

Comunicación

Neumonitis intersticial por *Histoplasma capsulatum*

Dras. ALICIA HALAC*, CRISTINA C. GIMENEZ*, FERNANDA LEDESMA*,
ANDREA SCHON*, ELIZABETH SPAGNOLLO*, PATRICIA SANTOS** y ROSA BOLOGNA***

RESUMEN

Se presentó una niña de 9 años de edad, oriunda de la provincia de Santa Fe, con historia de 7 meses de decaimiento, hiporexia, disnea progresiva y adelgazamiento. La paciente ingresó desnutrida con signos de insuficiencia respiratoria crónica.

Radiológicamente presentaba neumonitis intersticial bilateral micro y macronodulillar, apicocaudal, que llegaba hasta la periferia. Inicialmente se la medicó con tuberculostáticos.

La niña cursó su primer mes de internación con hipoxemia, síndrome febril prolongado, policultivándose en reiteradas oportunidades con resultado negativo, trombocitopénica y con hepatomegalia progresiva.

Del estudio micológico del material obtenido de pulmón y médula ósea, así como de un hemocultivo procesado por la técnica de lisis-centrifugación, se obtuvo finalmente el desarrollo de un hongo dimórfico: *Histoplasma capsulatum*, variedad *capsulatum*. Fue medicada con anfotericina, suspendiéndose los tuberculostáticos.

Es de destacar la importancia del medio epidemiológico de la histoplasmosis, así como la desaparición de la inmunidad para *Histoplasma capsulatum* durante el transcurso de los años. Dada la similitud clínica con tuberculosis, el estudio micológico preciso fue el que permitió arribar al diagnóstico correcto e instaurar la terapéutica adecuada.

Palabras clave: *neumonitis intersticial, estudio micológico, Histoplasma capsulatum.*

SUMMARY

A 9 year old girl born in Santa Fe, Argentina, come to our hospital with 7 months of weakness, hungerless, advancing dyspnea and thinness. The patient entered the hospital malnourished and in chronic respiratory insufficiency.

Her chest radiographs showed a bilateral interstitial pneumonia from top to bottom, that reached the peripheral lung parenchyma.

From the beginning she was treated with antituberculous drugs and during the first month since her admission she was hypoxemic, with a prolonged fever syndrome, thrombocytopenic and with progressive enlarged liver.

The mycologic study of lung and bone marrow samples and blood cultures showed a dimorphous fungus named *Histoplasma capsulatum*. Therefore, she was treated with amphotericine and antituberculous drugs were stopped.

The epidemiologic risk factors and the lack of immunity should not be left out and it's important to point out that due to the similarity between this systemic infection and tuberculosis only the mycologic study allowed us to arrive to the correct diagnosis and proper treatment.

Key words: *interstitial pneumonia, mycologic study, Histoplasma capsulatum.*

Arch.argent.pediatr 1999; 97(1): 47

INTRODUCCION

La inmunidad en histoplasmosis se basa en los mecanismos celulares, siendo este sistema a su vez el tejido susceptible de afectación de esta enfermedad.

Hay dos factores que determinan el grado de

proliferación de los microorganismos y, por lo tanto, el grado de intensidad de los síntomas con el advenimiento de la hipersensibilidad que consiste en el tamaño de la inoculación y el estado inmune previo del sujeto.⁵ Es por ello que una persona con la inmunidad completa requiere de una exposición extensa al inóculo para desarrollar una enfermedad sintomática.

El *Histoplasma capsulatum* es un microorganismo que tiene una prevalencia en suelos donde se acumulan los excrementos de aves o murciélagos, incluso en edificios antiguos o árboles huecos de zonas endémicas.^{6,7}

* Servicio de Clínica.

** Servicio de Microbiología.

*** Servicio de Infectología.

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
Correspondencia: Alicia Halac. Servicio de Clínica. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Combate de los Pozos 1881. (1245) Buenos Aires.

HISTORIA CLINICA

Niña de 9 años y 2 meses que consultó por presentar siete meses de evolución de fiebre intermitente, decaimiento, hiporexia, disnea progresiva y adelgazamiento de 5 kg de peso.

Progresivamente la paciente se fue deteriorando e incrementando su dificultad respiratoria. No podía caminar unos pocos metros sin descansar, ni leer de corrido.

La niña provenía de Pilar, provincia de Santa Fe; su vivienda era de material, ubicada en zona urbana, con agua potable, luz eléctrica, un perro y aves en el vecindario. Cursaba tercer grado.

Como antecedentes personales presentaba infecciones urinarias a repetición, hipotiroidismo en tratamiento desde hacía siete meses atrás, sarampión y varicela.

Como antecedentes familiares presentaba abuela asmática, padre con sífilis tratado hacía diez años, tío tosedor crónico y con importante adelgazamiento.

Al ingreso al hospital se encontraba desnutrida (1^{er} grado, 17% de déficit de peso para edad y sexo), cicatriz de BCG, taquipnea, con respiración superficial, con signos de insuficiencia respiratoria crónica como uñas en vidrio de reloj, hipoxémica, con paO_2 de 60 mmHg y saturación de oxígeno de 87 a 90% con FiO_2 ambiental.

A la auscultación presentaba soplo tubario en campo medio derecho y disminución de la entrada de aire en ambas bases pulmonares. El hígado se palpaba a 2 cm por debajo del reborde costal.

Radiológicamente presentaba un infiltrado pulmonar intersticial bilateral micro y macronodulillar apicocaudal a predominio en bases que llegaba hasta la periferia.¹⁻⁴

Inicialmente se la medicó con eritromicina y broncodilatadores. Se suspendió la terapia supletoria con hormona tiroidea por carecer de clínica compatible, decidiéndose reevaluar este último aspecto en un mes.

Al realizarse el catastro familiar resultó: niña con P.P.D. negativa, de su madre de 14 mm y del padre mayor de 26 mm. La radiología torácica de ambos padres no mostraba alteraciones patológi-

cas. Las muestras seriadas de esputo, tanto de la paciente como de sus padres resultaron todas negativas para micobacterias.

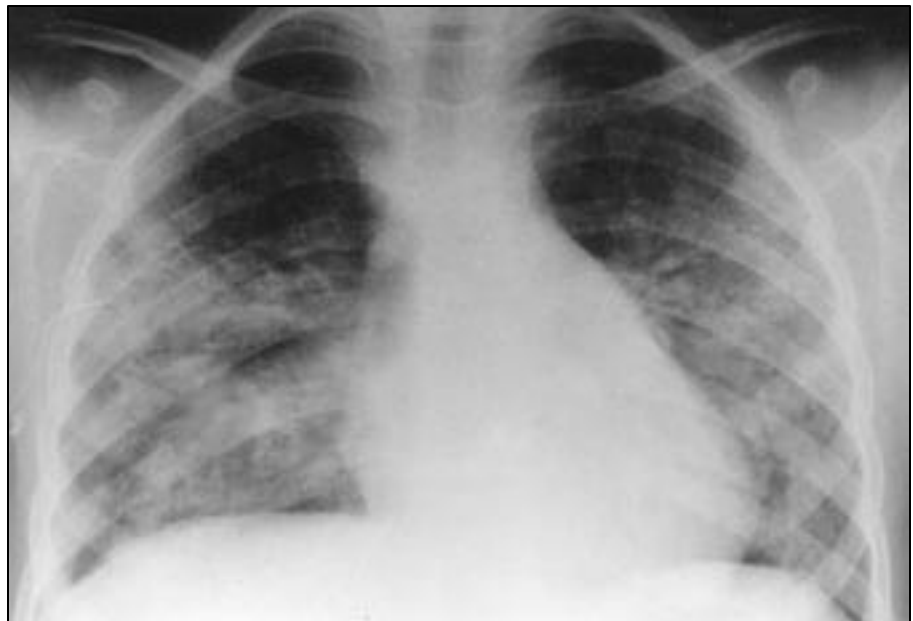
Durante su evolución se decidió medicarla con tuberculostáticos (INH-RFP-PZN) en función de los siguientes criterios: contacto con tío tosedor crónico y adelgazado, P.P.D. mayor de 26 mm de su padre, adelgazamiento de 5 kg de peso de la paciente, hipoxemia persistente e infiltrado intersticial pulmonar ya descrito.

Otros exámenes realizados fueron: orina completa normal, urocultivo negativo, hepatograma normal, proteinograma con hipoalbuminemia (2,3 g%) e hipergammaglobulinemia (3,6 g%), colagenograma: C3 normal (90 mg/dl), C4 bajo (9 mg/dl), FAN negativo, anti DNA negativo, proteína C reactiva positiva, ASTO menor de 60 unidades Todd; serología para *Mycoplasma* 1/32; serología para hepatitis A, B y C negativas; monotest negativo; HIV negativo; muestra para *Pneumocystis carinii* negativo; examen oftalmológico: fondo de ojo y lámpara de hendidura normales.

Evaluación cardiológica: Dressler +, segundo ruido fijo en foco pulmonar, eje a +60°, con sobrecarga derecha, ecocardiograma normal.

Ecografía abdominal: hepatomegalia homogénea y bazo normal. Sin adenomegalias. Retroperitoneo libre. Sin signos de hipertensión portal.

La TAC de pulmón mostraba infiltrados intersticiales más consolidación neumónica con compromiso pleural.



FOTOGRAFÍA 1: Radiografía de tórax frente.

Fibrobroncoscopia: laringe y tráquea normales, carina ligeramente ensanchada a expensas de vertiente derecha. Bronquios lobares derechos normales. Bronquios y segmentos izquierdos normales con escasas secreciones. Se tomaron dos muestras: una de lavado bronquial y otra de lavado bronquioalveolar, las cuales se enviaron a cultivo.

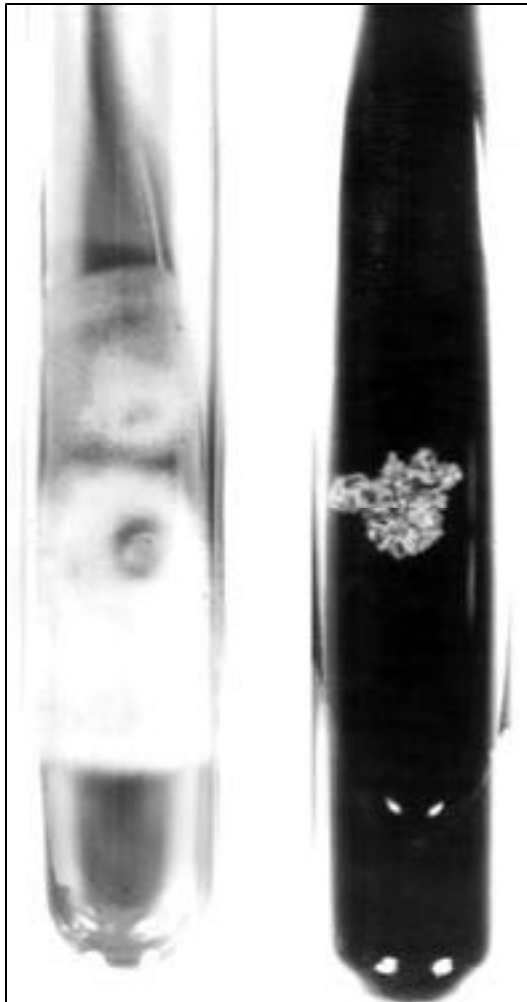
Durante su internación tuvo un mes de fiebre prácticamente permanente, policultivándosela en reiteradas oportunidades, sin encontrarse agente etiológico en ninguna muestra. Junto con la hipertermia presentó dolores óseos generalizados, dolor abdominal, trombocitopenia moderada (70.000 plaquetas/mm³). Las radiografías de huesos largos no evidenciaron patología alguna.

Se le realizó biopsia de médula ósea cuyo resultado fue: buena celularidad global, serie megacariocítica con moderada hiperplasia y cam-

bios displásicos. Serie eritroide hiperplásica. Serie mieloide conservada con elementos en todas las etapas de maduración. Conclusión: médula ósea con buena celularidad. No se observan procesos infiltrativos. Se asumió la trombocitopenia como debida a consumo periférico. El examen directo de médula ósea para BAAR y gérmenes comunes fue negativo.

Clínicamente la niña persistía asténica con hipoxemia severa, desnutrición progresiva, fiebre persistente, con hepatomegalia en aumento hasta tener una altura total de 18 cm a nivel de la línea medio-clavicular y palpase a 9 cm por debajo del reborde costal. Dadas estas consideraciones clínicas, la falta de respuesta a la terapéutica instaurada y la persistencia del infiltrado intersticial se decidió realizar una biopsia pulmonar.

Biopsia pulmonar: Anatomía patológica: alvéolos



FOTOGRAFÍA 2: Foto de desarrollo a 12 días de incubación a 28° y 37°C respectivamente, mostrando el crecimiento difásico.



FOTOGRAFÍA 3: Microfotografía: macronidias típicas de *H. capsulatum* en su estado filamentososo (fase más infectante).

sobredistendidos con ruptura ocasional de tabiques. El epitelio de revestimiento no presentaba alteraciones y las luces alveolares se encontraban libres o con algún macrófago descamado. Los septos alveolares se hallaban ensanchados a expensas de una proliferación celular constituida casi exclusivamente por células de núcleo vesiculoso y nucléolo puntiforme correspondiente a histiocitos y linfocitos. No se observaron células gigantes.

CONCLUSION

Neumonitis intersticial con reacción histiocitaria. Se realizaron pruebas serológicas de inmunomarcación descartándose histiocitosis.⁸

El examen microbiológico para búsqueda de gérmenes comunes y micobacterias fue negativo.

El estudio micológico permitió aislar en el cultivo, luego de 12 días de incubación el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, variedad *capsulatum*.⁹

Se obtuvo igual recuperación microbiológica del cultivo de médula ósea y del hemocultivo por lisis-centrifugación.^{10,11}

La serología por técnica de inmunodifusión en gel de agar fue positiva con un título de 1/128. Esta técnica es muy específica y poco sensible para esta micosis.^{12,13}

Con los resultados obtenidos se decidió la suspensión de los tuberculostáticos y se asumió a la paciente como portadora de una histoplasmosis diseminada subaguda,^{14,16} medicándosela con anfotericina a dosis crecientes hasta completar 30 mg/kg/dosis acumulativa total.¹⁷

Durante su evolución presentó una lesión ulcerosa de paladar que fue cultivada con resultado negativo.¹⁸

A partir de la medicación con anfotericina, la niña mostró una mejoría paulatina tanto en el

estado anímico, la actitud alimentaria y progresión ponderal, la progresiva disminución del tamaño hepático así como en la saturación de oxígeno, con suplemento decreciente.^{19,20}

La paciente fue dada de alta sin requerimiento de oxigenoterapia, habiendo recibido la dosis acumulativa total de anfotericina prevista, con incapacidad ventilatoria restrictiva moderada y en recuperación nutricional.

DISCUSION

Se trata del primer caso diagnosticado de esta micosis sistémica en nuestro hospital, a través de cultivos obtenidos de diversos tejidos, serología positiva y anatomía patológica compatible.

Resulta de interés destacar la importancia del lugar de procedencia de la niña y el contacto con aves de corral, ya que ambos datos epidemiológicos nos pueden orientar en el diagnóstico. Esta paciente provenía de un área endémica (provincia de Santa Fe) y tenía contacto habitual con gallinas.

La evolución natural de la histoplasmosis diseminada subaguda sin tratamiento es hacia el óbito en alrededor de 10 a 11 meses.²¹

Otro dato a mencionar es que, a diferencia de la tuberculosis, la inmunidad adquirida a la histoplasmosis desaparece con el transcurso del tiempo. En áreas endémicas, inclusive,²² las calcificaciones pulmonares visibles radiológicamente pueden aumentar durante el transcurso de los años como resultado de infecciones repetidas.²³

Sin embargo, existió una gran similitud clínica entre la etiología considerada inicialmente en esta paciente (tuberculosis) con la hallada finalmente (histoplasmosis), con datos epidemiológicos positivos para ambas. Por lo tanto, cabe destacar que el estudio micológico fue el que permitió arribar al diagnóstico e instaurar la terapéutica correcta.^{24,25} ■

BIBLIOGRAFIA

- Greenwood MF, Holland P. Tracheal obstruction secondary to histoplasma mediastinal granuloma. *Chest* 1972; 62: 642.
- Kirchner SG, Hernanz-Schulman M, Stein SM et al. Imaging of pediatric mediastinal histoplasmosis. *Radiographics* 1991; 11: 365-381.
- Quasney MW, Leggiadro RJ. Pleural effusion associated with histoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 415-8.
- Robertson KR, James DH, Chesney PJ, Leggiadro RJ. Radiological cases of the month. Case 2. Miliary pulmonary histoplasmosis in an immunologically normal child. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 833-4.
- Goodwin RA, Lloyd JE, DesPrez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 231-266.
- Leissa B, Wierdermann BL. Histoplasmosis. In: Feigin R and Cherry J. eds. *Tratado de Infecciones en Pediatría*: 3ª ed. Vol II. México: Interamericana. McGraw Hill, 1992: 2162-2175.
- Rubinstein P, Negroni R. *Micosis broncopulmonares del adulto y del niño*. 2ª ed Beta, Buenos Aires, 1981.
- Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH et al. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlation. *Medicine* 1980; 59:1.
- Coimbra Junior CE, Wanke B, Santos RV et al. Paracoccidiodin and histoplasmin sensitivity in Tupi-Mode Amerindian populations from Brazilian Amazonia. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; 88: 197-207.
- Paya CV, Roberts GD, Cockerill Fr. Transient fungemia in

- acute pulmonary histoplasmosis: detection by new blood culturing techniques. *J Infect Dis* 1987; 156: 313-5.
11. Paya CV, Roberts GD, Cockerill Fr. Laboratory methods for the diagnosis of disseminated histoplasmosis: clinical importance of the lysis-centrifugation blood culture technique. *Mayo Clinic Proc* 1987; 62: 480-5.
 12. Kaufman L. Serodiagnosis of fungal diseases. En: Rose NR and Friedman H eds. *Manual of clinical immunology*. 2nd Ed. Washington DC: American Society for Microbiology. 1980; 553-572.
 13. Taylor ML, Pedroza-Seres M, Gamez-Aranda A, Toriello C. Retrospective serological study of histoplasmosis in México. *Mycoses* 1993; 36: 25-30.
 14. Leggiadro RJ, Barrett FF, Hughes WT. Disseminated histoplasmosis of infancy. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 799.
 15. Miranda-Novales MG, Solorzano-Santos F, Díaz-Ponce H et al. Histoplasmosis diseminada en pediatría. Informe de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 272-5.
 16. Ramon-García G, Pena-Alonso YR, Ontiveros-Nevarés PG. Histoplasmosis diseminada en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 870-5.
 17. Drutz DJ, Spickard A, Rogers DE et al. Treatment of disseminated mycotic infections. *Am J Med* 1968; 45: 405-18.
 18. Flynn PM, Barrett FF, Herrod HG. Disseminated histoplasmosis in two patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 691.
 19. Díaz M, Negrón R, Montero-Gei F et al. A Pan-American 5 year study of fluconazole therapy for deep mycoses in the immunocompetent host. Pan-American Study Group, Univ Aut Nuevo Leon, Monterrey, Mexico. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Suppl 1): S68-76.
 20. Galgiani JN. Fluconazole, a new antifungal agent. *Am Intern Med* 1990; 113: 177.
 21. Butler JC, Heller R, Wright PF. Histoplasmosis during childhood. *South Med J* 1994; 87: 476-80.
 22. van Gelderen de Komaid A, Duran EL, Madero AM, Carizo V. Histoplasmosis en el Noroeste argentino. Estudio epidemiológico en Chuscha y La Higuera, provincia de Tucumán. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 206-10.
 23. Bemish M, Radkowski MA, Rippon JW. Cavitation in acute histoplasmosis. *Chest* 1983; 84: 496.
 24. Gaebler JW, Kleiman MB, Cohen M et al. Differentiation of lymphoma from histoplasmosis in children with mediastinal masses. *J Pediatr* 1984; 104: 706.
 25. Dines DE, Payne WS, Bernatz PE et al. Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis. *Chest* 1979; 75: 320.