

# EL CASO DE INFECCIOSAS

## Histoplasmosis ósea

Ángela María Tobón Orozco<sup>1</sup>, Carlos Andrés Agudelo Restrepo<sup>2</sup>, María del Pilar Pérez Figueroa<sup>3</sup>, Gustavo Molina Uribe<sup>4</sup>, Catalina de Bedout Gómez<sup>5</sup>, Ángela Restrepo Moreno<sup>6</sup>

### Resumen

---

Se presenta el caso de un paciente de 11 años de edad con una lesión lítica en la tibia izquierda, diagnosticada como linfoma de células B y tratado con quimioterapia durante nueve meses, al final de los cuales se observó la presencia de nuevas lesiones líticas en el miembro inferior derecho y la persistencia de las lesiones tibiales izquierdas. La biopsia de estas lesiones reportó estructuras compatibles con *H. capsulatum*. El paciente fue tratado con itraconazol por 12 meses, terapia que controló adecuadamente el proceso micótico.

**Palabras clave:** Histoplasmosis - Neoplasias de Hueso - Farmacoterapia- *H.Capsulatum*; - Itraconazol - Farmacología- Micosis.

### Abstract

---

This is a case of a 11 years old boy with a lytic lesion on his left tibia, diagnosed as a B Cell Lymphoma and treated with chemotherapy during nine months, after which new lytic lesions were noticed on his right inferior limb as well as the persistence of the left tibial lesions.

The biopsy yielded structures compatible with *H. capsulatum*.

The patient was treated with Itraconazol during 12 months; the mycotic process was appropriately treated with this therapy.

**Key words:** Bone Neoplasms – Drug therapy – Itraconazole – Pharmacology – mycosis.

- 
- 1 Médica Internista, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)
  - 2 Médico Residente Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB)
  - 3 Médica Patóloga, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (U de A)
  - 4 Médico Ortopedista Oncólogo, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas
  - 5 Bacterióloga, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)
  - 6 PhD en Microbiología, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)

Correspondencia: atobon@cib.org.co

## INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis endémica y, casi siempre, sistémica, producida por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, el cual se encuentra en su forma micelial en suelos enriquecidos con excrementos de pájaros y murciélagos, y como levadura en los mamíferos infectados. Es endémica del área central de Estados Unidos y en varios países de Latinoamérica, incluyendo a Colombia, donde las condiciones de temperatura y humedad facilitan su desarrollo (1).

El hongo ingresa al hospedero por vía inhalatoria, luego de la aerolización de fragmentos de hifas y conidias presentes en el ambiente, las que en el pulmón se convierten en levaduras; posteriormente, son fagocitadas por los macrófagos alveolares, en los que sobrevive gracias a su capacidad para contrarrestar la toxicidad mediada por radicales libres de oxígeno y de modular el pH de los fagosomas. Las levaduras sobrevivientes son transportadas a los ganglios mediastinales e hiliares, a partir de los cuales se disemina por todo el sistema reticuloendotelial. Luego de varias semanas, se desarrolla la inmunidad celular específica, se activan los macrófagos y, en el hospedero inmunocompetente, casi siempre el hongo es destruido (2).

La mayoría de las infecciones producidas por *H. capsulatum* son asintomáticas y sólo pueden ser detectadas por la existencia de una reacción de hipersensibilidad cutánea a la histoplasmina o por la presencia de lesiones pulmonares residuales (calcificaciones) o hipertrofia de ganglios linfáticos hiliares (1).

El desarrollo de una enfermedad clínicamente manifiesta está relacionado con el tamaño del inóculo, la edad del paciente y las comorbilidades que comprometen la respuesta inmune del hospedero. La micosis puede presentarse como una afección restringida en el pulmón o como un proceso diseminado. Se han descrito dos tipos de compromiso pulmonar, la forma aguda, generalmente autolimitada en personas inmunocompetentes pero devastadora en pacientes con deterioro de su respuesta inmune celular, y la forma crónica, usualmente observada en pacientes ancianos con alteraciones estructurales tipo EPOC. Como complicaciones del compromiso pulmonar se presentan el granuloma y la fibrosis mediastinal, la pericarditis y la broncolitiasis (2).

En un número apreciable de casos, la histoplasmosis se manifiesta como un proceso diseminado que reviste varios aspectos tales como la forma aguda observada, principalmente en niños sin enfermedad subyacente conocida y en pacientes que conviven con el VIH. Se presentan, también, en forma subaguda caracterizada por el desarrollo de lesiones destructivas en diferentes sistemas, y la forma crónica diseminada, que afecta a pacientes adultos, en los que producen síntomas constitucionales mínimos y lesiones focales, en su mayoría úlceras orales (3).

En la histoplasmosis diseminada, el compromiso pulmonar primario puede diseminarse manifestándose por lesiones secundarias focales, que han sido descritas en múltiples sistemas, incluyendo el sistema nervioso central, el globo ocular,

las glándulas adrenales, la cavidad oral, los tractos gastrointestinal y genitourinario, y la piel, entre otros (3). A diferencia de la histoplasmosis africana, *H. capsulatum* var. *capsulatum* muy raramente da lugar a compromiso óseo como manifestación focal de histoplasmosis diseminada (4). Presentamos aquí un paciente menor de edad con linfoma de células B e histoplasmosis ósea tratado satisfactoriamente en el Instituto de Cancerología y en la Unidad de Micología Médica y Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB).

### PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 11 años, de sexo masculino, estudiante, natural y residente en Medellín, quién acudió inicialmente a la consulta de ortopedia por cuadro de lesión eritematosa y dolorosa en el miembro inferior izquierdo de seis meses de evolución, sin respuesta a los analgésicos orales. En la radiografía de la tibia izquierda se encontró lesión radiolúcida en el tercio distal; el estudio gammagráfico de tres fases mostró discreta hipercaptación del radiotrazador en la fase tisular y acúmulo anormal del radiofármaco en la diáfisis y el tercio distal de la tibia izquierda. (Figura 1).

Dichos hallazgos llevaron a la realización de una biopsia incisional de las lesiones óseas, cuyos resultados revelaron la presencia de infiltración neoplásica difusa por células pequeñas de escaso citoplasma, núcleo ovoide, hendido, de cromatina fina que afectaban, principalmente, los espacios intertrabeculares y que sugerían un tumor de estirpe linfoide o un sarcoma de Ewing. Se realizaron tinciones de inmunohisto-

química de la biopsia, las cuales revelaron biomarcadores positivos para CD45 y CD99 y dudosos para CD79a; estos resultados fueron compatibles con linfoma de células B. (Figura 2). Los estudios de extensión (biopsia de médula ósea, TAC de tórax y líquido cefalorraquídeo) fueron negativos para malignidad.

Se realizó tratamiento con quimioterapia, por 33 semanas, según lo descrito por Suryanarayan (5). En el segundo mes de tratamiento, el paciente desarrolló linfopenia y neutropenia, los cuales persistieron hasta el final de la quimioterapia. El estudio gammagráfico de control, al final del tratamiento, demostró resolución de la captación del radiofármaco. Sin embargo, imágenes de resonancia magnética



**Figura 1.** Lesión hipercaptante en la tibia izquierda compatible con neoplasia

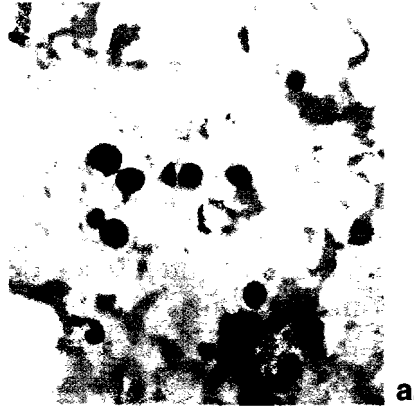


**Figura 2.** Linfoma óseo. Tinción con hematoxilina eosina de biopsia ósea

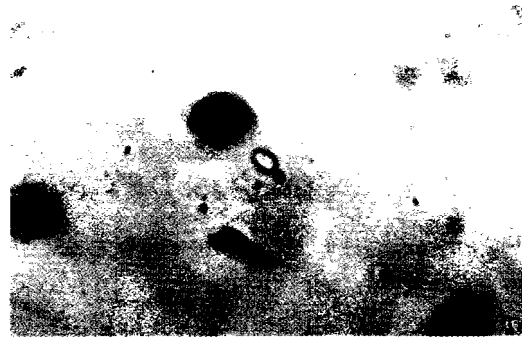
reportaron una nueva lesión en la diáfisis tibial derecha y en el calcáneo derecho, además de la persistencia de las lesiones descritas en el miembro inferior izquierdo.

Estos hallazgos obligaron a tomar nuevas muestras de las lesiones óseas, encontrándose, en ambas lesiones, necrosis de caseificación y granulomas con células epitelioides y tipo Langhans; la tinción de Ziehl Nielsen fue negativa para bacilos ácido alcohol resistentes mientras que las tinciones de plata metenamina y Wright revelaron escasas estructuras micóticas compatibles con *H. capsulatum*. (Figura 3A y 3B).

Con el diagnóstico de histoplasmosis ósea, el paciente fue remitido a la Unidad de Micología de nuestra institución, donde se solicitó serología para hongos. Ésta fue reactiva con histoplasmina, banda M en la inmunodifusión en gel de agar y reactiva a diluciones mayores de 1:64 en la fijación del complemento. Una nueva evaluación del estudio tomográfico de tórax descartó compromiso parenquimatoso pulmonar compatible con histoplasmosis.



**b.**



**Figura 3. a.** *Histoplasma capsulatum*. Tinción con plata metenamina de biopsia ósea (1000X). **b.** *Histoplasma capsulatum*. Tinción con Wright de biopsia ósea (1000X).

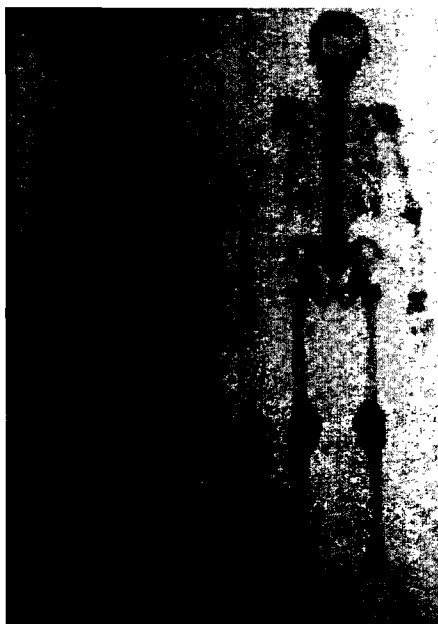
Con los resultados anteriores, se inició tratamiento con cápsulas de itraconazol 200 mg/día; tres meses después el paciente estaba asintomático, había aumentado 5 kg de peso y los títulos de fijación del complemento habían disminuido a 1:16. Al completar 12 meses de tratamiento desaparecieron las bandas de precipitado observadas previamente en la inmunodifusión en gel de agar y la fijación de complemento cayó a sus títulos más bajos (1:8); una nueva gammagrafía mostró ausencia de captación del radiotrazador. Por lo tanto, el tratamiento antimicótico fue

suspendido por control del proceso infeccioso.

El paciente fue seguido post-terapia por 8 meses, al final de los cuales se realizó una nueva gamagrafía ósea, en la que las lesiones hipercaptantes continuaban ausentes. (Figura 4). Durante este período de seguimiento el paciente permaneció asintomático.

## DISCUSIÓN

Se describe aquí el caso de un niño con lesiones líticas en extremidades inferiores, cuyo estudio patológico inicial fue compatible con un linfoma de células B y quien recibió quimioterapia durante nueve meses, al final de los cuales se anotó resolución de la patología inicial pero con



**Figura 4.** Resolución de las lesiones óseas líticas al final del tratamiento con itraconazol, por 12 meses.

evidencia de nuevas lesiones líticas, en las que se identificó *H. capsulatum*. El paciente recibió tratamiento antimicótico durante 12 meses, siguiendo las recomendaciones existentes (6) y presentó mejoría comprobada sin recaída a los 8 meses de suspendida esta terapia.

La histoplasmosis diseminada con manifestaciones óseas es una forma descrita pocas veces y que, en la mayoría de los casos, se asocia con cuadros diseminados crónicos de la enfermedad, aunque, en niños, se han descrito formas agudas (7). Característicamente, se producen lesiones líticas, asociadas a síntomas constitucionales leves y a signos locales inflamatorios, diagnosticadas inicialmente como neoplasias (8,9). En otras ocasiones se ha descrito compromiso lítico óseo producido por continuidad de una lesión oral (10) o por infección de una prótesis articular (11).

Nuestro paciente presentó una forma diseminada con compromiso óseo focal sin evidencia de lesiones pulmonares ni en otros órganos, en un paciente con lesiones líticas óseas secundarias a neoplasia y tratado con quimioterapia por nueve meses, lo cual sugiere un cuadro de reactivación endógena de la micosis en un hospedero inmunosuprimido con diseminación a hueso.

La dificultad para diferenciar la infección micótica de procesos neoplásicos mediante estudios histopatológicos ha sido descrita previamente (8,9); sin embargo, en este caso, la biopsia y la inmunohistoquímica confirmaron el diagnóstico de linfoma de células B, lo que hace suponer que el paciente experimentó ambos procesos patológicos, neoplasia e histoplasmosis.

La mayoría de los casos óseos descritos recientemente han respondido satisfactoriamente al tratamiento antimicótico, representado principalmente por anfotericina B, ketoconazol e itraconazol (8,9,10). Antes de nuestro paciente ningún otro

enfermo había sido tratado exclusivamente con itraconazol, a pesar de que las micosis que comprometen el hueso como coccidioidomicosis y blastomicosis, han sido tratadas exitosamente con este medicamento (12,13,14).

**Tabla 1.** Histoplasmosis ósea, informe de 8 casos encontrados en la literatura.

Año	Edad (años)	Sexo	Método diagnóstico	Lesiones óseas	Tratamiento	Evolución	Ref.
1950	2.8	Femenino	Autopsia: <i>H. capsulatum</i> en todos los órganos examinados	Cráneo Escápula Fémur Huesos largos	Ninguna	Fallecido	15
1959	0.25	Masculino	Autopsia: <i>H. capsulatum</i> en todos los órganos examinados	Costillas Vértebras Epífisis tibiales	Ninguno	Fallecido	7
1959	0.75	Masculino	Biopsia ósea	Cráneo Huesos largos Epífisis manos y pies	Anfotericina B	Curación	6
1963	32	Masculino	Histoplasmina Fijación de complemento Cultivo lesión Biopsia ósea	Huesos del carpo Articulaciones del carpo	Anfotericina B Curetaje óseo	Curación	16
1981	67	Masculino	Biopsia ósea Cultivo lesión ósea	Húmero	Anfotericina B	Curación	9
1989	82	Masculino	Biopsia mucosa y ósea	Mandíbula	Ketoco-nazol	Curación	10
2001	60	Masculino	Cultivo absceso	Tibia	Anfotericina B Itraconazol	Curación	8
2005	11	Masculino	Biopsia ósea Fijación de complemento Inmunodifusión en gel de agar	Tibia Calcáneo	Itraconazol	Curación	

Este caso presenta diferencias sustanciales con las formas de presentación descritas previamente para la histoplasmosis diseminada; el compromiso óseo exclusivo ha sido pocas veces reportado. (Tabla 1) Es, para nuestro saber, la primera reactivación de esta enfermedad sobre lesiones óseas preexistentes causadas por una neoplasia. Ha sido también el único

caso, de los encontrados en la literatura disponible, que fue tratado exitosamente con itraconazol. ■

### Agradecimientos

A Ángel González, por su cooperación en la obtención de imágenes microscópicas.

### REFERENCIAS

1. Goodwin RA., Loyd JE. and Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine*. 1981; 60:231-266.
2. Kauffman CA. Histoplasmosis. In: Dismukes WE., Pappas PG. and Sobel JD. *Clinical Mycology*. 1° ed. New York: Oxford Press. 2003:285-298.
3. Goodwin RA., Shapiro JL., Thurman GH., Thurman SS. and Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine*. 1980;59:1-33.
4. Gughani HC and Muotoe-Okafor E. African histoplasmosis: a review. *Rev Iberoam Micol*. 1997;14:155-159.
5. Suryanarayan. K, Shuster JJ., Donaldson SS., et al. Treatment of localized primary Non-Hodgkin's lymphoma of bone in children: A Pediatric Oncology Study Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:456-459.
6. Wheat J., Sarosi G., McKinsey D., et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:688-695.
7. Allen JH. Bone involvement with disseminated histoplasmosis. *Am. J Roentgenol*. 1959; 82:250.
8. de Fernández MIG., Negroni R. y Arechavala A. Absceso tibial causado por *Histoplasma capsulatum*. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001; 61:191-192.
9. Jones RC. and Goodwin RA. Histoplasmosis of bone. *Am J Med*. 1981; 70:864-866.
10. Dobleman TJ., Scher N., Goldman M. and Doot S. Invasive histoplasmosis of the mandible. *Head and Neck*. 1989;11:81-84.
11. Fowler VG. Nacinovich FM., Alspaugh JA. and Corey GR. Prosthetic joint infection due to *Histoplasma capsulatum*: Case report and review. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1017.
12. Crum NF Lederman ER., Stafford CM., Parrish JS and Wallace MR. Coccidioidomycosis. A Descriptive Survey of a Reemerging Disease. *Clinical Characteristics and Current Controversies*. *Medicine*. 2004;83:149-175.
13. Galgiani JN., Catanzaro A., Cloud GA., et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal Coccidioidomycosis. *Ann Intern Med*. 2000;676-686.
14. Saiz P., Gitelis S., Virkus W., Piasecki P., Bengana C. and Templeton A. Blastomycosis of long bones. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004;421:255-259.

15. Klingberg WG. Generalized histoplasmosis in infants and children; review of ten cases, one with apparent recovery. *J Pediat.* 1950;36:728-741.
16. Omer GE., Lockwood RS. and Travis LO. Histoplasmosis involving the carpal joint. *J Bone Joint Surg.* 1963;45:1699-1703.