

Medicent Electrón. 2021 abr.-jun.;25(2)

Informe de Caso

## Histoplasmosis diseminada progresiva aguda en un paciente inmunocompetente

Acute progressive disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient

Nabil Ghaddar Fuentes<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9912-4120>

Ana Alicia Vila Toledo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0777-4191>

Halbert Hernández Negrín<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9992-9148>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Arnaldo Milián Castro. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Pediátrico José Luis Miranda. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [arabito1988@gmail.com](mailto:arabito1988@gmail.com)

### RESUMEN

La histoplasmosis diseminada progresiva constituye una expresión singular y rara de la infección por *Histoplasma capsulatum*. Sus formas agudas de presentación suelen aparecer en pacientes con deficiencias inmunitarias graves (fundamentalmente VIH). Sin embargo, en regiones de alta endemicidad, incluso pacientes sin inmunodeficiencia demostrada pueden desarrollar esta afección. Se presentó un paciente de 47 años de edad, con antecedentes de haber sufrido un cuadro grave de histoplasmosis pulmonar 18 años antes. El paciente fue



ingresado por un cuadro de: fiebre, astenia, sudoración nocturna, disnea, tos seca, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia marcada. Progresó a una insuficiencia respiratoria aguda y fue internado en cuidados intensivos con ventilación mecánica invasiva. Se demostró crecimiento de *Histoplasma capsulatum* en la muestra de lavado bronquioalveolar y reacción granulomatosa no caseificante en médula ósea, confirmándose el diagnóstico de histoplasmosis diseminada progresiva. El paciente recibió tratamiento con anfotericina B y se recuperó totalmente en pocas semanas.

**DeCS:** histoplasmosis; histoplasma; inmunidad.

## ABSTRACT

Progressive disseminated histoplasmosis is a unique and rare expression of the infection cause by *Histoplasma capsulatum*. Its acute forms of presentation usually appear in patients with severe immunodeficiency disorders (mainly HIV). However, even patients without proven immunodeficiency can develop this condition in regions of high endemicity. We present a 47-year-old male patient with a previous history of severe pulmonary histoplasmosis eighteen years earlier. The patient was admitted due to the presence of fever, asthenia, night sweats, dyspnea, dry cough, hepatosplenomegaly, anemia and marked thrombocytopenia. He progressed to acute respiratory failure and was admitted to the intensive care unit requiring invasive mechanical ventilation. Growth of *Histoplasma capsulatum* was demonstrated in the bronchoalveolar lavage sample and a non-caseating granulomatous reaction was found in the bone marrow, confirming the diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis. The patient received amphotericin B treatment and made a full recovery within a few weeks.

**MeSH:** histoplasmosis; histoplasma; immunity.

Recibido: 6/07/2020

Aprobado: 13/09/2020

E-ISSN: 1029 3043 | RNPS 1820

Este artículo está bajo Licencia de Creative Commons



*Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico intracelular que provoca infecciones en pacientes inmunodeprimidos, y que también puede afectar a pacientes inmunocompetentes en áreas endémicas. La mayoría de los casos son de escasa gravedad y predomina la afectación pulmonar. No obstante, en pacientes que presentan déficit inmunológico, en ocasiones, se produce una afectación multisistémica que pone en peligro la vida del paciente. <sup>(1,2,3)</sup> La histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) se refiere al proceso patológico ocasionado por el crecimiento perenne de este microorganismo en varios órganos. Generalmente, es suficiente con la afectación de dos o más de ellos para realizar el planteamiento diagnóstico.<sup>(1)</sup> Es una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 1 por cada 2 000 personas aparentemente sanas que presentan pruebas cutáneas de histoplasmina positivas.<sup>(1)</sup> Los factores de riesgo asociados a la HPD son: la edad mayor de 55 años<sup>(1,4)</sup> y los estados de inmunosupresión como la infección por VIH<sup>(1,4,5,6,7)</sup> y los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos y de células hematopoyéticas,<sup>(4)</sup> síndrome de Job<sup>(5)</sup> y defectos en la vías de señalización del interferón alfa y de la interleucina 12.<sup>(4,5)</sup> Clínicamente se definen una forma aguda, una subaguda y una crónica de HDP.<sup>(1,4,5)</sup> La forma aguda se caracteriza por un desarrollo brusco, en pocos días, donde predominan: fiebre, astenia y pérdida de peso; son muy frecuentes la presencia de: anemia, trombocitopenia y leucopenia, además se observa la presencia de hepatosplenomegalia en un porcentaje importante de los casos.<sup>(1,4,5)</sup> Los hallazgos a nivel cutáneo son escasos y la úlceras orales son frecuentes en los casos subagudos y crónicos de HDP, aparecen en menos del 20 % de los enfermos con las formas agudas de la enfermedad.<sup>(1)</sup> En las formas subagudas y crónicas son menos frecuentes las alteraciones hematológicas y la hepatoesplenomegalia, y se presentan en mayor proporción las alteraciones cutáneas. El diagnóstico de la forma aguda de HDP se basa en la detección de antígenos en orina y suero, pruebas serológicas de fijación del complemento y la biopsia tisular con tinciones especiales y cultivo.<sup>(1,2,3,4,5)</sup>



El tratamiento de esta enfermedad se basa en la administración de una formulación de anfotericina B durante 14-21 días, y luego, la administración de itraconazol oral por un año.<sup>(1,2,3,4,5)</sup>

Se presenta a continuación un paciente con histoplasmosis diseminada progresiva aguda como forma de reactivación de la enfermedad en un supuesto paciente inmunocompetente.

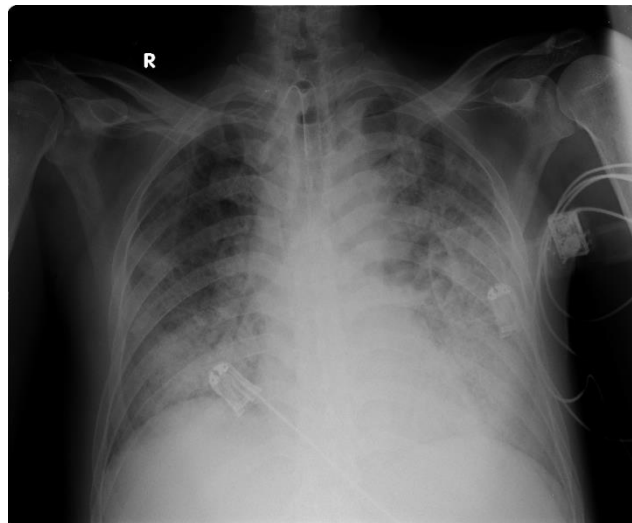
### Presentación del paciente

Se presenta un paciente masculino de 47 años de edad, fumador y bebedor habitual, con antecedentes de haber sufrido un cuadro de histoplasmosis pulmonar 18 años antes. El paciente realizaba actividades de caza recreativa en locaciones cercanas a cuevas. El diagnóstico fue realizado por los hallazgos clínicos, historia de posible exposición en un área endémica y mediante pruebas serológicas. Necesitó ingreso en una unidad de cuidados intensivos al desarrollar un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que requirió ventilación artificial mecánica. Le quedó como secuela una estenosis traqueal producto de la intubación prolongada. Luego de unos meses, se le retiró la cánula de traqueotomía y el paciente continuó una vida activa hasta el momento en que se instauró el cuadro actual.

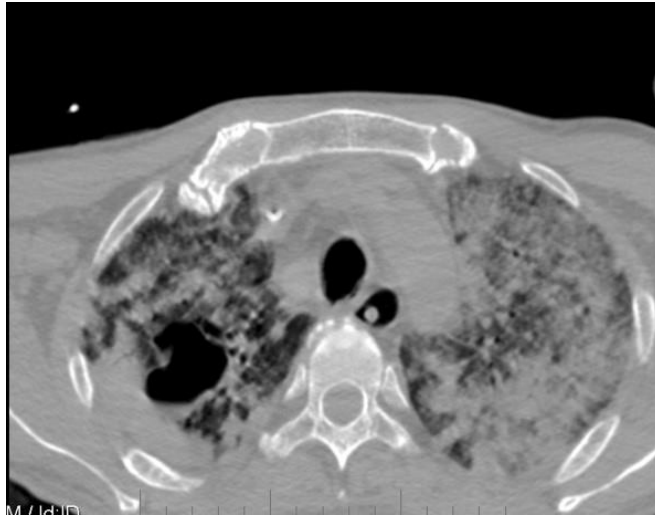
El paciente comenzó a presentar: fiebre de hasta 39° C, astenia, pérdida de peso, palidez cutánea y sudoraciones nocturnas. Posteriormente, comenzó con disnea a los esfuerzos y tos seca. Fue admitido en el servicio de medicina interna. La radiografía de tórax mostró un infiltrado pulmonar bilateral predominantemente intersticial. Fue ingresado con el diagnóstico de neumonía comunitaria y se indicó tratamiento antibiótico con: ceftriaxona 2 g/día por siete días, y azitromicina 500 mg/día por cinco días. Los exámenes de laboratorio mostraron como datos de interés: una hemoglobina de 64 g/L, conteo plaquetario  $20 \times 10^9/L$ , leucograma  $4,9 \times 10^9/L$ , LDH 1540 U/L y ALT 230 U/L. La ecografía abdominal mostró la presencia de imágenes de apariencia quística en páncreas e hígado, este último sobrepasaba cinco centímetros el reborde costal. Además, se observaban múltiples adenopatías intraabdominales.



El empeoramiento clínico y radiológico del paciente (Figura 1) se mantuvo a pesar del tratamiento antimicrobiano, y evolucionó hacia la insuficiencia respiratoria aguda, por lo que fue internado en la unidad de cuidados intensivos y necesitó ventilación mecánica invasiva. Se impuso tratamiento antimicrobiano empírico con meropenem (1 g cada 8 horas), vancomicina (1 g cada 12 horas) y anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día), basándose en los antecedentes y en la posibilidad de una reactivación endógena de *Histoplasma capsulatum*. Se tomó una muestra por lavado bronquioalveolar cuyo cultivo mostró crecimiento de *Histoplasma capsulatum*. Se realizó una tomografía computarizada (TAC) de pulmón (Figura 2), la cual puso de manifiesto una extensa cavitación pulmonar.

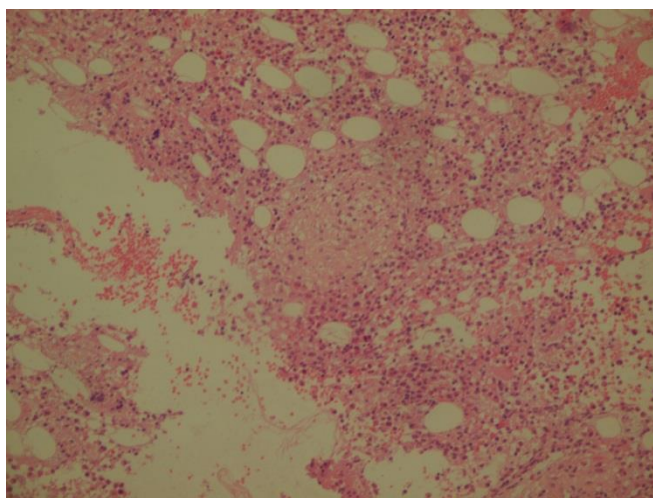


**Figura 1.** Radiografía de tórax durante la estancia en cuidados intensivos que muestra la presencia de extensos infiltrados pulmonares bilaterales.



**Figura 2.** TAC de pulmón que muestra la extensa consolidación parenquimatosa y la cavitación de paredes finas a nivel apical. Existía cavitación en ambos ápices pulmonares aunque no está presente en esta imagen.

Durante la estancia hospitalaria, el paciente mostró evidencias de sangrado en piel, mucosas y hemoptisis. Esta última fue controlada con la administración seriada de plaquetas. La transfusión de concentrados globulares fue necesaria para tratar la anemia. Ante los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos, y los antecedentes del paciente, se realizó una biopsia de médula ósea y un medulocultivo en el cual no se obtuvo crecimiento de *Histoplasma capsulatum*. En el análisis patológico de la muestra, se observó la presencia de formaciones granulomatosas no caseificantes compatibles con las observadas en casos de HDP (Figura 3), además de marcada mielodisplasia de la línea eritroide. Se indicó tratamiento con eritropoyetina en altas dosis.



**Figura 3.** Formaciones granulomatosas no caseificantes en la médula ósea.

El paciente inicialmente fue ventilado en régimen de ventilación *adaptive ventilation mode*, con elevados niveles de PEEP (*positive end expiratory pressure*). Fue necesaria la sedación profunda para facilitar la adaptación al ventilador.

Se mantuvo tratamiento antifúngico con anfotericina B (1 mg/kg/día) por 21 días observándose una respuesta favorable; la fiebre cedió luego de cinco días de tratamiento, y los parámetros de oxigenación y mecánica ventilatoria mejoraron. Se continuó tratamiento con itraconazol (200 mg cada 8 horas por 3 días), y luego, 200 mg/día por vía oral a completar un año. Se realizaron exámenes de VIH que resultaron negativos. Las determinaciones de inmunoglobulinas no mostraron deficiencias en ninguna de sus clases. La determinación de antígenos y pruebas serológicas no fueron realizadas por no estar disponibles en el centro. El paciente fue liberado del ventilador luego de 25 días, y se egresó de la unidad de cuidados intensivos 72 horas después. En la sala convencional, el paciente siguió su evolución favorable y fue dado de alta del hospital menos de una semana después. Actualmente se encuentra incorporado a la sociedad, permanece con una traqueotomía con seguimiento con las especialidades de Otorrinolaringología y Neumología. La evolución temporal del cuadro clínico de este paciente,



con predominio de manifestaciones hematológicas, infiltración de varios órganos como médula ósea, hígado y pulmones, y la ausencia de manifestaciones cutáneas y orales, se correspondieron con una HDP aguda.

### **Comentario**

En el caso expuesto no se pudo demostrar ningún estado de inmunodepresión, lo cual ha sido puesto en evidencia por otros autores en varias regiones del mundo<sup>(2,3,8)</sup> No obstante, es necesario aclarar que un estudio a fondo de la inmunidad no fue llevado a cabo debido a la no disponibilidad de pruebas en el centro. Una limitación importante fue que solo se realizaron exámenes de VIH y cuantificación de inmunoglobulinas para descartar defectos importantes de la inmunidad. Sin embargo, no pudieron llevarse a cabo pruebas para evaluar la función inmunitaria mediada por células. El hecho de que este paciente haya sufrido un segundo cuadro de histoplasmosis, y la diseminación tan llamativa de este último, hacen tomar con cautela el hecho de que todos los componentes de la inmunidad funcionaran adecuadamente. En Cuba, los informes de casos de HDP son invariablemente en infectados por VIH.<sup>(6,7)</sup> Este paciente fue un caso muy particular, ya que era VIH negativo, no demostrándose otra inmunodeficiencia, y además, fue una posible reactivación endógena. Estos elementos demuestran el reto diagnóstico que constituyó el caso, complicado además por el hecho de llevarse a cabo todas las actitudes diagnósticas durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. George S, Deepe Jr. *Histoplasma capsulatum*. En: Bennet JE, Raphael D, Martin BJ, editors. Principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 2949-62.





2. Kumar Bauddha N, Singh Jadon R, Mondal S, Vikram NK, Sood R. Progressive disseminated histoplasmosis in an immunocompetent adult: A case report. *Intractable Rare Dis Res* [internet]. 2018 [citado 13 dic. 2018];7(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/irdr/7/2/7\\_2018.01022/pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/irdr/7/2/7_2018.01022/pdf/-char/en)

3. Agarwal P, Capoor MR, Singh M, Gupta A, Chhakchhuak A, Debatta P. An Unusual Presentation of Disseminated Histoplasmosis: Case Report and Review of Pediatric Immunocompetent Patients from India. *Mycopathologia* [internet]. 2015 Jul. 1 [citado 13 dic. 2018];180:[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-015-9917-y>

4. Azar MM, Hage CA. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. *Clin Chest Med* [internet]. 2017 Sep. [citado 13 dic. 2018];38(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272523117300394?via%3Dihub>

5. Lawrence JW, Marwan M, Nathan C, Andrej S, Ryan FR, Chadi H. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am*. 2016;30:207-27.

Fernández Andreu CM, Corral Varona C, Martínez Machín G, Rodríguez Barreras 6. ME, Ruiz Pérez A. Histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con SIDA. *Rev Cubana Med Trop* [internet]. sep.-dic. 1996 [citado 13 dic. 2018];48(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07601996000300005&script=sci\\_arttext&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07601996000300005&script=sci_arttext&lng=en)

7. Monroy Vaca E, Martínez Machín G, Fernández Andreu CM, Illnait Zaragoz MT, García Rodríguez A, Perurena Lancha M, *et al.* Diagnóstico molecular de histoplasmosis diseminada en pacientes cubanos con sida. *Rev Cubana Med Trop* [internet]. 2014 [citado 13 dic. 2018];66(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedtro/cmt-2014/cmt141k.pdf>



8. Mahto SK, Gupta PK, Sareen S, Balakrishna AM, Suman SK. A rare case of progressive disseminated histoplasmosis with bone marrow involvement in an immunocompetent patient. Int J Res Med Sci [internet]. 2017 citado 13 dic. 2018];5(10):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/3822>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Nabil Ghaddar Fuentes: responsable principal del caso. Revisión bibliográfica y redacción del informe final.

Ana Alicia Vila Toledo: manejo de las alteraciones hematológicas del caso. Revisión bibliográfica.

Halbert Hernández Negrín: manejo clínico del caso. Redacción del informe final.

