

CASO CLÍNICO

Histoplasmosis pulmonar

HERNÁN CABELLO A.³, DENISE MANIEU M.², L. MIGUEL NORIEGA R.³, MANUEL MENESES C.⁴,
MARCIAL PERALTA M.⁵ y CONSTANZA LARRAGUIBEL H.²

PULMONARY HISTOPLASMOSIS

Histoplasma capsulatum is a dysmorphic fungus that dwells on earth in specific geographic locations. Its presence is favored by the droppings of bird and bats. The human infection is caused by the inhalation of a high quantity of spores. We describe the clinical course of a forty three year old immunocompetent male , geologist, who acquired the infection while visiting underground mines in Central America and Peru. Ninety (90%) percent of the *Histoplasma* spp infection are asymptomatic. The rest of the cases are manifested by pulmonary or non focalized infection. Its diagnosis is based on cutaneous reaction tests, the detection of antigens in blood or urine and also by direct visual identification of the agent in clinical samples or culture. These patients must be treated with itraconazole or amphotericin-B in accordance to its clinical seriousness.

Key words: Histoplasmosis, Fungal infection, Lung infection, Pulmonary nodes.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones pulmonares por hongos de distribución geográfica se ven esporádicamente en nuestro medio, debido a las desfavorables condiciones climáticas para su desarrollo y al efecto protector que ejercen las barreras naturales de nuestro país, como la cordillera, el mar y el desierto. A pesar de este relativo aislamiento geográfico, la globalización de las economías ha generado que un número importante de chilenos viajen al exterior o que ciudadanos extranjeros pasen temporadas en nuestro país.

Esto nos ha obligado a enfrentar patologías cuyo conocimiento estaba dado sólo por información bibliográfica o estadías en el exterior de algunos médicos. A pesar de este progresivo incremento de patologías importadas, su número aún no es de suficiente magnitud para permitir que todos los médicos clínicos las conozcan y que los laboratorios nacionales consideren adecuado contar con técnicas diagnósticas que permitan su confirmación. Es por lo tanto fundamental una sospecha clínica, cuya génesis debe estar en una anamnesis completa, que incluya riesgos relacionados a viajes. Este ante-

¹ Sección de Enfermedades Respiratorias, Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Desarrollo y Clínica Alemana.

⁴ Servicio de Anatomía Patológica Hospital Del Salvador, Santiago.

⁵ Servicio de Cirugía, Hospital Militar del General Luis Felipe Brieva Aran.

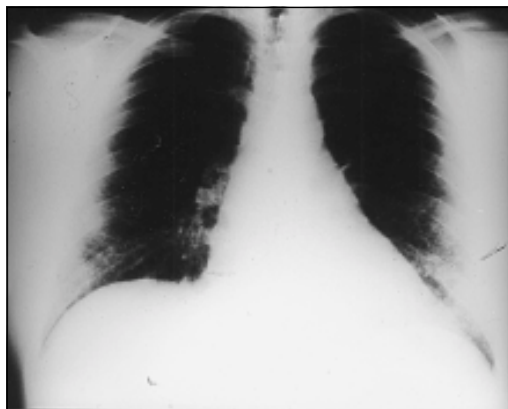


Figura 1. Rx de tórax PA normal obtenida al inicio de la enfermedad.



Figura 2. Rx de tórax PA 20 días más tarde con múltiples imágenes nodulares de tamaño variable, de aspecto confluyente hacia ambas bases.

cedente es un elemento de importancia en enfrentamiento de pacientes con infiltrados pulmonares para una sospecha precoz de estos microorganismos y para recurrir a técnicas diagnósticas no habituales como serologías y biopsias.

El caso relatado a continuación es un ejemplo de cómo la sospecha clínica puede apurar un diagnóstico a veces difícil si no se consideran esos elementos.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 43 años, canadiense y residente en Chile desde 1996, geólogo. Sin antecedentes mórbidos de importancia, sin consumo de alcohol, tabaco o uso de medicamentos o factores de riesgo para inmunosupresión. En relación a su trabajo realizó viajes frecuentes a Centroamérica y Perú durante 1997 y 1998, el último de ellos en agosto de 1998, y durante el cual recorrió minas subterráneas donde había abundantes murciélagos.

A principio de septiembre de 1998, inició un cuadro caracterizado por fiebre hasta 40° C y compromiso del estado general. Le solicitaron una radiografía de tórax que fue inicialmente informada como normal (Figura 1) y se le diagnosticó una infección viral del tracto respiratorio superior. Los días siguientes persistió con fiebre alta, se agregó tos seca, congestión nasal

y mayor compromiso del estado general. Consultó nuevamente y se le indicó claritromicina 1.000 mg/día, completando 7 días de tratamiento. Evolucionó mal, con baja de peso de 8 kilos y fiebre de hasta 40° C, intermitente. Una segunda radiografía de tórax (Figura 2), 20 días después, mostró múltiples nódulos de tamaño variable (2 a 20 mm de diámetro) distribuidos en ambos campos pulmonares, sin compromiso pleural ni mediastínico y la silueta cardíaca normal. Una TAC de tórax (Figura 3) confirmó el patrón multinodular con nódulos de tamaño variable, no excavados, con múltiples adenopatías mediastínicas menores de 1 cm y

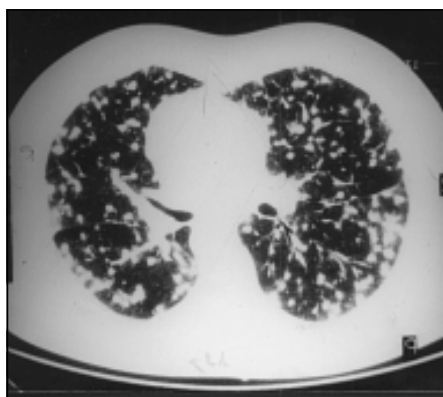


Figura 3. TAC de tórax en un corte subcarinal mostrando múltiples nódulos de tamaño variable en ambos campos pulmonares.

pleuras libres. Ante este deterioro clínico y radiológico, se hospitalizó para establecer un diagnóstico.

Al examen físico se constató un paciente en buen estado nutricional, hemodinamia estable, polipneico y con cianosis distal. Piel sin lesiones y no se palpaban adenopatías. Los exámenes de cabeza, cuello y cardiovascular fueron normales. En el examen pulmonar se percibió un murmullo vesicular disminuido en las bases y crepitaciones basales finas bilaterales. El abdomen estaba blando, depresible e indoloro, las extremidades sin edema o lesiones, y los genitales externos sanos. Los gases arteriales (GSA) demostraron una falla respiratoria aguda parcial moderada (Tabla 1). El hemograma fue normal, pero con una VHS de 100 mm/h (Tabla 1) y PCR de 10 mg/dl (valor normal 0-1). El test de ELISA para VIH fue negativo y un ecocardiograma bidimensional resultó normal. Los diagnósticos de ingreso fueron enfermedad pulmonar multinodular aguda y falla respiratoria parcial. Se realizó una biopsia pulmonar quirúrgica a través de videotora-coscopia derecha, cuyo informe preliminar (biopsia intraoperatoria) describió un proceso granulomatoso pulmonar (Figura 4), iniciándose tratamiento empírico antituberculoso triasociado con isoniacida más pirazinamida más

rifampicina y antimicótico (itraconazol 400 mg/día). Las baciloscopias resultaron negativas y no se encontró evidencia de *Pneumocystis carinii* en la histología. Las tinciones para hongos fueron positivas para pequeños microorganismos redondeados de unos 4 micrones, con los caracteres de *Histoplasma capsulatum* (Figura 5). La serología (fijación de complemento) para *Histoplasma spp* fue positiva a títulos de 1/256. A raíz de estos hallazgos se suspendió el tratamiento antituberculoso y se incrementó la dosis de itraconazol a 600 mg/día oral.

El paciente experimentó una leve mejoría de la insuficiencia respiratoria, sin cambios en los infiltrados pulmonares y persistencia de fiebre y dolor pleural durante la primera semana de tratamiento. Se agregó prednisona 40 mg/día, con lo cual el paciente comenzó a mejorar, con disminución del dolor pleurítico, desaparición de la fiebre y normalización del hemograma y la PCR. Fue dado de alta al comienzo de la tercera semana de hospitalización, quedando en tratamiento con itraconazol (400 mg/día) y prednisona (40 mg/día), la que se fue reduciendo gradualmente. Las imágenes nodulares pulmonares no variaron durante los primeros tres meses de la terapia y la espirometría siempre reveló un daño restrictivo. Se mantuvo con

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

| Fecha | 3/9 | 29/9 | 4/10 | 5/10 | 6/10 | 12/10 | 11/11 | 14/12 |
|------------------------------|---------|-------|----------|-------|------|-------|-------|--------|
| FiO ₂ | 21 | 21 | 35 | 35 | 35 | | | |
| PaO ₂ | 83 | | 60,2 | 61 | 63 | | | |
| SatO ₂ | 96 | | 92,3 | 92 | 93 | | | |
| PaO ₂ | 42 | | 38,3 | 41,3 | 38,5 | | | |
| HCO ₃ | 24 | | 26,1 | 28 | 25 | | | |
| pH | 7,38 | | 7,4 | 7,45 | 7,44 | | | |
| BE | - 0,6 | | 2,2 | 3,6 | 1,7 | | | |
| Hematocrito% | 36,3 | 40 | 38 | | | | 40,7 | 41 |
| Hemoglobina gr/dl | 12 | | 11,7 | | | | 13,7 | 13,4 |
| Leucocitosis/mm ³ | 6.700 | 6.700 | 6.800 | 7.900 | | | 9.200 | 13.000 |
| Basófilos/eosinófilos | 0,5/1,1 | | 0,6/1,9 | | | | 0/2 | 1/2 |
| Baciliformes/segmentados | 5/65,7 | 2/- | 9/64 | | | | 2/57 | 0/75 |
| Linfocitos/monocitos | 24/8,7 | 24/- | 18,3/6,1 | | | | 29/10 | 15/7 |
| Plaquetas/mm ³ | 286.000 | | 277.000 | | | | | |
| VHS mm/h | 96 | 91 | 105 | 103 | 121 | 100 | 36 | 69 |
| Lactacidemia mg/dl | 24 | | | | | | | |
| PCR mg/dl | | 93 | 96 | | | | | |

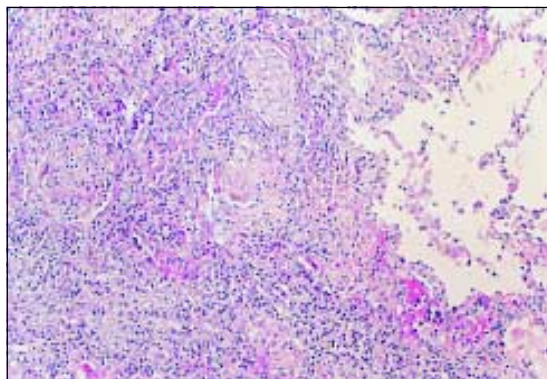


Figura 4. Tinción de hematoxilina-eosina que evidencia un proceso inflamatorio crónico granulomatoso del pulmón con áreas focales de necrosis.

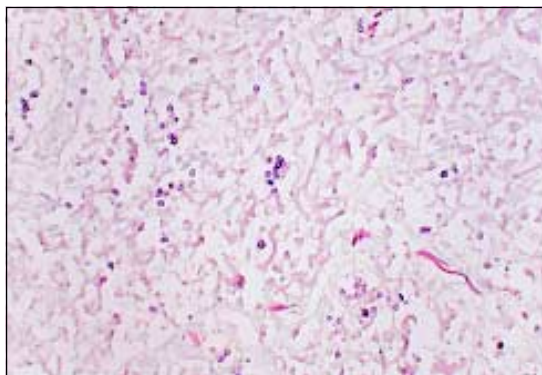


Figura 5. Tinción de Grocott que demuestra presencia de múltiples microorganismos de pequeño tamaño, redondeados, con las características de *Histoplasma capsulatum*.

itraconazol durante seis meses, siendo dado de alta definitiva al completar ese plazo y con total normalización de la radiografía de tórax y de la espirometría, además de ausencia de síntomas respiratorios.

DISCUSIÓN

Histoplasma capsulatum es un hongo dismórfico (según temperatura define su desarrollo), que requiere especiales condiciones de temperatura, humedad y precipitaciones para desarrollarse. Lo anterior es la causa para señalar que pertenece al grupo de las micosis de distribución geográfica, entre las que también se encuentran la paracoccidioidomicosis, blastomicosis y coccidioidomicosis. Temperaturas entre 22 y 29° C, humedad de 67 a 87% y nivel de precipitaciones entre 35 y 50 pulgadas, son los requerimientos para su desarrollo.¹ Hay casos descritos en todos los continentes, salvo en la Antártida. Lo anterior explica por qué es una infección poco frecuente en nuestro medio y sólo ha sido reportado en forma esporádica en pacientes que han viajado a zonas endémicas.

Histoplasma capsulatum reside en la tierra, a la que está asociado para su desarrollo y distribución, en general dentro de 20 cm de superficie, prefiriendo tierra ácida, con alto contenido de nitrógeno y humedad. Su presencia se favorece con las deposiciones de pájaros y mur-

ciélagos, por lo que es posible encontrarlo en gallineros, cuevas, y agujeros de árboles. Cuando se alteran estos ambientes, las esporas se volatilizan y pueden viajar varios kilómetros.¹ La infección en humanos se adquiere por inhalación de estas esporas, requiriéndose para producir infección clínica un alto inóculo. Otras puertas de entrada descritas con baja frecuencia son la piel y el tracto gastrointestinal. No se ha descrito transmisión entre humanos y ésta parece poco probable.²

Una vez inhalado, este patógeno es fagocitado por macrófagos y de ahí puede ser diseminado al resto del organismo vía hematogena, pudiendo dar infección pulmonar o generalizada. Esto depende de factores inmunitarios del huésped y de la cuantía de la inhalación. El tiempo de incubación es de 7 a 21 días con 14 días en promedio.^{3,4} Estos hechos coinciden con el caso descrito, ya que el enfermo había visitado minas subterráneas en zonas endémicas en Costa Rica, donde la población de murciélagos era abundante.

Una vez que el hongo alcanza el pulmón, puede ocurrir una enfermedad asintomática y autolimitada en ~ 90% de los casos. El resto evoluciona con infección pulmonar y/o diseminada, aguda o crónica. Las enfermedades que afectan la inmunidad celular, como en los casos de SIDA, tienen importancia tanto en la forma de presentación como en la frecuencia de enfermedad clínica.^{5,6} En el diagnóstico de infección

aguda se puede usar reacciones cutáneas, serología, detección de antígenos en sangre y orina, visión directa del agente en muestras clínicas y cultivo.^{3,6}

En este caso, a pesar de la confirmación de la etiología por biopsia y serología, el test cutáneo realizado fue negativo, aunque no medió el uso de corticoides ni enfermedad inmunodepresora. Estas reacciones a histoplasmina suelen ser útiles cuando se usan en zonas no endémicas, dada la alta frecuencia de infección asintomática en áreas endémicas.⁶ Los tests serológicos y detección de antígenos tienen en nuestro medio el problema de demora en la obtención de resultados, ya que las muestras deben ser enviadas a laboratorios de referencia al extranjero. Si se hubiera contado con alguna de estas técnicas en forma expedita en el caso relatado, se podría haber evitado la biopsia pulmonar, ya que la decisión de realizarla se basó en la dificultad de obtener un diagnóstico de certeza en un plazo breve, en un enfermo que evolucionaba con una falla respiratoria severa y progresiva.

Actualmente, la detección de antígeno urinario es el examen de elección para el diagnóstico, con sensibilidad y especificidad mayor al 90%.⁷

La histoplasmosis pulmonar en enfermos sintomáticos con enfermedad aguda, que no mejora en forma espontánea tras una observación de 2 a 4 semanas debe ser tratada con itraconazol en dosis de 200 a 400 mg/día durante un período de 2 a 6 semanas.⁸ Los pacientes con formas graves de histoplasmosis pulmonar aguda, con insuficiencia respiratoria secundaria, deben utilizar anfotericina B en dosis de 0,7 mg/kg/día, durante un plazo de 2 a 6 semanas. En los pacientes que responden a la anfotericina B, se puede evaluar el paso a tratamiento oral con itraconazol.⁹⁻¹¹

Aquellos casos que evolucionan hacia la cronicidad o con respuesta clínica arrastrada, deben recibir cursos más prolongados de antimicóticos, que pueden llegar a plazos de hasta un año.¹²⁻¹⁴ El uso de corticosteroides por plazos variables es una alternativa para obtener una respuesta más rápida, pudiendo ser útil junto a la cirugía y los antimicóticos frente a la sospecha de fibrosis pulmonar secundaria.¹⁵ En nuestro enfermo, la persistencia de alteraciones respiratorias, tanto radiológicas como funciona-

les (limitación restrictiva severa), obligó al uso prolongado de itraconazol, con lo cual se logró una completa recuperación luego de 5 meses de terapia.

RESUMEN

Histoplasma capsulatum es un hongo dimórfico de distribución geográfica, que reside en la tierra. Su presencia se favorece en la deposición de pájaros y murciélagos. La infección en humanos es por inhalación de un alto inóculo de esporas. Se presenta el curso clínico de un paciente de 43 años, inmunocompetente, geólogo, quien adquirió la infección al recorrer minas subterráneas en Centroamérica y Perú. El 90% de las infecciones por *Histoplasma* spp son asintomáticas, el resto cursa con infección pulmonar o diseminada, aguda o crónica. Su diagnóstico se basa en tests de reacción cutánea, detección de antígenos en sangre u orina, visión directa del agente en muestras clínicas y cultivo. Estos pacientes deben ser tratados con itraconazol o anfotericina B, de acuerdo a la gravedad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- FURENLOW M L. Recent studies on the epidemiology of histoplasmosis. *Ann NY Acad Sci* 1958; 72: 127-64.
- 2.- MOYANO C, GRINSPUN M, FERRADA L, PAREDES L, ITURRIAGA M, MEZZOLOTTI M. *Histoplasma capsulatum*. *Rev Méd Chile* 1977; 105: 92-4.
- 3.- ODDÓ D, CHUAQUI B, CUBILLOS C. Histoplasmosis diseminada con examen ultraestructural del hongo. *Rev Méd Chile* 1983; 111: 705-8.
- 4.- DARLING S T. A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymph nodes. *JAMA* 1906; 46: 1283-5.
- 5.- GOODWIN R A Jr, SHAPIRO J L, THURMAN G H et al. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine* 1980; 59: 1-33.
- 6.- WHEAT L J, CONNOLLY-STRINGFIELD P A, BAKER R L et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69(6): 361-74.
- 7.- WHEAT J. Histoplasmosis: Experience during an outbreak in Indianapolis and review of the literature.

- Medicine (Baltimore) 1997; 76: 339.
- 8.- DISMUKES W E, BRADSHER R W Jr, CLUOD G C et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992; 93: 489.
 - 9.- WHEAT L J, CONNOLLY-STRINGFIELD P, BLAIR R et al. Effect of succesful treatment with amphotericin B on *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* polysaccharide antigen levels in patients with AIDS and histoplasmosis. *Am J Med* 1992; 92: 153.
 - 10.- COSS K C, WHEAT L J, CONCES D J et al. Esophageal fistula complicating mediastinal histoplasmosis. Response to amphotericin B. *Am J Med* 1987; 83: 343-6.
 - 11.- STEIN A G, DANESHMEND T K, WARNOCK D W et al. The effects of H2-receptor antagonists on the pharmacokinetics of itraconazole, a new oral antifungal. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:105P.
 - 12.- GOODWIN R A, SNELL J D, HUBBARD W W, TERRY R T. Early chronic pulmonary histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 47-61.
 - 13.- WHEAT L J. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 841-59.
 - 14.- SMITH J W, UTZ J P. Progressive disseminated histoplasmosis: A prospective study of 26 patients. *Ann Intern Med* 1972; 76: 557.
 - 15.- DEEPE G Jr. *Histoplasma capsulatum*, in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. Mandell G L, Bennett J E and Dolin R eds, 5th ed, 2000, Churchill Livingstone, Philadelphia, pp: 2718-33.

Correspondencia a:
Hernán Cabello A.
E-mail: hcabello@ns.hospital.uchile.cl