inmunosuprimidos^{3,15,19}. Tras la exposición menos del 1% de los individuos presentarán síntomas.¹

La severidad depende del número de formas infectantes inhaladas y del estado inmune del hospedero. Cuando la exposición es intensa, puede desarrollarse enfermedad pulmonar severa que puede conducir a falla respiratoria (reflejado como síndrome de dificultad respiratoria agudo) como sucedió en nuestro paciente, y terminar en la muerte^{15,20}. El espectro de la enfermedad diseminada oscila de una forma

crónica y de curso intermitente en personas inmunocompetentes a una aguda y rápidamente fatal en niños y personas severamente inmunosuprimidas. El riesgo de enfermedad diseminada se incrementa con la edad¹⁹.

La forma diseminada aguda de propagación hematogena dentro de los macrófagos a través del sistema retículo endotelial¹⁷, se presenta en las primeras semanas tras la exposición. Dicha forma afecta principalmente a preescolares y pacientes con alguna forma de inmunodeficiencia. En nuestro caso creemos que la carga del inóculo fue el principal factor para el desarrollo de la clínica, ya que se descartaron alteraciones inmunológicas principales^{3,20}.

La fiebre persistente es el síntoma más frecuentemente referido. Síntomas respiratorios como la tos, disnea y astenia le siguen en frecuencia. En casos más avanzados puede presentarse falla orgánica múltiple como ocurrió en nuestro

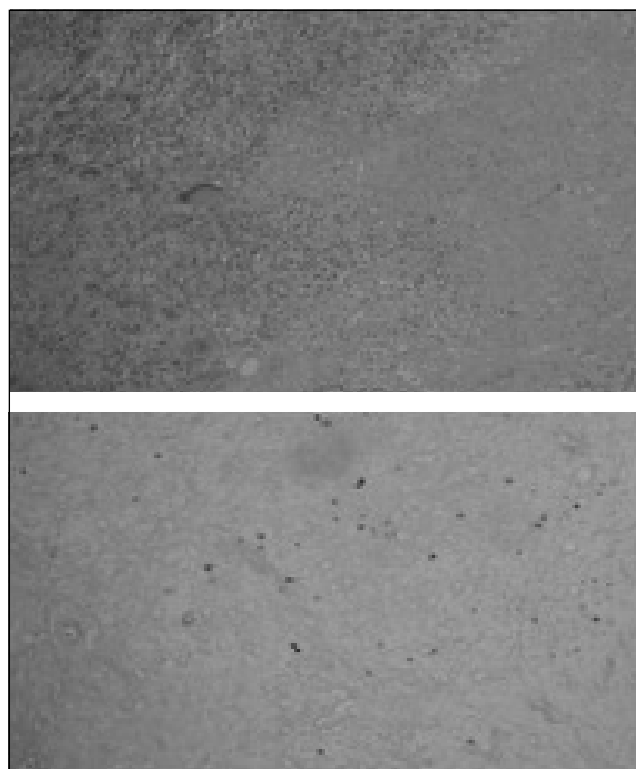


Figura 3. Coloración de hematoxilina eosina de tejido de biopsia pulmonar obtenida por toracoscopia (x100).



Figura 4. Rayos X de tórax, proyección anteroposterior tomada al egreso del caso descrito.

paciente. La hepatoesplenomegalia asociada a pancitopenia pueden estar presentes^{10,11,15,21}. En una serie de casos de la forma diseminada realizados en China²² y Australia¹⁷, se encontró que el 49.1% y 55.5% de los pacientes respectivamente no tenían enfermedad predisponente, caso similar ocurrió en una de las series colombianas (47,1%)⁶. Generalmente la fiebre es el síntoma más reportado, seguido de síntomas constitucionales y la pérdida de peso, tal como sucedió en el presente caso. Entre el 50 y 70% aproximadamente tenían hepatoesplenomegalia. Se reportó compromiso respiratorio en el 38.1% de los pacientes de la serie china¹⁷, del 50% en la australiana¹⁷, mientras que en las colombianas el compromiso respiratorio estuvo presente en el 47%⁶ y en la mayoría de los casos (85,7%) en la serie de Tobón et al⁸. El compromiso del sistema nervioso central está asociado a esta forma de presentación en hasta el 40%, presentándose como meningitis aislada y lesiones localizadas en 25%, cefalea en 10% y afectación de la médula espinal en 2.5%. En nuestro paciente la cefalea tardía y fiebre persistente a pesar del manejo luego de 3 semanas de anfotericina B y 2 semanas de itraconazol hizo que se sospechara el compromiso a este nivel¹⁵.

Estas características clínicas, sumadas a las radiológicas hacen que estos casos sean retos diagnósticos, sobre todo en Colombia, donde contamos con un amplio número de microorganismos endémicos. En el diagnóstico diferencial desde el punto de vista clínico y radiológico debería considerarse como primera posibilidad la tuberculosis. Desde el punto de vista microbiológico debe tenerse en cuenta al *Pneumocystis jirovecii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus spp.*, *Candida glabrata*, y más raramente otras especies de *Candida*^{1,3,23}.

Este caso es interesante porque refleja las dificultades y dilemas en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de pa-

cientes. Quizá la demora en el diagnóstico pudo facilitar el severo compromiso con el que ingresó el paciente, hecho que se retroalimentó con el equipo médico que inicialmente lo trató, pues la mortalidad por histoplasmosis diseminada no tratada puede llegar a ser del 80%, reduciéndose a 25% con el tratamiento antimicótico oportuno. Sumado a las diferencias en la efectividad de los antimicóticos, pues se reporta que en pacientes sin VIH-SIDA la anfotericina B es efectiva en el 68 – 72% de los casos, mientras que el ketoconazol en 56 – 70%, fluconazol en el 86% y 100% para el itraconazol¹⁵. Finalmente, la histoplasmosis continúa siendo una entidad prevalente en muchas zonas del mundo, generando alta morbi-mortalidad, especialmente en la población pediátrica. El diagnóstico puede resultar dispendioso y complejo, máxime cuando no se tiene una sospecha clínica⁶, lo que retarda su detección y por ende el resultado clínico final.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Ninguna.

Bibliografía

1. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. Clin Microbiol Rev. 2007; 20: 115-132.
2. Joshi SA, Kagal AS, Bharadwaj RS, Kulkarni SS y Jadhav, MV. Disseminated Histoplasmosis. Indian Med Micro. (2006; 24 (4): 297-8).
3. Fisher GB, Mocelin H, Bittencourt C, Oliveira FM, Orzechowski MX, Severo LC. Histoplasmosis in children. Paediatric Respiratory Reviews. 2009; 10: 172-177.
4. Gast Galvis A. Histoplasmosis en Colombia. Anales de la Sociedad de Biología de Bogotá 1947; 2: 203-207.
5. Llanos E y Ojeda P. Histoplasmosis pulmonar crónica. Rev Col Neumol. 2004; 16 (2): 105-107.
6. López LF, Valencia Y, Tobón AM, Velásquez O, Santa CD, Cáceres D, et al. Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients. Med Mycol. 2016; 0; 1-7.
7. Elorza M, Atehortúa S, Garcés C, Restrepo A, y Trujillo M. Histoplasmosis diseminada en niños inmunocompetentes: reporte de dos casos en el departamento de Antioquia y revisión de la literatura. Infectio. 2011; 15(3): 191-197.
8. Tobón MA, Franco L, Espinal D, et al. Disseminated Histoplasmosis in Children. The Role of Itraconazole Therapy. Pediatr Infect Dis J. 1996; 15: 1002-1008

9. Daher EF, Silva GB, Barros FA, Takeda CF, Mota RM, Ferreira MT, et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop Med Int Health*. 2007;12,9:1108-15.
10. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, y Wheat LJ. Histoplasmosis: Up –to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:729-745.
11. Lee AI, Koo S, Vaidya A, Katz JT, y Loscalzo J. A Bird’s-Eye View of Fever. *N Engl J Med*. 2011;365:1727-32.
12. Kurowski R y Ostapchuk M. Overview of histoplasmosis. *Am Fam Physician*. 2002. 66;12:2247-52.
13. Taylor ML, Pérea - Mejía A, Yamamoto – Furusho J y Granados J. Immunologic, genetic and social human risk factors associated to histoplasmosis: Studies in the State of Guerrero, Mexico. *Mycopathologia* 1997; 138: 137–141.
14. Vargas-Ochoa MC, Estrada-Hernández MR, Pérez-Torres A, Romero-Silva L, Muñoz-Mendoza W, Rivera-Zetina JD, et al,. Histoplasmosis diseminada. Informe de un caso de autopsia y revisión de la literatura. *Rev Fac Med UNAM*. 2006; 49, 3: 110-14.
15. Abidon M. Histoplasmosis. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(11):1145-51.
16. Wheat JL. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic áreas. *Mycoses*. 2006; 49, 274–282.
17. McLeod DS, Mortimer RH, Perry-Keene DA, Allworth A, Woods ML, Perry-Keene J, et al,. Histoplasmosis in Australia. Report of 16 Cases and Literature Review. *Medicine*. 2011; 90 (1): 61 – 68.
18. Yang B, Lu L, Li D, Liu L, Huang L, Chen L, et al,. Colonic involvement in disseminated histoplasmosis of an immunocompetent adult: case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:143.
19. Kurowski R y Ostapchuk M. Overview of histoplasmosis. *Am Fam Physician*. 2002. 66;12:2247-52.
20. Moshal KL y Novelli V. Exotic pulmonary infections. *Paediatric Resp Rev*; 1, 156–164.
21. McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Lesai M, Philzp A. Templeton PA, Moran CA. Thoracic Mycoses from Endemic Fungi: Radiologic – Pathologic Correlation. *Radiographics* 1995; 1 5: 255-270.
22. Pan B, Chen M, Pan W y Liao W. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases. *Mycoses*, 2013; 56, 212–221.
23. Gray ND, Grossman C, Moses I, y Brath LK. Histoplasmosis mimicking metastatic carcinoma. *J Respir Dis*. 2008; 29, 9: 360-4.