

Histoplasmosis pulmonar aguda en un viajero español a Nicaragua: ejemplo de enfermedad importada

Antonia Flor¹, Dolors Estivill², Rafael Pérez¹, Josep Ordeig¹, Fernando Ramos¹, Josep Soler Bel¹ y Xavier Puig¹

¹Servei de Medicina Interna i ²Microbiologia del Centre Hospitalari de Manresa, Barcelona, España

Resumen

Diagnosticar histoplasmosis pulmonar en España resulta difícil al tratarse de una enfermedad importada e infrecuente, de curso clínico y radiológico inespecífico. El hallazgo del hongo es esencial para establecer el diagnóstico, siendo dificultoso obtenerlo de muestras simples de esputo y requiriendo con frecuencia de técnicas invasoras. Dado el aumento de viajes a zonas endémicas de histoplasmosis y al fenómeno creciente de la inmigración, creemos que puede ser infradiagnosticada en nuestro país. Presentamos un caso de histoplasmosis pulmonar aguda en un viajero español y remarcamos la importancia de la recogida de datos de la anamnesis para la sospecha diagnóstica y la experiencia del microbiólogo.

Palabras clave

Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, Diagnóstico, Tratamiento

Acute pulmonary histoplasmosis in a Spanish traveller to Nicaragua: an imported disease case

Summary

Pulmonary histoplasmosis is a rare disease in Spain. Moreover, it is difficult to diagnose due to unspecific clinical and radiological symptoms. The isolation of the fungus is essential for a proper diagnosis. Nevertheless, it is very difficult to identify the fungus itself in respiratory stains and we usually need invasive techniques. For all these reasons and taking into account the increase in journeys and immigration, we believe that it is probably underdiagnosed in our country. We report a case of acute pulmonary histoplasmosis in a Spanish traveller and emphasize the importance of the anamnesis and the value of the microbiologist's experience to obtain the diagnosis.

Key words

Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, Diagnosis, Treatment

La histoplasmosis es una micosis endémica en EE.UU, América latina, parte de Asia y África. En Europa se han descrito algunos casos pero siempre relacionados con viajes a las zonas mencionadas. Está producida por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, un hongo dimorfo, es decir con dos fases diferentes dependiendo de la temperatura a la que se encuentre. *Histoplasma* prolifera en forma miceliar a temperatura de 25 °C en suelos húmedos llenos de excrementos de ciertos pájaros y murciélagos en zonas rurales, cuevas, minas y edificios desha-

bitados. Así se han descrito epidemias de grupos de viajeros, tras practicar espeleología, en trabajadores de ONG, tras remover el suelo con excavadoras, en agricultores y ganaderos [1-4]. El contagio se produce por inhalación de las esporas del hongo. Una vez llega al alvéolo pulmonar es fagocitado por los macrófagos. A la temperatura corporal cambia a fase de levadura, multiplicándose y lisando al macrófago. Si la respuesta del sistema inmune es adecuada se produce una intensa reacción granulomatosa seguida de caseificación, fibrosis y calcificación. Si no se controla la infección puede alcanzar los ganglios mediastínicos, torrente sanguíneo y otros órganos ricos en sistema monocítico-histiocitario como el hígado o el bazo [3-4].

Hay dos factores que influyen en la presentación y evolución de la enfermedad: la cantidad de inóculo inhalada y el estado inmunitario del huésped. La gran mayoría de las infecciones resultan asintomáticas, por producirse en huéspedes inmunocompetentes y con poca exposición. Pero si el enfermo está inmunosuprimido o la exposición ha sido intensa, se presentarán formas sintomáticas de gravedad variable.

Presentamos la descripción de un caso de histoplasmosis pulmonar aguda en un viajero español, joven e inmunocompetente, tras la importante inhalación de esporas de *Histoplasma* en cuevas llenas de guano de murciélago.

Dirección para correspondencia:

Dra. Antonia Flor Pérez
Servei de Medicina Interna,
Centre Hospitalari i Cardiològic de Manresa
Apartat de Correus, 121
08240 - Manresa, Barcelona, España
Tel.: +34 93 873 25 50
Fax: +34 93 874 10 04
E-mail: mdestivill@hotmail.com

Aceptado para publicación el 10 de Febrero de 2003

Caso clínico. Varón de 21 años, sin antecedentes clínicos de interés, que viaja a Nicaragua y a los diez días de entrar en las "minas del guano", llenas de excrementos de murciélagos, inicia, al igual que sus dos compañeros de viaje, fiebre, artromialgias y tos productiva no purulenta. La fiebre alta dura cinco días en todos ellos y posteriormente sólo el individuo mencionado queda sintomático con tos, astenia y febrícula durante todo el resto del viaje (unos quince días más) y hasta un mes después de regresar de Nicaragua.

A las seis semanas de la exposición al guano ingresa en nuestro hospital para estudio. La exploración física resulta normal excepto por febrícula, con buen estado general, sin muguet, adenopatías, visceromegalias ni alteraciones en la exploración cardiorrespiratoria.

Los resultados del hemograma, glucosa, analítica hepática, función renal, ionograma y lactato deshidrogenasa fueron normales. La velocidad de sedimentación glomerular fue de 19 mm en la primera hora. La gasometría arterial dio una pO_2 de 89 y una saturación del 97%. La radiografía de tórax mostró un patrón reticulonodulillar bilateral. La tomografía computerizada de tórax reveló patrón nodulillar bilateral sin masas ni adenopatías significativas (Figura 1). La ecografía abdominal fue normal. Dados los antecedentes epidemiológicos (exposición al guano de murciélagos en Nicaragua y clínica similar en los tres viajeros) se pensó en la posibilidad de histoplasmosis pulmonar aguda.

Se estudió una única muestra de esputo que se procesó en campana de flujo laminar. Se realizaron tinciones de Ziehl-Neelsen y de Gram y se cultivó a 37 °C en placas de agar sangre, agar chocolate (incubadas con atmósfera de CO_2), y agar de eosina azul de metileno. Se sembraron dos placas de agar Sabouraud con cloranfenicol y gentamicina y se incubaron a 37 y 25 °C, respectivamente. Las incubaciones se prolongaron durante un mes. La identificación se basó en el estudio morfológico macro y microscópico, de preparaciones en fresco del crecimiento del hongo con azul de lactofenol y cinta adhesiva transparente, y observación a 400 y 1000 aumentos. La demostración *in vitro* del dimorfismo se hizo cultivando a 37 °C la forma filamentosa del hongo en medios enriquecidos sólidos de agar sangre, agar chocolate y agar Sabouraud con cloranfenicol y gentamicina para obtener la forma levaduriforme.

Para la prueba intradérmica y la serología se utilizó el mismo antígeno de *H. capsulatum* obtenido en medio líquido de Sabouraud en fase filamentosa. En la intradermorreacción se empleó diluido al 1% siguiendo la técnica empleada por Torres-Rodríguez *et al.* [1]. Se inyectó un volumen de 0,05 ml en región antebraquial anterior, valorando la respuesta a los 15 min y 48 h. Para la detección de anticuerpos se utilizó la prueba de doble difusión en agarosa, utilizándose una concentración de 50 y de 100 mg/ml.

La tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa y sin crecimiento en cultivo de Löwenstein-Jensen. En el Gram de esputo se observaron abundantes levaduras intracelulares y alguna en gemación (Figuras 2 y 3). A 37 °C no se obtuvo crecimiento fúngico en ninguna placa tras un mes de incubación. A 25 °C, después de catorce días de incubación, se apreciaron colonias de 1 mm de diámetro de aspecto algodonoso en la placa de agar Sabouraud. A los 21 días se realizó la observación microscópica, con identificación de hifas, microconidias (pequeñas y de pared lisa) y macroconidias (de mayor tamaño, esféricas u ovaladas, de pared gruesa y de superficie externa con extensiones digitiformes) compatibles con *H. capsulatum* (Figuras 4 y 5). Cultivando la forma filamentosa a 37 °C, a los siete

días de incubación sólo en las placas de agar sangre se inició la fase de transición de la forma filamentosa a la levaduriforme (Figura 6) y se pudo demostrar el dimorfismo por observación en fresco de levaduras.

La prueba intradérmica de histoplasmina practicada al ingreso (a la séptima semana de la exposición) y el PPD resultaron negativos. En la prueba de doble difusión en agarosa se obtuvo una banda de precipitación contra antígenos de *H. capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Una repetición de la prueba intradérmica de histoplasmina en antebrazo a las nueve semanas de exposición fue positiva con induración dolorosa de 8 cm de diámetro y fiebre.

Dada la persistencia de síntomas al mes de inicio de la clínica se decidió tratamiento con 200 mg/día de itraconazol durante seis semanas, quedando asintomático, sin efectos secundarios y con desaparición de los infiltrados en la radiografía de tórax.

La sospecha diagnóstica en este caso se debe a la recogida de datos de la anamnesis: la coincidencia de afectación simultánea en los tres viajeros con síntomas pseudogripales tras la inhalación de guano de murciélagos en cuevas de Nicaragua y la presencia en el esputo de abundantes levaduras intracelulares sin crecimiento inicial de hongos. Si la clínica y radiografía de tórax fueran de un solo paciente plantearía problemas diagnósticos importantes con la tuberculosis. De hecho, la histoplasmosis en España es considerada una infección importada y poco conocida, de clínica inespecífica, existiendo gran probabilidad de error, de practicar pruebas complementarias progresivamente agresivas y de retraso diagnóstico.

El mecanismo de la enfermedad es similar a la tuberculosis: se debe a infección primaria o reactivación de foco latente y más raramente reinfección. Si la exposición es de bajo nivel y el huésped es inmunocompetente, en más del 95% de los casos cursa en forma asintomática o con moderados síntomas pseudogripales que se autolimitan, sin presentar alteraciones en la radiografía de tórax y queda sin diagnosticar [3-7]. En este caso se trata de primoinfección subclínica y no precisa de tratamiento.

Se producirá histoplasmosis pulmonar aguda aunque se goce de buena inmunidad si el inóculo inhalado de esporas es importante. Cursa con fiebre, cefalea, mialgias, tos y dolor torácico que suele durar de dos a cuatro semanas. La radiografía de tórax muestra infiltrados focales, adenopatías hiliares o mediastínicas, o ambos patrones (30% respectivamente). El patrón miliar es infrecuente y suele indicar forma diseminada o exposición intensa. Sólo si la clínica no desaparece en un mes (como en nuestro caso), se recomienda el tratamiento con itraconazol a dosis de 200 mg/día durante 6-12 semanas [5]. En un 5-10% se presentan pericarditis y/o reacciones inmunológicas (artralgias, artritis, eritema nudoso), y es necesario el tratamiento antiinflamatorio durante 2-12 semanas, sin necesidad de tratamiento antifúngico. En menos del 5% de los casos se desarrollará una mediastinitis granulomatosa con grandes adenopatías causantes de síntomas obstructivos (compresión esofágica, hemoptisis, compresión de vena cava) que precisan de tratamiento antifúngico para evitar la fibrosis mediastínica.

Cuando se inhala masivamente puede ocurrir la histoplasmosis difusa pulmonar en inmunocompetente. Se trata de una forma grave con insuficiencia respiratoria y patrón radiológico miliar o con infiltrados difusos y de más lenta recuperación que requerirá de tratamiento con anfotericina B endovenosa, corticoides y posteriormente itraconazol oral [5]. En pacientes con afectación pulmonar de base es más fácil que se presenten formas crónicas de histoplasmosis. Se produce una destrucción del parénqui-

ma pulmonar y una insuficiencia respiratoria progresiva que puede resultar letal sin tratamiento. El cuadro tóxico y las imágenes pulmonares de nódulos, cavitaciones, fibrosis y afectación, sobre todo, de los lóbulos superiores obligan a descartar la neoplasia de pulmón o tuberculosis [5,6].

En pacientes inmunosuprimidos o en edades extremas de la vida se presentarán formas diseminadas (hasta en un 95% de los pacientes afectados de sida [8,9]). Habitualmente son subagudas cursando con fiebre y/o cuadro tóxico de uno a dos meses de evolución con hepatosplenomegalia, patrón miliar o difuso en pulmones, citopenia (30%), afectación del sistema nervioso central e insuficiencia suprarrenal. En una revisión de la bibliografía médica española se describieron formas cutáneas (nódulos, pápulas, foliculitis) hasta en un 61,5% [8]. Existen formas crónicas con predominio del síndrome tóxico, siendo la fiebre poco frecuente, en un 50% con presencia de úlceras orofaríngeas dolorosas [9]. Se pueden presentar formas agudas y hasta de curso fulminante con fallo multiorgánico y muerte. En inmunosuprimidos se recomienda anfotericina B, seguido de itraconazol hasta la mejora o recuperación de la inmunosupresión.

Para el diagnóstico definitivo se requiere el aislamiento y la demostración del dimorfismo del hongo. La identificación rápida en muestras respiratorias es difícil, siendo importante la experiencia del microbiólogo: se puede confundir con *Pneumocystis carinii* y *Candida* (sobre todo con *Candida glabrata*). Demostrar el dimorfismo tarda varias semanas, resulta peligroso (se recomienda la manipulación en laboratorios con nivel de bioseguridad 3) y poco rentable en muestras de esputo. *H. capsulatum* se puede hallar en esputo hasta en un 60% de las formas cavitadas, pero en menos de un 10% de las formas poco sintomáticas [4,7], siendo preciso recoger muestras de fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar.

Resultado de interés comprobar cómo en nuestro paciente y con sólo una única muestra de esputo se consiguió el diagnóstico al mes del ingreso. La bibliografía médica recomienda la tinción de Giemsa o Wright para evidenciar las formas levaduriformes en el interior del citoplasma de las células. Nuestro caso aporta la posibilidad de utilizar el Gram de esputo, ya que con esta tinción se observaron levaduras y alguna en gemación.

Para el aislamiento en el cultivo se recomienda emplear técnicas de concentración y cultivo inmediato en agar Sabouraud a temperatura ambiente y agar infusión cerebro-corazón con sangre a 37 °C. Por no disponer de este último, tras conseguir la forma miceliana a 25 °C en agar Sabouraud se incubó en agar sangre a 37 °C, obteniendo levaduras.

El test cutáneo con histoplasmina resulta una técnica sencilla, rápida y fiable en nuestro país, con resultado positivo en un 50% de los que han presentado contacto. No resulta de tanta utilidad en áreas endémicas donde es positiva en más del 80% de las personas mayores de 16 años. Esta respuesta celular se manifiesta habitualmente a los 15-40 días tras el contacto, es decir, entre los 30-50 días después del inicio de los síntomas, manteniéndose positiva durante años. En ocasiones se presentan reacciones a los 15 minutos y pueden ser de gran tamaño y con

síntomas sistémicos. Puede presentar falsos positivos por reacciones cruzadas con otros hongos (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *P. brasiliensis*) y pruebas falsamente negativas en pacientes inmunosuprimidos [1]. En nuestro paciente, la prueba cutánea con histoplasmina fue negativa a los 49 días de exposición (39 días del inicio de los síntomas), positivizándose de manera espectacular cuando se practicó por segunda vez dos semanas después.

En la mayoría de los casos de histoplasmosis diseminada el diagnóstico se obtiene del hallazgo histopatológico (con tinciones de metenamina de plata o método de Wright-Giemsa) y/o cultivo de muestras de médula ósea y hemocultivos (50-90%), lesiones de piel (rentabilidad del 90% en una serie española [8]), de mucosas [9], gastrointestinales, punción y/o biopsia ganglionar (hasta en un 25%), cultivo de líquido cefalorraquídeo (30-60%) o muestras respiratorias (70%) [4,7-10].

Las pruebas serológicas con *Histoplasma* son muy útiles para el diagnóstico de histoplasmosis, dado que resultan positivas en el 80% de formas diseminadas, 90% de formas agudas pulmonares y 100% de formas crónicas pulmonares [7,11]. Las principales limitaciones se deben al retraso en el desarrollo de anticuerpos de hasta seis semanas, persistencia de anticuerpos años después de infección aguda, falsos negativos por inmunosupresión hasta en un 30% [12] y reacciones cruzadas hasta en un 40% de pacientes con blastomicosis y aspergilosis, y en menor frecuencia (16%) con coccidioidomicosis [7].

En inmunosuprimidos resulta de interés la técnica desarrollada por Wheat *et al.* [11,12] de detección de antígeno en sangre y/u orina mediante radioinmunoanálisis en fase sólida. Resulta rápida (un solo día), de gran sensibilidad (90% en orina en las formas diseminadas, y menos del 40% en formas autolimitadas y crónicas), especificidad (más del 98%) y de utilidad en la monitorización de la respuesta.

Basándonos en la diferente rentabilidad de las pruebas diagnósticas, Wheat [12] recomienda en caso de enfermedad autolimitada (histoplasmosis aguda pulmonar y formas reumatológicas) practicar pruebas serológicas. En la forma severa pulmonar, en la diseminada y en la crónica pulmonar recomienda practicar cultivos/biopsias y serología. En formas diseminadas resulta rápida y útil la determinación de antígeno pero requiere de laboratorio de referencia.

Para llevar a cabo cualquiera de estas técnicas es fundamental la experiencia del microbiólogo, es interesante la posibilidad de utilizar técnicas no recomendadas como el Gram de esputo y necesaria la sospecha clínica derivada de la recogida de datos de la anamnesis. Dado el aumento de la inmigración desde zonas endémicas y de viajeros y colaboradores de ONG, resultará útil buscar esta enfermedad en nuestro medio.

Nuestros agradecimientos a los Dres. J.M. Torres-Rodríguez y Olga López del Grup de Recerca en Micologia Experimental i Clínica, de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), por haber aportado el antígeno de Histoplasma capsulatum para la prueba de intradermorreacción y realizado la prueba serológica de doble difusión en agarosa.



Figura 1. Tomografía computarizada de tórax: patrón nodular bilateral sin masas ni adenopatías.



Figura 2. Tinción de Gram de esputo (x1000) donde se observan formas levaduriformes intracelulares.



Figura 3. Detalle de la tinción de Gram de esputo en el que se observa una levadura en gemación.

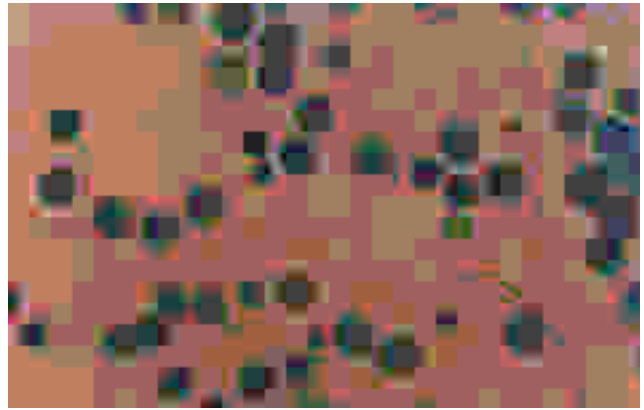


Figura 4. Forma filamentososa de *Histoplasma capsulatum* en la que se observan hifas con macroconidias de pared lisa y otras de pared rugosa con extensiones digitiformes (x 400).

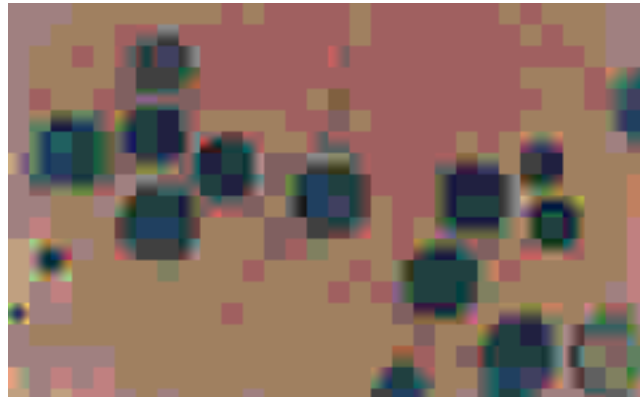


Figura 5. Macroconidias de *Histoplasma capsulatum* (x1000).



Figura 6. Fase de transición de la forma filamentososa a la forma levaduriforme (x400).

Bibliografía

1. Torres JM, Ribas E, Gascón J, López O, Espasa M. Utilidad diagnóstica de la prueba intradérmica con histoplasmina, en áreas no endémicas de histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 97-101.
2. Gascón J, Torres JM, Luburich P, Ayuso JR, Xaubet A, Corachan M. Imported histoplasmosis in Spain. *J Travel Med* 2000; 7: 89-91.
3. Bennet JE. Histoplasmosis. In: Fauci AS, *et al.* (Eds.) *Harrison's Principles of internal medicine*. 14ª ed. New York, Mc Graw-Hill, 1998: 1150-1151.
4. Bullock WE. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R (Eds.) *Principles and practice of infectious diseases* (4ª ed). New York, Churchill Livingstone, 1995: 2340-2353.
5. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, *et al.* Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 688-95.
6. Wheat J. Histoplasmosis: recognition and treatment. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (Suppl 1): S19-27.
7. Wheat J. Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine* 1997; 76: 339-354.
8. Benito N, García Vázquez E, Blanco A, *et al.* Histoplasmosis diseminada en pacientes con sida. Estudio de 2 casos y revisión en la bibliografía española. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 316-321.
9. Bereciartua E, Ibarra S, Aguirrebengoa K, Montejo, Gaztelurrutia L. Lesión oral ulcerada en un paciente originario de Venezuela. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 139-141.
10. Negrón R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. Kushwaha RKS, Guarro J (Eds.) *Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi*. Bilbao, Revista Iberoamericana de Micología, 2000; 159-167.
11. Wheat J, Kholer R, Tewari R. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med* 1986; 314: 83-88.
12. Wheat J. *Dimorphic fungi in biology and medicine*. New York, Plenum Press, 1993; 333-340.