

# *Histoplasmosis*

## *Utilidad de las pruebas serológicas en el diagnóstico diferencial*

Roberto Jiménez, Angela Tobón, Myrtha Arango, David Espinal, Angela Restrepo · Medellín

Dr. Roberto Jiménez: Investigador Joven COLCIENCIAS-Corporación para Investigaciones Biológicas; Dra. Angela Tobón: Investigadora CIB; Dra. Myrtha Arango: (CIB) Profesora Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Investigadora CIB; Dr. David Espinal: Médico Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe; Dra. Ángela Restrepo: Directora Científica CIB. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). Medellín.

La infección por *Histoplasma capsulatum* se adquiere por inhalación de las estructuras micóticas presentes en el suelo. Su concentración unida a la fuerza de los aerosoles y al estado inmune del hospedero, determinan la intensidad del proceso. La histoplasmosis aguda es más frecuente en agricultores y exploradores, y es propia de áreas rurales. No obstante, las epidemias y los brotes de histoplasmosis suelen también ocurrir en áreas urbanas. La histoplasmosis aguda no siempre es diagnosticada prontamente, lo que permite su diseminación extrapulmonar. Se informan aquí dos casos de histoplasmosis aguda, el primero restringido al pulmón y de pocas semanas de evolución, y el segundo, un proceso de varios meses con diseminación a ganglios linfáticos. Ambos casos fueron diagnosticados sólo después de intervención quirúrgica dado el severo compromiso de los pacientes y la premura para iniciar un tratamiento. No obstante, el diagnóstico diferencial pudiera haber sido abordado de manera más conservadora con base en pruebas de laboratorio. (*Acta Med Colomb* 2002; 27: 181-185)

Palabras clave: *Histoplasma capsulatum*, *histoplasmosis*, *diagnóstico diferencial*, *tratamiento*, *pruebas serológicas*.

### **Introducción**

La histoplasmosis es una micosis de compromiso pulmonar primario pero que suele diseminarse a otros órganos, especialmente a los del sistema retículo endotelial. En la mayoría de los casos la infección primaria pasa inadvertida o se manifiesta por síntomas respiratorios leves. La enfermedad se adquiere por

inhalación de las propágulas del agente causal, el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, cuyo hábitat natural son los suelos, especialmente aquellos contaminados con excrementos de aves y murciélagos. A temperatura ambiente, el hongo es un moho provisto de micelios septados que se reproduce asexualmente por micro y macroconidias. La inhalación de fragmentos de micelio o de microconidias, da lugar a la infección; estas últimas estructuras pueden alcanzar los alvéolos gracias a su pequeño tamaño (2-4 micras). La enfermedad no es contagiosa de persona a persona, salvo en muy raros casos de transmisión directa durante autopsias o por trasplante procedente de un donante infectado (1,2).

La histoplasmosis es endémica en casi todo el mundo, pero el continente americano presenta mayor incidencia. Es más frecuente en personas que se desempeñan como agricultores, granjeros, constructores, exploradores y espeleólogos, en quienes las oportunidades de contacto son mayores (1,2). Últimamente se la ha descrito en personas mayores jubiladas que tienen mayor oportunidad para efectuar actividades al aire libre (3). Anteriormente la histoplasmosis era considerada un problema rural, pero en la actualidad, se informan brotes y hasta epidemias en zonas urbanas, debido a circunstancias tales como construcción de viviendas en áreas previamente arborizadas, tala de bosques, demoliciones y uso de tierras con abonos orgánicos (gallinaza, guano) (1, 2, 4). Las epidemias y los brotes limitados de histoplasmosis son frecuentes; algunas epidemias han sido muy extensas y han comprometido a los individuos en contacto directo con el microfoco y a los habitantes cercanos a la zona (1, 4). Por otra parte, la enfermedad puede ser diagnosticada en lugares no endémicos, dado el frecuente desplazamiento de personas previamente infectadas quienes a partir de un foco primario latente, pueden desarrollar histoplasmosis de vía endógena años después (1-3).

Las manifestaciones clínicas de la forma pulmonar aguda son variadas e incluyen decaimiento, malestar general, cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias y tos no productiva.

Algunos pacientes experimentan malestar subesternal, relacionado con hipertrofia de los ganglios linfáticos mediastinales; en casos severos puede sobrevenir un derrame pleural. Los hallazgos físicos no son llamativos y comprenden estertores pulmonares, hepato y esplenomegalia. Radiológicamente los pulmones presentan infiltrados neumónicos, a parches, que según el tamaño del inóculo infectante, pueden ser escasos, múltiples o confluentes. La adenopatía hilar suele ser notoria en los niños. La diseminación hematógena es frecuente, como lo demuestran las lesiones residuales calcificadas del bazo y del hígado detectadas en residentes de zonas endémicas. Cuando la exposición es masiva,

inclusivo el hospedero normal puede verse afectado y presentar un síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto que puede llevarlo a la muerte. En algunos pacientes y especialmente en mujeres jóvenes, se presenta eritema nodoso o multiforme, así como artralgias, las que representan fenómenos de hipersensibilidad (1, 2, 3,5).

Los lactantes y los niños en edad escolar, así como los adultos mayores, son más propensos a desarrollar primoinfecciones clínicamente manifiestas y con tendencia a la diseminación, especialmente cuando el diagnóstico y el tratamiento específico no son establecidos prontamente. Existe una asociación importante con enfermedades malignas del sistema retículo endotelial (linfomas, leucemias), probablemente debido a los tratamientos inmunosupresores, así como también con la infección por el VIH. En este último caso, la histoplasmosis cursa como una forma diseminada muy severa, lo que indica que se trata de una micosis oportunista (1, 2, 3, 5).

La histoplasmosis puede presentarse bajo varias formas clínicas: aguda primaria, pulmonar crónica (cavitaria) y diseminada progresiva. Además, los nódulos residuales (histoplasomomas) y la fibrosis hacen parte del amplio espectro de formas clínicas que comúnmente llevan al médico a considerar otros diagnósticos, dejando el de histoplasmosis en último término. En general, la histoplasmosis puede simular a la tuberculosis, especialmente en las formas agudas, diseminadas y residuales. Así mismo, puede confundirse con procesos neoplásicos de tipo linfomatoso y también con otras micosis (1, 2).

Se presentan a continuación los datos correspondientes a dos enfermas severamente comprometidas con histoplasmosis aguda, restringida al pulmón en un caso y diseminada a los ganglios linfáticos en el otro, cuyo diagnóstico requirió intervención quirúrgica. Este procedimiento habría podido evitarse si la micosis hubiera sido investigada al momento de la consulta inicial.

## **Presentación de casos**

### **Historia 1**

Mujer de 32 años, ama de casa, hipertiroidea en tratamiento con metimazol (tapazol®), que presentó un cuadro rápidamente progresivo de tos seca, hemoptisis, disnea moderada, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso.

Recibió tratamiento con varios antibióticos sin obtener mejoría, por lo que es hospitalizada con los diagnósticos presuntivos de neumonía adquirida en la comunidad, tuberculosis e histoplasmosis. Al examen físico la paciente estaba en

regulares condiciones generales, con síndrome de dificultad respiratoria, febril (38,5°C), hipóxica, taquipneica, taquicárdica, sin alteraciones cognitivas y sin lesiones en piel o mucosas; a la auscultación presentaba crépitos y roncus en ambas bases pulmonares. Se ordenaron radiografía simple de tórax, búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes (B AAR) en esputos seriados, hemocultivos, pruebas serológicas para hongos y exámenes paraclínicos, entre ellos hemoleucograma que reportó valores normales (leucocitos 8.700, linfocitos 2.300, granulocitos 5.800); la proteína C reactiva (PCR) estuvo elevada (7.0 mg/dL). Se inició terapia para neumonía adquirida en la comunidad como primera opción. Ante la falta de respuesta terapéutica, de hemocultivos y BAAR negativos, y en presencia de una radiografía que mostraba extenso compromiso bilateral con infiltrados de tipo milliar (Figura 1A), se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LB A) y se solicitaron los estudios correspondientes. Se continuó el tratamiento con antibióticos, pero controles realizados una semana después mostraron poca mejoría, persistiendo la fiebre, la disnea y las anomalías radiológicas; los resultados del LBA no fueron concluyentes. Se ordenó la tomografía (TC) de tórax que reveló severo compromiso pulmonar, sugestivo de tuberculosis (TBC) (Figura 2A), por lo que se decide iniciar manejo anti-TBC y tomar biopsia pulmonar. Pocos días después, los resultados de la biopsia informaron la presencia de levaduras compatibles con *H. capsulatum*. Los resultados de la serología para hongos que llegaron un día antes de la cirugía cuando la paciente había sido remitida a otro centro, mostraron un título de 1:128 en la fijación del complemento y la banda M de precipitado en la inmunodifusión con histoplasmina.

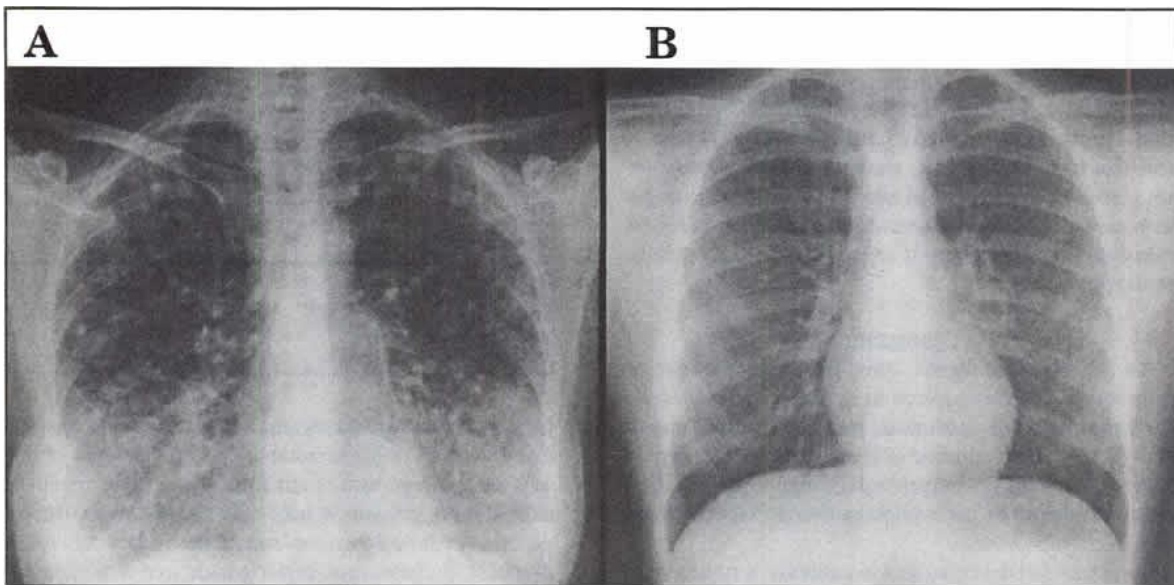


Figura 1. Radiografías simples de tórax. (A) Compromiso pulmonar bilateral con infiltrado miliar multinodular que confluye hacia las bases, con áreas calcíficas, - Historia 1- (B) Campos pulmonares normalmente aireados y prominencia lobulada del hilio izquierdo por adenopatías. - Historia 2 -

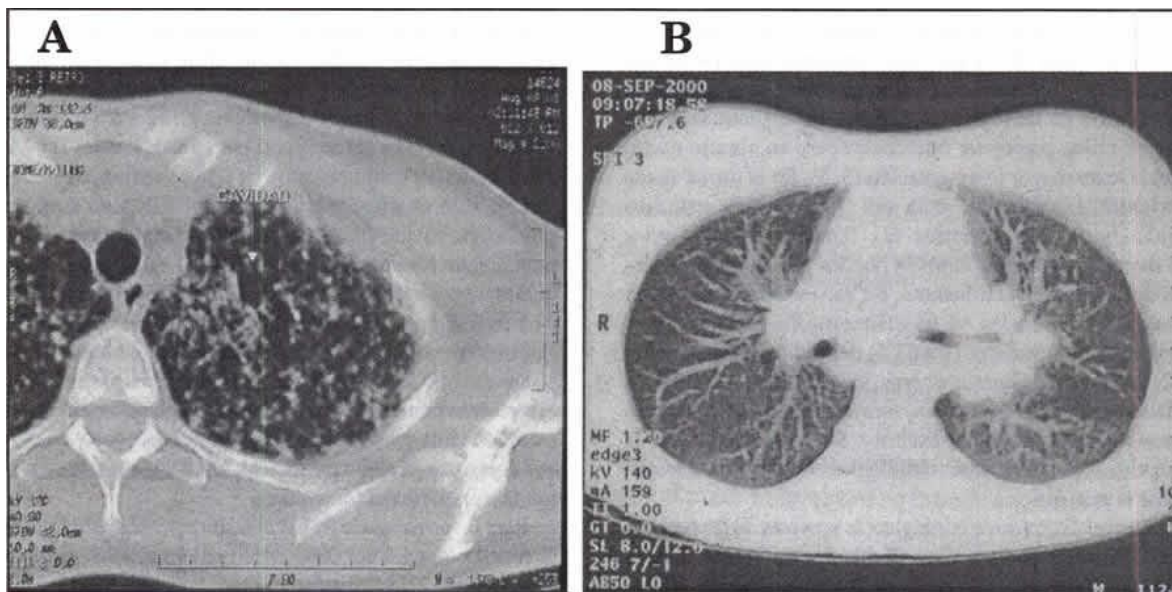


Figura 2. Cortes axiales representativos de tomografías de tórax:: (A) Corte de TC simple, que muestra un infiltrado miliar extenso y una cavitación -Historia 1- (B) Corte de TC contrastada, que muestra adenopatías del hilio pulmonar izquierdo, en región subcarinal y prevertebral. - Historia 2 -

Con este nuevo diagnóstico se cambió el esquema terapéutico y se inició tratamiento con itraconazol, 200 mg día; la paciente se recuperó satisfactoriamente después de cuatro semanas de terapia y seis meses después se suspende el tratamiento con base en la gran mejoría clínica y radiológica, así como en pruebas serológicas no reactivas.

## Historia 2

Niña de 11 años, estudiante, que es remitida para hospitalización por su pediatra, con el objeto de analizar un síndrome febril que se ha agudizado en los últimos días y que se acompaña ahora de adenopatías cervicales. La anamnesis revela que el cuadro tiene ocho meses de evolución de tos productiva y fiebres intermitentes, ligera pérdida de peso y sudoración nocturna. Al momento de la hospitalización, la radiografía simple de tórax (Figura 1B) y la TC (Figura 2B) revela imágenes compatibles con adenopatías en el hilio pulmonar izquierdo. Al examen

físico se encuentra una paciente en buenas condiciones, sin síndrome de dificultad respiratoria, eutrófica, T° 36.9°C, con una adenopatía cervical izquierda pequeña, móvil y no dolorosa; ruidos pulmonares normales. Se ingresa con diagnóstico presuntivo de TBC o linfoma. Los resultados de los exámenes ordenados al ingreso muestran ligeras alteraciones, tales como PCR 1.10, recuento leucocitario bajo (3.800 mm<sup>3</sup>). Son negativas las pruebas para Epstein Barr (anti- IgM) y la búsqueda seriada de B AAR en jugo gástrico. La paciente es evaluada por el servicio de hematología y por un cirujano de tórax y se decide realizar mediastinoscopia y biopsia por congelación de ganglio mediastinal, así como timentomía del polo superior derecho. Inicialmente la biopsia por congelación sugirió enfermedad linfoproliferativa, pero los análisis posteriores revelaron la presencia de levaduras compatibles con *H. capsulatum*. Se ordenaron las pruebas serológicas para reconfirmar el diagnóstico, las cuales señalaron un título de 1:64 en la fijación del complemento y banda M en la inmunodifusión en gel de agar con histoplasmina. Se inicia manejo con itraconazol en suspensión a razón de 150 mg/día (5 mg/kg/día) y la paciente se recupera satisfactoriamente, anotando mejoría en seis meses y resolución completa al año. El tratamiento se da por terminado después de 14 meses, una vez obtenida la resolución de la sintomatología y la negativización de las pruebas serológicas.

## **Discusión**

La histoplasmosis aguda, como infección asintomática, es la forma más frecuente de la entidad y la regla en los residentes de áreas endémicas, siendo Colombia una de ellas (1,4, 5). Generalmente se le reconoce por la respuesta cutánea positiva a los antígenos del hongo, o por calcificaciones residuales en parénquima pulmonar, hígado y bazo (1,2, 6).

La intensidad del compromiso pulmonar y su severidad dependen tanto del tamaño del inóculo infectante como del estado inmune del hospedero; sin embargo, la inhalación masiva de propágulas infectantes puede ocasionar sintomatología aun en personas inmunológicamente competentes y especialmente en los extremos de la vida. En pacientes inmunocomprometidos la infección es un proceso progresivo, independiente del tamaño del inóculo (1,2, 3). Adicionalmente, el tiempo requerido para establecer el diagnóstico específico favorece la diseminación del microorganismo a otros órganos y sistemas (1, 6, 7).

En cuanto al diagnóstico, existe una gran variedad de métodos que permiten orientarlo como las imágenes radiológicas que evidencian cambios importantes. Sin embargo, en la forma aguda, los cambios se observan solo en la tercera parte de los pacientes, predominando las formas nodulares y miliars; estas últimas son el resultado de la inhalación de múltiples propágulas. En algunas series, la forma

miliar parece ser infrecuente pero en nuestro medio suele tener mayor representación (3, 5). En la forma aguda infantil, igualmente, más del 75% de los estudios radiológicos son normales (2). Además de las formas miliares y nodulares, también pueden presentarse grandes nódulos hiliares confluentes. En series de pacientes con masas mediastinales, se ha diagnosticado histoplasmosis en proporción variable (1 a 57%) dependiendo de la región (2, 4). En uno de nuestros casos, los hallazgos radiológicos fueron compatibles con una forma asociada a exposición masiva (infiltrado miliar extenso). Sin embargo, en uno de los casos las alteraciones radiológicas no llevaron a sospechar la micosis.

Para el diagnóstico etiológico, la mayoría de las pruebas de laboratorio son efectivas (Tabla 1) pero tienen diversa sensibilidad y especificidad según la presentación clínica de la enfermedad. El examen directo tiene poca utilidad, pero el uso de coloraciones especiales como Giemsa, Gomori-Grocott (plata metenamina) aumenta la posibilidad de visualizar las levaduras. La histopatología es más sensible y aunque ésta es una forma de examen directo, la calidad de la muestra la hace más significativa contribuyendo a ello las coloraciones mencionadas. Los cultivos en el medio de Sabouraud suplementado con antibióticos y actidiona (Mycocel), son el método más confiable para establecer el diagnóstico pero requiere de tres a cuatro semanas y su sensibilidad se ve afectada por el número de especímenes examinados (se recomiendan tres o más), la presencia de flora normal en las muestras y la carga infecciosa del paciente (1,2,6, 8). En la forma aguda se considera que el aislamiento y la visualización del hongo es inusual, mientras que en las otras presentaciones clínicas, estos procedimientos son efectivos en un buen número de casos, principalmente en la forma diseminada. En los dos pacientes presentados, la observación directa fue positiva solo en las coloraciones especiales realizadas en las biopsias obtenidas por vía quirúrgica.

Tabla 1. Histoplasmosis: efectividad de las pruebas diagnósticas disponibles en nuestro medio. (Tomado de las referencias 1, 4, 5, 8)

Forma clínica	Efectividad de las pruebas (%)					
	Directo <sub>1</sub>	Biopsia <sub>2</sub>	Cultivos	IDGA <sub>3</sub>	F.C <sub>4</sub>	Ag <sub>5</sub> - suero
Aguda	< 2	0 - 10	0 - 3	68	95	88.9
Diseminada	90	> 90	93	44	44	62.6
Pulmonar crónica	37	> 90	67	58	83	57.1

1 KOH y/o Giemsa  
 2 Grocott (plata metenamina)  
 3 Inmunodifusión en gel de agar.  
 4 Fijación del complemento.  
 5 Antigenemia

La medición de anticuerpos mediante pruebas inmunológicas es de gran utilidad ya que ellos se detectan en la mayoría de los pacientes, dos a cinco semanas después de la infección. Se tienen a disposición en nuestro medio la inmunodifusión en gel de agar (detección de bandas H y M) y la fijación del complemento con histoplasmina cuya utilidad no solo es diagnóstica (títulos >1:32), sino también pronóstica, ya que durante el período de seguimiento posttratamiento, los títulos disminuyen (1, 2, 4, 5). Existe además una gran variedad de pruebas diferentes para la detección de antígenos, ensayos inmunoenzimáticos tipo ELISA, radioinmunoensayos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); esta última no es usada ampliamente en el ambiente clínico (2, 8). En los casos aquí informados, los métodos serológicos empleados fueron reactivos y en ambos confirmaron el diagnóstico histopatológico y permitieron la iniciación del tratamiento.

Para la forma aguda de histoplasmosis y sobre todo para el establecimiento del diagnóstico en el paciente inmunocompetente, estas pruebas tienen una alta reactividad (>90%). Sin embargo, en las restantes formas clínicas ellas deben estar acompañadas por métodos como cultivos y biopsias (1, 6). No obstante, conociendo su alta especificidad y sensibilidad, una serología reactiva en un paciente con una afección aguda tiene valor diagnóstico, especialmente si los títulos son iguales o superiores a 1:32 o si están presentes las bandas H y/o M. Si los títulos son inferiores, pero hay presencia de bandas, el diagnóstico se sostiene.

Títulos inferiores a 1:32 en un paciente inmunocompetente, hacen necesario repetir las pruebas serológicas, obtener biopsia y procesar otras muestras para



cultivo, especialmente cuando los hallazgos clínicos y los antecedentes epidemiológicos favorecen el diagnóstico de histoplasmosis (1,5, 8, 9).

Frente al deterioro del estado general de los pacientes y ante un compromiso radiológico importante, el clínico se ve obligado a acortar el tiempo para establecer el diagnóstico y a enfocarse en la posibilidad más común en nuestro medio, la tuberculosis. Respetando esta decisión, lo importante sería no dejar de lado la posibilidad diagnóstica de una micosis (9).

La histoplasmosis es una enfermedad polifacética y por consiguiente, no es simple establecer un diagnóstico clínico certero. Los diagnósticos diferenciales son muchos y dependen de la presentación clínica y de una alta sospecha epidemiológica. Solo el laboratorio puede establecer la etiología, por lo que se debería considerar la histoplasmosis en el paciente sintomático respiratorio. Para ello, se recomienda seguir los algoritmos anteriormente propuestos para el diagnóstico de esta entidad (5,9).

Los tratamientos disponibles son variados y deben emplearse según la forma clínica de la enfermedad y la disponibilidad de medicamentos en nuestro medio. Con la introducción de los derivados azólicos orales, el pronóstico de la histoplasmosis ha cambiado favorablemente. En el caso de la histoplasmosis, el itraconazol se ha convertido en droga de primera línea en el tratamiento de la micosis puesto que ha demostrado ser eficaz y seguro en el manejo de las formas sistémicas cuando es posible la vía oral, reduciendo la morbilidad y la mortalidad (10). El ketoconazol 200 600 mg/día por un año, aunque efectivo, no alcanza a superar al itraconazol y presenta desventajas adicionales (1, 10). Estas drogas requieren de un monitoreo cuidadoso por parte del médico, por las interacciones medicamentosas que ellas presentan y por sus efectos colaterales que aunque idiosincráticos y reversibles, pueden llegar a ser severos.

Debería utilizarse el itraconazol, 200 400 mg/día (2.5 5 mg/kg/día) como dosis de carga por dos a tres semanas y 100-200 mg/día por varios meses, ojalá por un año dependiendo de la forma clínica, de la negativización de los cultivos y/o de la reducción significativa de las pruebas serológicas. En nuestro medio en particular, la elección entre ketoconazol vs. itraconazol está condicionada por una situación de tipo administrativa derivada del régimen de seguridad social vigente.

## **Summary**

The infection caused by *Histoplasma capsulatum* is acquired by inhalation of the fungal spores found in the soil. Their concentration together with the aerosol's force and the host's immune status, determine the severity of the infectious

process. Acute histoplasmosis occurs more frequently in farmers and explorers, and is more common in rural areas. Nevertheless, epidemics and outbreaks of histoplasmosis are now reported in urban settings. This clinical form often remains undiagnosed for some time and, therefore, extrapulmonary dissemination occurs, pecially to the reticuloendothelial system. We present two cases of acute histoplasmosis, one restricted to the lung and of acute course and the second disseminated to the lymphatics and of a more chronic nature. Both diagnosis were established only after surgical intervention as the severity of the patient's symptoms urged initiation of treatment. However, histoplasmosis could have been demonstrated by means of noninvasive laboratory tests.

**Key words:** *Histoplasma capsulatum*, *histoplasmosis*, *differential diagnosis*, *treatment*, *serological probes*.

### **Agradecimientos**

Al Dr. Carlos A. Vélez Calle, Médico Internista Clínica Universitaria Bolivariana, y al Dr. Hugo Trujillo de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín, Colombia, por su colaboración en el manejo de los pacientes.

### **Referencias**

1. Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5 ed. Philadelphia; Churchill Livingstone, 2000: 2718-2733.
2. Bernhard LW. Histoplasmosis. En: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 4 ed, Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1998: 2337-2350.
3. Kauffman CA. Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33: 550- 555.
4. Ordóñez N, Tobón A, Arango M., et al. Brote de histoplasmosis registrados en el área andina colombiana. *Biomédica* 197; 17: 105-111.
5. Tobón AM, Franco L, Correa AL, et al. La histoplasmosis en el adulto, claves para su diagnóstico. *Acta Med Colomb* 1997; 22: 277-284.

6. Carrada-Bravo T, Rocha-Galindo A, Ricardo-Borjas JL. Histoplasma capsulatum var. capsulatum: avances recientes y perspectivas futuras (ii). Clínica, diagnóstico y tratamiento. Piel 1997; 12: 76-78.
7. Deepe GS. Immune response to early and late Histoplasma capsulatum infections. Curr Opin Microbiol 2000; 3: 359-362.
8. Gomez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Ortiz BL, Robledo MA, Restrepo A, et al. Development of a novel antigen detection test for histoplasmosis. J Clin Microbiol 1997; 35: 2618-2622.
9. Gulati M, Saint S, Tierney LM. Clinical problem-solving: In patient care. N Engl J Med 2000; 342: 37-40.
10. 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: 688-695.