



A propósito de tres casos de histoplasmosis importada en nuestro hospital

Laura Molina, Margarita Garau, Jesús García, Mónica Odriozola* y Amalia del Palacio

Servicios de Microbiología y *Medicina Interna, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

Resumen

Desde 1999 hasta la actualidad ha habido en nuestro hospital tres casos de histoplasmosis de importación: uno en un individuo inmunocompetente y otros dos en pacientes inmunocomprometidos (trasplante renal e infección VIH C3). Dos pacientes eran oriundos de zonas endémicas (Guinea Ecuatorial y Ecuador) y otro paciente español tenía el antecedente de un viaje a la selva amazónica de Perú. Se comentan las formas clínicas y el diagnóstico microbiológico de la histoplasmosis.

Palabras clave

Histoplasma capsulatum, Micosis de importación

Three cases of imported histoplasmosis in our hospital

Summary

Since 1999 we have observed three cases of imported histoplasmosis in our hospital. One was an immunocompetent individual and two further patients were immunosuppressed (renal transplantation and HIV infection C3). Two patients were born in endemic areas (Equatorial Guinea and Ecuador) and a third patient had a history of previous travel to the Peruvian Amazonia. The different clinical presentations and diagnostic tools of histoplasmosis are discussed.

Key words

Histoplasma capsulatum, Imported mycoses

La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa producida por un hongo dimorfo, geófilo denominado *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* que afecta a seres humanos y a varias especies de animales. Existen otras dos variedades: *H. capsulatum* var. *duboisii*, agente etiológico de la histoplasmosis africana e *H. capsulatum* var. *farciminosum*, que causa linfangitis en caballos [1].

La histoplasmosis es endémica en América, y se asocia, sobre todo, a los valles de grandes ríos (Ohio, Mississippi, Missouri, cuenca del Río de la Plata y regiones vecinas a la Serra do Mar de Brasil). Se han descrito casos autóctonos en Europa, África, Australia, India y Extremo Oriente [2,3].

A continuación y dada la rareza en nuestro medio, presentamos tres casos de infección por *Histoplasma capsulatum* observados en nuestro hospital (dos previamente publicados) [4,5].

Caso 1. Paciente varón de 57 años procedente de Guinea Ecuatorial que residía en España desde hacía 20 años, VIH negativo [4]. Sometido a trasplante renal y diagnosticado de sarcoma de Kaposi. En Octubre de 1998 presentó hinchazón e intenso dolor progresivo de rodilla derecha que no respondía al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. El dolor interfería con el sueño y presentaba limitación de la flexión de la rodilla de 90°.

La radiografía de tórax fue normal y la exploración radiológica de la rodilla no evidenció signos de osteomielitis. En la ecografía abdominal se observaron adenopatías retroperitoneales.

El líquido sinovial se obtuvo por artrocentesis y se procesó para cultivo de bacterias, micobacterias y hongos (Tabla 1).

La visión directa del líquido sinovial con KOH fue negativa. A los doce días se aisló en cultivo puro en medios para hongos a 25 °C la fase micelial de *H. capsulatum*. El examen microscópico demostró micelios hialinos, ramificados y tabicados con macroconidias tuberculadas y microconidias piriformes (Figura 1). En agar infusión de cerebro y corazón con 5% de sangre de conejo, se obtuvo a 37 °C la fase levaduriforme que revirtió a fase micelial por subcultivo a 25-28 °C en agar glucosado de Sabouraud. Se estableció el diagnóstico de artritis infecciosa por *H. capsulatum*. Al no realizarse estudios anatomopatológicos ni micológicos de las adenopatías retroperitoneales no se pudo descartar una histoplasmosis diseminada. Se instauró tratamiento con anfotericina B liposomal hasta completar 2g y se continuó tratamiento de mantenimiento con itraconazol oral

Dirección para correspondencia:

Dra. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Doce de Octubre.
Avenida de Andalucía, Km 5.4. 28041 Madrid
Teléfono: +34 91 390 8239
Fax: +34 91 390 8358
E-mail: apalacioh@hdoc.insalud.es

Aceptado para publicación el 5 de Diciembre de 2002

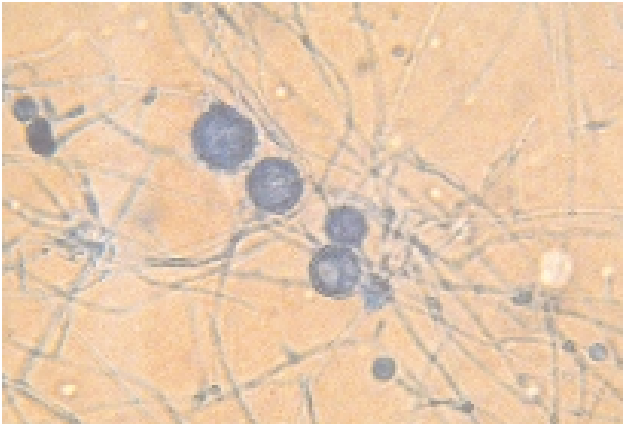


Figura 1. Tinción azul algodón de lactofenol (x 400). Se observan macroconidias características de *Histoplasma capsulatum* en medio de agar dextrosado de Sabouraud a 25 °C.

300mg/24 h. El enfermo falleció meses después como consecuencia de su sarcoma.

Caso 2. Paciente varón de 34 años, sin antecedentes de interés, que tras un viaje por la selva amazónica de Perú, país al que viajaba por primera vez y en el que había permanecido en una cueva 18 días antes de su ingreso, desarrolló un cuadro de fiebre en picos, tos seca, mialgias y cefalea [5]. La radiografía de tórax mostraba un patrón reticulonodular difuso de predominio en bases y presentaba crepitantes en los dos tercios inferiores pulmonares. Se pautó tratamiento antibiótico sin mejoría del paciente y se realizó biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar, además de iniciar tratamiento con itraconazol oral 200mg/12h. Ambas muestras se procesaron para cultivo de bacterias, hongos, micobacterias y virus, y se realizaron tinciones de Ziehl-Neelsen, Gram y metenamina-plata, siendo todas las pruebas negativas. Al quinto día de tratamiento con itraconazol el paciente mejoró clínica y gasométricamente. La serología para *H. capsulatum* fue negativa y el décimo día de ingreso se realizó la prueba intradérmica de histoplasmina que resultó marcadamente positiva, lo que permitió realizar un diagnóstico de histoplasmosis pulmonar aguda en individuo inmunocompetente. El paciente evolucionó hacia la curación.

Caso 3. Este caso es el último aparecido cronológicamente y no ha sido previamente publicado. Paciente varón de 37 años de origen ecuatoriano con infección por VIH en estadio C3, sin tratamiento antirretroviral, que residía en España desde hacía un año. Acudió a urgencias en Enero de 2002 por fiebre de 40 °C, síndrome constitucional y diarrea intermitente. La radiografía de tórax mostraba un infiltrado intersticial bilateral por lo que se sospechó neumonía por *Pneumocystis carinii* y se inició tratamiento con cotrimoxazol y con fluconazol por candidiasis orofaríngea resistente a nistatina. A la semana del alta acudió de nuevo a urgencias presentando mal aspecto general, fiebre alta, insuficiencia renal probablemente prerrenal, hipoglucemia severa, hipotensión e importante leucopenia. La radiografía de tórax mostraba un dudoso infiltrado intersticial bilateral y a la exploración física presentaba adenopatías axilares bilaterales, hepatomegalia de 3 cm y esplenomegalia leve; el TAC toracoabdominal no evidenció lesiones en las glándulas suprarrenales. Ante el empeoramiento del paciente se decidió realizar una punción de médula ósea que se procesó para cultivo de bacterias, micobacterias y hongos. En la tinción de Wright se observaron formas intracitoplasmáticas teñidas intensamente,

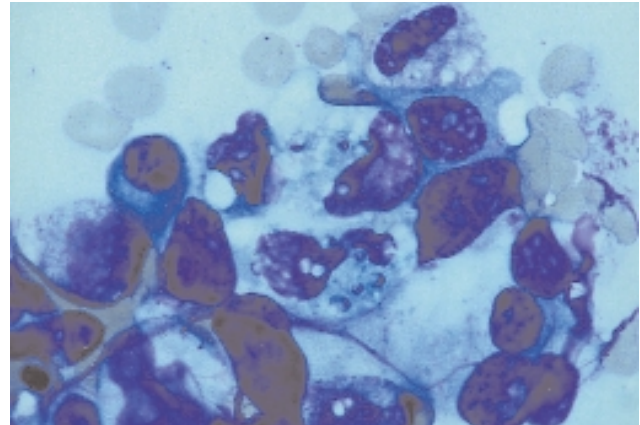


Figura 2. Tinción de médula ósea. Tinción de Wright. Se observa la forma levaduriforme parasitaria característica de *Histoplasma capsulatum* en el interior de los macrófagos.

con gemación única y halo a su alrededor compatibles con *H. capsulatum* (Figura 2). A los siete días se aisló la forma levaduriforme de *H. capsulatum* en placas de agar infusión de cerebro y corazón con 5% de sangre de conejo incubadas a 37 °C y cuatro días más tarde se obtuvo la fase micelial del hongo en medio de agar glucosado de Sabouraud incubado a 25 °C, observándose micelios tabicados con macroconidias tuberculadas digitiformes y microconidias piriformes. Por consiguiente se estableció el diagnóstico de histoplasmosis diseminada aguda en paciente inmunodeprimido. El tratamiento empírico incluyó anfotericina B liposomal y corticoides lo que ocasionó una mejoría objetiva a las 24h de comenzar el tratamiento. A los doce días se dio el alta con tratamiento de forma indefinida de itraconazol oral 200mg/12h.

Discusión. *H. capsulatum* se desarrolla bien en suelos ricos en sustancias orgánicas de pH ácido, en especial las contenidas en excrementos de murciélagos o aves. La mayor parte de las zonas endémicas se sitúan en la vecindad de grandes cuencas fluviales o a orillas de lagos, cuya temperatura media anual varía entre 15-20 °C con condiciones ambientales húmedas (pluviometría entre 800 y 1200 mm) [2].

La enfermedad se adquiere por inhalación de los conidios fúngicos o fragmentos de hifas que existen en el suelo de áreas endémicas. Una vez inhalado desarrolla la fase de levadura en el pulmón, la cual tiene predilección por el sistema retículo-endotelial pero se puede diseminar y afectar cualquier órgano [1]. En el segundo caso (Tabla 1) el enfermo probablemente inhaló un inóculo muy elevado de *H. capsulatum* por haber estado practicando espeleología en una cueva en área endémica. Las deyecciones de murciélagos en cuevas proporcionan un sustrato ideal para el desarrollo de *H. capsulatum*.

La inmunidad específica se desarrolla en las dos primeras semanas tras la infección y controla ésta en las personas inmunocompetentes. En caso de inmunodepresión la enfermedad progresa por vía hematogena afectando a tejidos extrapulmonares, como aconteció en el tercer caso y también en el primero (Tabla 1).

Tras una exposición de bajo nivel, menos del 5% de los individuos inmunocompetentes expuestos desarrollan la enfermedad sintomática y siguiendo una alta exposición la mayoría de los pacientes desarrollan infección sintomática; cuando disminuye la inmunidad celular se puede producir la reactivación de una histoplasmosis en individuos que provienen de regiones endémicas como sucedió en el primer y tercer casos presentados [6].

Tabla 1. Características clínico-micológicas de la infección por *H. capsulatum*.

Caso	¹ Ref.	Sexo	Edad (años)	País de origen	Estado inmunológico	Forma clínica	Diagnóstico Examen directo/Cultivo	Tratamiento	Evolución
1	4	Varón	57	Guinea Ecuatorial	Trasplante renal en tratamiento con esteroides, ciclosporina y micofenolato de mofetilo	Artritis de rodilla derecha	Líquido sinovial: - / +	Anfotericina B seguido de Itraconazol oral	Muerte por otra causa
2	5	Varón	34	² España	Normal	Pulmonar aguda	³ Espujo: - / -	Itraconazol oral	Curación
3	Caso actual	Varón	37	Ecuador	HIV estadio C3 11 CD4/mm ³	Diseminada aguda	Médula ósea: + / +	Anfotericina B más corticoides seguido de Itraconazol oral	En seguimiento, terapia de mantenimiento

¹Referencia bibliográfica; ²estancia en una cueva de la selva amazónica de Perú; ³intraderrmorreacción positiva con histoplasmina

En regiones de elevada endemicidad, más del 80% de la población adulta presenta reacciones cutáneas positivas a la histoplasmina, por lo que en estas áreas este procedimiento carece de valor diagnóstico [2].

Aunque la histoplasmosis es típicamente una enfermedad subclínica o autolimitada en individuos sanos, en los individuos con sida hasta un 95% de los casos desarrollan signos de histoplasmosis sistémica [7], mientras que en las personas sanas las manifestaciones clínicas más frecuentes son la enfermedad pulmonar similar a la gripe, pericarditis y artritis o artralgiás con eritema nodoso. En los pacientes con enfermedad subyacente pulmonar la mayoría desarrollan infección pulmonar crónica tras la infección por *H. capsulatum* [6].

El cuadro clínico es inespecífico incluyendo fiebre, síndrome constitucional, síntomas respiratorios, hepatomegalia, esplenomegalia, lesiones cutáneas y adenopatías [6].

La histoplasmosis es una infección oportunista excepcional en zonas no endémicas. La población VIH o con defectos de la inmunidad celular T tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones diseminadas por este hongo, que en muchas ocasiones resulta de la reactivación de un foco antiguo. Con el aumento de los viajes intercontinentales y movimientos poblacionales, esta reactivación puede ocurrir en zonas no endémicas para *H. capsulatum* como sucedió en el tercer caso (Tabla 1). Los pacientes VIH procedentes de áreas endémicas presentan un riesgo de reactivación de la infección latente por *H. capsulatum* de hasta 75%, riesgo que aumenta con el descenso de la cifra de CD4 sobre todo por debajo de 100/ml [8].

En España se han descrito dos casos autóctonos en pacientes sin antecedentes de estancia en países endémicos, ambos adictos a heroína y cocaína, y un tercer caso apareció en Málaga en un paciente tratado con azatioprina y prednisona que solo tenía antecedentes de viajes a Francia, Italia y Reino Unido [3,9,10]. Asimismo, hace 14 años se produjo en España el primer caso de histoplasmosis en un microbiólogo en la Fundación Jiménez Díaz, por inhalación de conidios en el laboratorio [11].

En una revisión de Benito *et al.* [12] un 55% de los pacientes con histoplasmosis y sida tienen una radiografía de tórax anormal, siendo la afectación pulmonar difusa la forma más frecuente.

El diagnóstico presuntivo de histoplasmosis puede realizarse mediante la tinción de tejidos o sangre periférica [1,2]. El examen microbiológico de tejidos como muestras cutáneas, mucocutáneas y pulmonares son positivas en la mitad de los casos [1,2]. La mayor sensibilidad en la

tinción de tejidos es con muestra procedente de médula ósea, con un porcentaje entre el 50-75% [1,6]. *H. capsulatum* también puede observarse en extensiones de sangre periférica [13]. El diagnóstico definitivo se obtiene con el aislamiento e identificación del hongo en medios de cultivo. Las muestras útiles pueden ser tejidos pulmonares, linfáticos, cutáneos, médula ósea, muestras respiratorias y sangre periférica. Los cultivos son positivos en alrededor del 85% de los pacientes con enfermedad diseminada, siendo la muestra más rentable el cultivo de médula ósea [1,6]. Las colonias de *H. capsulatum* pueden hacerse visibles entre el 4º y 21º días de incubación. Para diferenciar *H. capsulatum* de hongos de los géneros *Sepedonium* spp. y *Chrysosporium* spp., que presentan conidios similares, es necesario demostrar la existencia de dimorfismo en este hongo (fase micelial y levaduriforme) [4]. La intraderrmorreacción con histoplasmina es un método fiable y útil en pacientes inmunocompetentes fuera de las áreas endémicas [14]. Se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV cuya respuesta celular se manifiesta entre 15-40 días tras el contacto y se mantiene positiva durante años. Puede inducir la formación de anticuerpos detectables por serología. Las pruebas serológicas tienen limitaciones por compartir antígenos comunes con *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis* [1]. Además, los pacientes inmunodeprimidos pueden tener concentraciones indetectables incluso con infección activa, por lo que su negatividad no excluye la infección [1,6]. En residentes de zonas endémicas se han encontrado anticuerpos circulantes en ausencia de infección activa que varían según el método utilizado entre 4,2 y 0,5% [1]. La detección mediante radioinmunoensayo del antígeno polisacárido de *Histoplasma* ofrece una rápida aproximación en pacientes con enfermedad grave, su sensibilidad varía entre 78-98% en orina y 60-88% en suero en pacientes inmunocomprometidos [1]. Existen reacciones cruzadas con *Penicillium marneffeii*, blastomycosis y paracoccidioidomicosis [6]. Los niveles de antígeno disminuyen con una terapia eficaz y aumentan cuando existen recaídas de la enfermedad.

Por último, queremos resaltar que por ser *H. capsulatum* altamente infeccioso, conviene alertar al personal del laboratorio de Microbiología cuando se sospechen infecciones causadas por este agente, para evitar la posibilidad de contagio.

Bibliografía

1. Moser SA. Laboratory diagnosis of histoplasmosis. *Clin Microbiol Newsletter* 1999; 21: 95-100.
2. Negroni-Briz R. Histoplasmosis. En: Torres-Rodríguez JM, del Palacio A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (Eds.). *Micología Médica*. Barcelona, Masson, 1994: 253-263.
3. Poveda F, García-Alegría J, de las Nieves MA, Villar E, Montiel N, del Arco A. Disseminated histoplasmosis successfully treated with liposomal amphotericin B following Azathioprine therapy in a patient from a nonendemic area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 357-359.
4. Garau M, Tena D, Morales E, González-Escalada A, del Palacio A. Artropatía en un enfermo ecuatoguineano sometido a trasplante renal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 357-359.
5. Olalla J, Costa JR, Riopérez E, Yubero B. Histoplasmosis pulmonar aguda difusa tras un viaje a Perú. *Med Clin* 2001; 116: 679.
6. Wheat J. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine* 1997; 76: 339-354.
7. Wheat J, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 877-881.
8. Llibre JM, Salvador A, Casanova J, Gallés C. Fiebre persistente, adenopatías retroperitoneales, pancitopenia y hepatoesplenomegalia en un inmigrante africano con infección por HIV-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 499-500.
9. Alados JC, Miranda C, Ortiz F, Cano R. Disseminated histoplasmosis in AIDS patient in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 793-794.
10. Santos J, Arana C, Rivero A, García-Bravender R. Histoplasmosis y sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 229-230.
11. Yravedra J, Robledo AG, Renedo G, Aguirre M. Histoplasmosis. Un caso autóctono por inhalación de esporas en el laboratorio. *Rev Esp Microbiol Clin* 1989; 4: 310-313.
12. Benito N, García Vázquez E, *et al.* Histoplasmosis diseminada en pacientes con sida. Estudio de 2 casos y revisión de la bibliografía española. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 316-321.
13. Kennedy GA, Curnow JL, Gooch J, *et al.* *Histoplasma capsulatum* in peripheral blood smears. *Br J Haematol* 2002; 116: 503.
14. Torres-Rodríguez JM, Ribas-Forcadell E, Gascón J, López-Jodra O, Espasa M. Utilidad diagnóstica de la prueba intradérmica con histoplasmina, en áreas no endémicas de histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 97-101.