



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Nota

Histoplasmosis en un varón inmunocompetente manifestada 45 años después de la infección

Josep M. Torres-Rodríguez^{a,*}, Gemma Segura-Roca^a y Joaquín Coll^b

^a Unitat de Recerca en Malalties Infeccioses i Micologia, Unitat Docente del IMAS, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Unitat Docente del IMAS, Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de octubre de 2008

Aceptado el 16 de marzo de 2009

On-line el 8 de octubre de 2009

Palabras clave:

Histoplasmosis latente

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum*

Histoplasmosis pulmonar crónica

Inmunocompetente

Guinea Ecuatorial

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 68 años, inmunocompetente, natural de Barcelona (España), donde reside habitualmente, en el que se desarrolló una hemoptisis debida a un infiltrado pulmonar, consecuencia de la reactivación pulmonar de una histoplasmosis adquirida en África Ecuatorial 45 años antes.

El diagnóstico se realizó por la observación de levaduras características de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* en una biopsia del pulmón y por la detección de anticuerpos contra antígenos de este hongo. El tratamiento con itraconazol (400 mg durante 3 meses) condujo a la desaparición del nódulo y a la negativización de las pruebas serológicas a los 4 años de seguimiento.

© 2008 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Histoplasmosis 45 years after infection in an immunocompetent man

ABSTRACT

We report a case of a lung reactivation of a latent histoplasmosis in a 68 year-old patient without immunologic dysfunction living in Barcelona (Spain).

The *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection was probably acquired in a previous stay in Equatorial Guinea 45 years before.

Diagnosis of mild chronic pulmonary histoplasmosis was performed by histopathology of lung biopsy plus antibodies detection against *H. capsulatum*. Treatment with oral itraconazol during three months led to a complete clinical cure, and antibodies disappeared after four years of follow up.

© 2008 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Latent histoplasmosis

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum*

Chronic pulmonary histoplasmosis

Immunocompetence

Equatorial Guinea

La histoplasmosis es una micosis endémica que se encuentra principalmente en el continente americano y en zonas de África y Asia y el agente etiológico es el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. En el continente africano se han descrito las 2 variedades de esta especie: *capsulatum* y *duboisii*^{1,10}.

A pesar de que la mayoría de casos que se describen por *H. capsulatum* var. *capsulatum* fuera de las zonas endémicas se producen en enfermos inmunodeprimidos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ocasionalmente se observa en personas inmunocompetentes, puesto que el hongo productor se considera un patógeno primario^{1,10}.

Se han descrito infecciones latentes en este último grupo de pacientes¹², pero es muy excepcional que la histoplasmosis se manifieste después de 45 años del momento en que probable-

mente se contrajo la infección, como en el caso que se describe a continuación.

Caso clínico

Varón de raza blanca de 68 años de edad, en aparente buen estado de salud, que en 2004 presentó por primera vez un episodio de tos productiva, con esputos hemoptoicos, al que siguió una hemoptisis de moderada intensidad y sin otra sintomatología. Por ese motivo consultó al médico internista.

La exploración clínica fue normal, sin apreciar fiebre, ni alteraciones en la auscultación respiratoria, ni en el estado general. Los análisis realizados se encontraron dentro de la normalidad. No se detectó anemia, ni alteraciones en el hemograma no en la velocidad de sedimentación globular; la serología para VIH tipo 1 y VIH tipo 2 resultó negativa.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmtorres@imim.es (J.M. Torres-Rodríguez).

Se realizó radiografía simple de tórax, en la que se observó un infiltrado pulmonar con probables cavitaciones de pequeño diámetro en el lóbulo medio del pulmón derecho (fig. 1). El escáner realizado a continuación confirmó la presencia de cavidades pulmonares.

La prueba intradérmica de la tuberculina fue moderadamente positiva, pero debido a la falta de expectoración no se pudo realizar un cultivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

Al mes de que se manifestaran los síntomas descritos, se practicó una punción biopsia pulmonar para estudio histopatológico.

El informe anatomopatológico indicó que se observaba una reacción fibrótica con la presencia de células gigantes; algunas de éstas contenían varias levaduras (fig. 2).

Con el diagnóstico presuntivo de histoplasmosis pulmonar, se citó al paciente para realizar una prueba serológica y una prueba intradérmica con histoplasmina.

La prueba de la histoplasmina resultó intensamente positiva a las 48 h, y persistió durante varios días la infiltración y el eritema en el antebrazo.

Se efectuó una doble difusión en agarosa con antígeno metabólico soluble de *H. capsulatum* var. *capsulatum* y se detectaron hasta 3 bandas de precipitación. La prueba semicuantitativa mostró una dilución de un cuarto.

Debido a la aparente falta de datos epidemiológicos se efectuó un nuevo interrogatorio al paciente, que inicialmente había negado haber viajado a regiones endémicas de histoplasmosis.



Figura 1. Radiografía de tórax realizada en el momento de la consulta. Se aprecia una zona con infiltrados en el lóbulo medio del pulmón derecho.

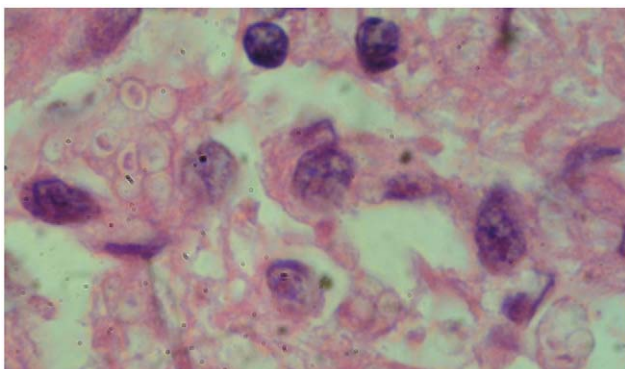


Figura 2. Tinción con hematoxilina y eosina (100X) correspondiente a la punción biopsia pulmonar. Pueden apreciarse varias levaduras intracelulares de pequeño diámetro (3–4 µm).

Explicó que entre 1957 y 1965 había trabajado en una explotación forestal en la actual Guinea Ecuatorial y había vivido previamente unos meses en Gabón. También relató que en 1959 presentó un cuadro de fiebre con síntomas respiratorios (tos y expectoración) asociado a alteración en la radiografía de tórax practicada en un hospital de la actual Malabo. A pesar de que no se puso en evidencia la presencia de ácido-alcohol resistentes en el esputo y de que no se realizaron cultivos, se diagnosticó tuberculosis pulmonar, por lo que regresó a la ciudad de Barcelona y realizó un tratamiento antituberculoso durante 8 meses. El paciente relató que aquellas radiografías se consideraron normales. Posteriormente regresó a Guinea Ecuatorial, donde permaneció 5 años más, libre de enfermedades importantes.

El paciente también explicó que entre 1965 y 1998 se realizó alguna radiografía de tórax por motivos laborales o procesos respiratorios leves que se informaron como normales.

Con el diagnóstico de histoplasmosis pulmonar se indicó un tratamiento con cápsulas de itraconazol (400 mg/día durante 3 meses).

No se repitieron nuevos episodios de hemoptisis, por lo que se observó al finalizar el tratamiento un retroceso de los infiltrados pulmonares.

El paciente fue controlado clínica y serológicamente cada 6 meses hasta completar 4 años, en que se repitió el estudio radiológico y el escáner torácico. Se verificó la desaparición de las bandas de precipitación y el escáner no evidenció alteraciones pulmonares.

Discusión

La histoplasmosis puede considerarse una micosis emergente en varios países europeos, como consecuencia del aumento de la inmigración y del auge de los viajes a países de América y África, donde el hongo causal es endémico^{6,14}. En los viajeros, el antecedente epidemiológico y, en ocasiones, la presencia de otros casos simultáneos suelen poner en alerta sobre el diagnóstico, pero cuando se trata de casos aislados en pacientes no inmunodeprimidos y sin aparentes antecedentes epidemiológicos, no suele sospecharse la posibilidad de una micosis endémica pulmonar.

La histoplasmosis debida a *H. capsulatum* var. *capsulatum* en África subsahariana es menos conocida que la histoplasmosis por la variedad *duboisii*⁷, con la que es difícil que se confunda debido a las diferencias en su presentación clínica.

El caso descrito corresponde a una histoplasmosis pulmonar crónica reactivada¹¹, producida por la variedad *capsulatum*, si se tiene en cuenta que la biopsia del pulmón solamente mostró levaduras de pequeño tamaño y que el paciente presentaba exclusivamente lesiones pulmonares, por otra parte infrecuentes en la infección por la variedad *duboisii*^{1,7,10}.

La forma clínica que presentaba el paciente es característica de una histoplasmosis crónica cavitada; llama la atención la escasez de sintomatología, sólo manifiesta por una hemoptisis menor, sin fiebre ni lesiones cutaneomucosas¹¹.

La punción pulmonar biopsia fue esencial para establecer el diagnóstico¹⁵, que no se completó con un cultivo, puesto que el clínico inicialmente no sospechó la existencia de una micosis. La ausencia de expectoración tras el episodio inicial y los riesgos de un lavado broncoalveolar, cuando ya se contaba con un diagnóstico presuntivo, impidieron la documentación micológica del diagnóstico. No obstante, la intensa reacción celular observada al efectuar la prueba intradérmica con histoplasmina, a pesar de no ser diagnóstica de enfermedad, también confirma la infección por *H. capsulatum*^{6,16}. Esta última prueba aislada habría sido de menor valor diagnóstico, puesto que la

sensibilización cutánea, sin infección evidente, es habitual en zonas endémicas. La demostración de anticuerpos precipitantes sigue siendo un argumento diagnóstico de gran importancia³.

Es muy probable que la enfermedad respiratoria que presentó en 1959 y que se diagnosticó de tuberculosis correspondiera a una histoplasmosis pulmonar aguda, con la que esta micosis se confunde con frecuencia, si bien se ha descrito algún caso de infección doble¹³.

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar crónica depende del estado del paciente, la extensión y la gravedad de las lesiones, y puede ser necesaria la administración de anfotericina B desoxicolato o asociada a liposomas si la situación es grave⁹. En este caso, al tratarse de una forma menos grave, fue suficiente administrar itraconazol por vía oral¹⁷, aunque en dosis elevadas y durante un período de 3 meses. El tratamiento condujo a la mejora radiológica rápida y a la desaparición de las lesiones a los 4 años así como a la desaparición progresiva de los anticuerpos contra el antígeno de *Histoplasma*. En el largo período de control postratamiento (más de 4 años), no se evidenció recaída ni el paciente presentó otro tipo de enfermedad indicativa de inmunodepresión. El escáner torácico realizado antes del alta sólo mostró pequeñas alteraciones residuales en la zona donde se había localizado el nódulo.

La histoplasmosis puede persistir como una infección pulmonar latente y manifestarse años después, como se describe con mayor frecuencia en pacientes con estados de inmunodepresión en la infección por VIH, sin olvidar a pacientes con neoplasias o que reciben tratamientos inmunosupresores^{5,8}. Más raramente se reactiva en pacientes inmunocompetentes^{2,4}, pero hasta la fecha no se ha descrito un período de tiempo tan largo de latencia (45 años) después del momento más probable en que ocurrió la infección.

Destaca la necesidad de un interrogatorio epidemiológico extenso y profundo en pacientes en los que se sospeche una micosis endémica.

Bibliografía

1. Ashbee HR, Evans EG, Viviani MA, Dupont B, Chryssanthou E, Surmont I, 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* 2008;46:57–65.
2. Chauvet E, Carreiro M, Berry A, Tohfe M, Ollier S, Sailler L, et al. Oral histoplasmosis 34 years after return of Africa. *Rev Med Interne* 2003;24:195–7.
3. Davies SF. Serodiagnosis of histoplasmosis. *Semin Resp Infect*. 1986;9:9–16.
4. Desmet P, Vogelaers D, Afschrift M. Progressive disseminated histoplasmosis 10 years after return out of Africa in an immunocompetent host. *Acta Clin Belg* 2004;59:274–8.
5. Ezzedine K, Accoceberry I, Malvy D. Oral histoplasmosis after radiation therapy for laryngeal squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:871–3.
6. Gascón J, Torres JM, Luburich P, Ayuso JR, Xaubet A, Corachán M. Imported histoplasmosis in Spain. *J Travel Med* 2000;7:89–91.
7. Gughani HC. Histoplasmosis in Africa: A review. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42:271–7.
8. Jain VV, Evans T, Peterson MW. Reactivation histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor alpha in a patient from a nonendemic area. *Respir Med* 2006;100:1291–3.
9. Kauffman CA. Management of histoplasmosis. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1067–72.
10. Kauffman CA. Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:115–32.
11. Kennedy CC, Limper AH. Redefining the clinical spectrum of chronic pulmonary histoplasmosis: A retrospective case series of 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:252–8.
12. Mahvi A, Nachega J, Piron A, Blomme C, Deneys V, Provoost N, et al. Chronic disseminated histoplasmosis in an apparently immuno-competent Belgian patient. *Acta Clin Belg* 2004;59:102–5.
13. Pometta R, Trovato C, Viviani MA, Masini T, Conte D. Chronic pulmonary histoplasmosis in a patient with a recent history of tuberculosis and persistent round lung lesions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:229–31.
14. Salomon J, Flament Saillour M, De Truchis P, Bougnoux ME, Dromer F, Dupont B, et al. An outbreak of acute pulmonary histoplasmosis in members of a trekking trip in Martinique, French West Indies. *Travel Med* 2003;10:87–93.
15. Van Sonnenberg E, Goodacre BW, Wittich GR, Logrono R, Kennedy PT, Zwischenberger JB. Image-guided 25-gauge needle biopsy for thoracic lesions: Diagnostic feasibility and safety. *Radiology* 2003;227:414–8.
16. Torres-Rodríguez JM, Ribas-Forcadell E, Gascón J, López-Jodra O, Espasa. Utilidad diagnóstica de la prueba intradérmica con histoplasmina en una área no endémica de histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol* 2000;17:97–101.
17. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:688–95.