

# Histoplasmosis diseminada

M.<sup>ª</sup>I. de José Gómez<sup>a</sup>, M. Orío Hernández<sup>a</sup>, A. Bilbao Garagoitia<sup>a</sup>,  
J. García Rodríguez<sup>b</sup> y F. Baquero Artigao<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría-Infeciosos y <sup>b</sup>Microbiología.  
Hospital La Paz. Madrid. España.

Presentamos 2 casos de histoplasmosis diseminada en niños por su infrecuencia en nuestro medio y su gravedad. Se trata de 2 varones de origen latinoamericano con una inmunodeficiencia de base. Ambos presentan manifestaciones clínicas comunes, con fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Uno de ellos presentaba síntomas respiratorios, con alteraciones radiográficas asociadas, y en el otro los controles radiológicos eran normales. A pesar de la administración de tratamiento antibiótico de amplio espectro y de la recogida de muestras para microbiología, la evolución de ambos tuvo un rápido y fatal desenlace y el diagnóstico se realizó *post mortem*.

Por la gravedad de esta enfermedad es importante insistir en que ante la tríada de fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia, con o sin alteraciones en la radiografía de tórax, en pacientes con factores de riesgo, se debe considerar la histoplasmosis como posible diagnóstico y, a partir de la sospecha clínica, orientar el estudio microbiológico e iniciar un tratamiento precoz.

## Palabras clave:

**Immunodeficiencia. Histoplasmosis diseminada. Hemofilia. Infección por el VIH.**

## DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS

We describe two cases of disseminated histoplasmosis, which are of interest due to their severity and the infrequency of this infection in our environment. Both children were immunocompromised immigrants from Latin America who developed prolonged fever, weight loss, hepatosplenomegaly and pancytopenia. One patient had respiratory symptoms with associated alterations on x-ray, while no radiological alterations were found in the other patient. Despite administration of broad-spectrum antibiotics and extraction of samples for microbiological analysis, both patients had a rapid and fatal outcome and the diagnosis was made *post mortem*.

Because of its severity, disseminated histoplasmosis should be considered in the differential diagnosis of fever,

hepatosplenomegaly and pancytopenia, with or without alterations on chest x-ray, in immunosuppressed children who were born in or have visited endemic regions. In these patients, therapy should be started immediately without waiting for the results of diagnostic tests.

## Key words:

**Immunodeficiency. Disseminated histoplasmosis. Hemophilia. HIV Infection.**

## INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa producida por *Histoplasma capsulatum*, hongo dimórfico con dos variedades: *H. capsulatum* variedad *capsulatum* e *H. capsulatum* variedad *duboisii*. Ambos producen enfermedades en seres humanos, por inhalación de polvo con heces de murciélagos y pájaros. La variedad *duboisii* se distribuye geográficamente en África, mientras que la variedad *capsulatum* se considera cosmopolita, siendo endémica en zonas de Norteamérica y Latinoamérica, con una seroprevalencia que alcanza el 95%. En Europa, por el contrario, la histoplasmosis es excepcional y se relaciona con el aumento de la inmigración y los viajes intercontinentales.

En personas sanas la infección cursa mayoritariamente de forma asintomática, en ocasiones como síndrome seudogripal, con sintomatología respiratoria y evolución autolimitada.

La histoplasmosis se disemina en pacientes con inmunodeficiencia de tipo celular y en niños inmunocompetentes menores de 2 años. Puede producirse tanto *de novo* como por reactivación de una infección previa. La evolución de la forma diseminada puede ser fatal sin tratamiento precoz y correcto.

Presentamos 2 casos de histoplasmosis diseminada en niños por su extraordinaria infrecuencia y gravedad del cuadro, que precisa la sospecha diagnóstica para el inicio precoz de tratamiento específico.

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>ª</sup>I. de José Gómez.

Servicio de Pediatría-Infeciosos. Hospital La Paz.  
P.<sup>º</sup> de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: ijose.hulp@salud.madrid.org

Recibido en enero de 2005.

Aceptado para su publicación en abril de 2005.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

### Caso 1

Niño de 6 años procedente de Venezuela, residente en España desde hace 5 meses. Ingresó por fiebre de 3 semanas de evolución, tos, pérdida de peso y dolor abdominal. Antecedente de infecciones de repetición desde el nacimiento: sepsis neonatal por *Escherichia coli*; neumonía estafilocócica con fistulización a los 11 meses; dermatitis impetiginizada y candidiasis de repetición hasta los 2 años de edad; frecuentes infecciones de vía respiratoria alta y enfermedad por arañazo de gato. Diagnosticado de déficit de inmunoglobulina A.

Exploración: peso, 22,5 kg (P<sub>25-50</sub>); talla, 115 cm (P<sub>25-50</sub>); frecuencia cardíaca 124 lat./min; frecuencia respiratoria 36 resp./min; temperatura, 38,5 °C; presión arterial, 93/65 mmHg. Auscultación: crepitantes pulmonares bibasales e hipoventilación leve. Abdomen hígado a 10 cm, bazo a 4 cm del reborde costal. Resto de exploración sin alteraciones.

Hallazgos iniciales de laboratorio: hemoglobina 11,4 g/dl; hematócrito, 36,4%; leucocitos totales: 2.200/ $\mu$ l (40,6% neutrófilos; 38,4% linfocitos; 4,4% monocitos; 11,5% eosinófilos; 1,2% basófilos); plaquetas, 82.000/ $\mu$ l; proteínas totales, 5,4 g/dl; albúmina, 3,1 g/dl; fosfatasa alcalina, 738 U/l; LDH, 1.391 U/l; AST, 1.046 U/l; ALT, 487 U/l; GGT, 103 U/l; bilirrubina total, 1,3 mg/dl.

Los cultivos bacterianos (hemocultivos, urocultivo y lavado broncoalveolar), estudios virales y serologías de hepatitis A, B y C, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Leishmania* y *Brucella* fueron negativos. Los cultivos de tres jugos gástricos para *Mycobacterium tuberculosis* fueron negativos. Estudio inmunológico: IgG, 1.060 mg/dl; IgA, 17 mg/dl; IgM, 83 mg/dl; IgE, 5.065 U/l; subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica normales. El cultivo de linfocitos con los mitógenos fitohemaglutinina, concanavalina A, PWM y monoclonal OKT3 presentó una respuesta normal. Función respiratoria de neutrófilos tras estímulo sin alteraciones. Se diagnosticó de síndrome de hiperinmunoglobulinemia E con deficiencia parcial de inmunoglobulina A.

Por síntomas respiratorios y auscultación patológica se realizó una radiografía de tórax que mostró un patrón alveolar difuso de predominio bibasal. Se inició tratamiento empírico intravenoso (i.v.) con ceftazidima, amikacina y azitromicina oral. Fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) por hipoxemia intensa.

En UCIP se añadió anfotericina i.v., ganciclovir y cotrimoxazol, cediendo la fiebre al quinto día. Por empeoramiento respiratorio precisó intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Desarrolló insuficiencia renal que requirió diálisis peritoneal, así como insuficiencia hepática. Falleció por fracaso multiorgánico a las 2 semanas de su ingreso.

En la necropsia se observó invasión de pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea por *H. capsulatum*. A las 3 semanas se identificó *H. capsulatum* en el cultivo del lavado broncoalveolar.

### Caso 2

Niño de 11 años hemofílico procedente de Ecuador residente en España desde hace 4 meses. Presenta episodio de hemorragia gingival y epistaxis sin respuesta a factor VIII. En las últimas 3 semanas tiene fiebre diaria y astenia.

Diagnosticado en Ecuador de hemofilia A al año de vida, había sido tratado con transfusiones de concentrado de factores de coagulación y de hematíes en múltiples ocasiones. En España no había recibido tratamiento médico.

Al ingreso, el estado general es regular, peso: 21,5 kg (P < 3), y talla, 133 cm (P<sub>3-10</sub>), estado caquéctico, fiebre (39 °C); presión arterial: 90/58 mmHg; frecuencia cardíaca: 133 lat./min y frecuencia respiratoria: 28 resp./min. Hemorragia por fosa nasal derecha y afta gingival. Presentaba adenopatías cervicales, inguinales y axilares y hepatomegalia de 2 cm, sin esplenomegalia. La auscultación cardiopulmonar fue normal. Artropatía hemofílica en codos y rodillas.

Hallazgos analíticos iniciales: hemoglobina, 8,6 g/dl; Hematócrito, 23,6%; leucocitos, 4.560/ $\mu$ l (90,5% neutrófilos; 7,8% linfocitos; 1% monocitos; 0,2% eosinófilos; 0,4% basófilos); plaquetas, 61.000/ $\mu$ l; proteína C reactiva (PCR), 152 mg/l; Albúmina, 2,5 g/dl; AST, 79 U/l; ALT, 22 U/l; GGT, 16 U/l; bilirrubina total, 0,5 mg/dl; faringoamigdalitis, 772 U/l; LDH, 738 U/l. Cuantificación de factor VIII inferior al 1%. Estudio inmunológico: cuantificación de inmunoglobulinas normal; linfocitos CD4: 4% (5/ $\mu$ l totales), y CD8: 63% (81/ $\mu$ l totales). Serología de VIH, positiva, y carga viral superior a 270.000 copias/ml, diagnosticándose infección por VIH en estadio C3.

Se inició tratamiento empírico con cefotaxima i.v. (200 mg/kg/día), tratamiento antirretroviral de gran actividad (lopinavir/ritonavir, zidovudina y lamivudina) y profilaxis oral con cotrimoxazol frente a *Pneumocystis jirovecii*. El paciente recibió transfusiones de concentrados de hematíes, plaquetas y tratamiento sustitutivo con factor VIII.

Los cultivos para bacterias, hongos y parásitos en sangre, orina y heces fueron negativos. Serologías de virus de hepatitis B y C, virus Epstein-Barr y *Toxoplasma* negativas. Se descartó infección por *Leishmania* spp. y *Plasmodium* spp.

Las radiografías de tórax al ingreso y al quinto día no presentaban alteraciones. En la ecografía abdominal se hallaron numerosas adenopatías mesentéricas y retroperitoneales y aumento del tamaño de páncreas, bazo e hígado. Mediante punción-aspiración con aguja fina de adenopatía cervical se observó la presencia de linfocitos atípicos, compatibles con proceso linfomatoso. Se planifi-

có estudio de médula ósea, que no pudo practicarse por la rápida y fatal evolución del paciente.

A los 11 días del ingreso sufrió un deterioro clínico asociado a aumento de la hepatoesplenomegalia, de la lactato deshidrogenasa (LDH) (5.492 U/l), de los reactantes de fase aguda (PCR: 273 mg/l) y de las transaminasas (GOT, 319 U/l; GPT, 47 U/l; GGT, 298 U/l), acompañado de persistente pancitopenia. Presentó dolor abdominal y posteriormente melenas y hematemesis. A pesar de intensificarse el tratamiento con factor VIII y concentrados de hemáties y plaquetas, a las 48 h el niño desarrolló un cuadro de shock hipovolémico que causó su fallecimiento.

En el estudio necrópico se encontró infiltración masiva por *H. capsulatum* de ganglios, bazo, médula ósea, pulmones y afectación multifocal de testículos, hígado, riñones y tiroides.

## DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio. El primer caso se describió en 1988 en un microbiólogo por inhalación de conidios en el laboratorio<sup>1</sup>. En 1998 se publicaron 3 casos importados: 2 pacientes de Guinea ecuatorial y Ecuador y un tercero que había viajado por la selva de Perú<sup>2</sup>.

Nuestros 2 pacientes proceden de países latinoamericanos. Ambos tienen una inmunodeficiencia de base, manifestaciones clínicas comunes, con fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia y un rápido y fatal desenlace.

Sin embargo, entre ellos existen diferencias manifiestas: el primero tiene insuficiencia respiratoria con alteración radiológica progresiva que no se presenta en el segundo.

En un estudio pediátrico de 18 casos de histoplasmosis diseminada en menores de 2 años y sin alteración de la inmunidad, la radiografía de tórax fue normal en el 53%<sup>3</sup>. Otro estudio recoge 31 casos en niños inmunocomprometidos, con 42% de radiografía tórax normal<sup>4</sup>. Por lo tanto, una radiografía de tórax normal no descarta histoplasmosis diseminada.

El segundo niño manifestó una clínica de hemorragia digestiva y de mucosas, probablemente facilitada por la hemofilia. No obstante, está descrita la invasión de la mucosa digestiva por *H. capsulatum* con disminución del número de criptas<sup>5</sup> e incluso la hemoptisis masiva como manifestación inicial<sup>6</sup>.

En el primer caso el cultivo del lavado broncoalveolar fue una prueba diagnóstica, pero en ambos la identificación del hongo fue *post mortem*, por lo que es preciso insistir en la sospecha clínica e iniciar tratamiento empírico tras la recogida de muestras para estudio microbiológico.

Los hemocultivos fueron negativos en ambos casos. Al ser un patógeno intracelular las técnicas de lisis-centrifugación son más rentables que las técnicas de hemocultivos convencionales<sup>7</sup>, por lo que, ante la sospecha clínica, es importante alertar al microbiólogo.

Se ha utilizado la detección de anticuerpos por fijación de complemento e inmunodifusión, frecuentemente positiva en pacientes de áreas endémicas sin enfermedad activa y con falsos negativos en inmunodeprimidos. La sensibilidad de la fijación de complemento en inmunocompetentes es del 85-97% y en inmunodeprimidos del 60-79%; la sensibilidad de la inmunodifusión es del 70-100% en inmunocompetentes y del 60-77% en caso de inmunodeficiencia, siendo en sida del 60%<sup>8</sup>.

La intradermoreacción con histoplasmina indica infección por el hongo, no necesariamente enfermedad, y puede ser negativa en inmunodeprimidos con alteración de la inmunidad celular.

La detección mediante radioinmunoanálisis del antígeno de *Histoplasma* es rápida y muy útil en histoplasmosis diseminada, alcanzando una sensibilidad en orina entre el 78-98%, en líquido cefalorraquídeo del 60-88% y en suero del 60-85%<sup>2</sup>. Se puede utilizar para monitorizar la respuesta al tratamiento y para el diagnóstico de recidiva, pero su escasa distribución en laboratorios de microbiología clínica hace que su uso sea muy restringido<sup>9</sup>.

El diagnóstico definitivo se obtiene por aislamiento e identificación del hongo en medios de cultivo, resultando positivos en el 82-90% de los casos de histoplasmosis diseminada<sup>8,10</sup>. Mediante estudio histológico con tinciones específicas es posible la visualización directa del hongo en diferentes tejidos, siendo la médula ósea la muestra de mayor rentabilidad, entre el 50 y el 75%<sup>2</sup>.

Técnicas de biología molecular con amplificación genómica resultan prometedoras para el diagnóstico directo en muestra<sup>11</sup>, aunque aún no existen técnicas estandarizadas.

La anfotericina B y el itraconazol son eficaces frente a *H. capsulatum*<sup>12</sup>. Se investigan otros agentes antifúngicos<sup>13,14</sup>, siendo la caspofungina una posible alternativa, pero los estudios de la misma presentan resultados controvertidos<sup>15</sup>.

Aunque la histoplasmosis en niños sea infrecuente, en niños con procedencia de áreas endémicas o viajes a dichos lugares y la tríada de fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia, con elevación de LDH, se debería incluir la histoplasmosis diseminada en el diagnóstico diferencial para iniciar un tratamiento precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yravedra J, Robledo AG, Renedo G, Aguirre M. Histoplasmosis. Un caso autóctono por inhalación de esporas en un laboratorio. Rev Esp Microbiol Clin. 1989;4:310-3.
2. Molina L, Garau M, García J, Odriozola M, Del Palacio A. A propósito de tres casos de histoplasmosis importada en nuestro hospital. Rev Iberoam Micol. 2002;19:204-7.
3. Salzman SH, Smith RL, Aranda CP. Histoplasmosis in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome in a non-endemic setting. Chest. 1988;93:916-22.

4. Hughes W. Hematogenous histoplasmosis in the immunocompromised child. *J Pediatr*. 1984;105:569-75.
5. Wang H, Abrahams C, Hart J, Johnson D, Wollmann RL. Disseminated histoplasmosis in an infant with acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect*. 1998;37:298-301.
6. Shaffer JP, Barson W, Luquette M, Groner JJ, Hogan MJ, Allen E. Massive hemoptysis as the presenting manifestation in a child with histoplasmosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24:57-60.
7. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: Current casus. *J Antimicrob Chemoter*. 2002;49 Suppl 1:11-9.
8. Wheat JL. Current diagnosis of histoplasmosis. *TRENDS in Microbiology*. 2003;11:488-94.
9. Kane JM, Schmidt K, Conway JH. Fever, hepatosplenomegaly, and pancytopenia in a 5-month-old infant. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:201-5.
10. Odio CM, Navarrete M, Carrillo JM, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1065-8.
11. Bracca A, Tosello ME, Girardini JE, Amigot SL, Gómez C, Serra E. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in human clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2003;41:1753-5.
12. Wheat J. Therapy for severe histoplasmosis: What's the best? *Clin Infect Dis*. 2004;38:463-4.
13. Connolly P, Wheat J, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Kohler S, Smedema M, et al. Comparison of a new triazol antifungal agent, Schering 56592, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis in immunocompetent mice. *Antimicrob Agents Chemoter*. 1999;43:322-8.
14. Graybill JR, Najvar LK, Montalbo EM, Barchiesi FJ, Luther MF, Rinaldi MG. Treatment of histoplasmosis with MK-991(L-743,872). *Antimicrob Agents Chemoter*. 1998;42:151-3.
15. Kholer S, Wheat J, Connolly P, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Smedema M, et al. Comparison of the endocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2000;44:1850-4.