

# Histoplasmosis en el sistema nervioso central en una paciente pediátrica inmunocompetente

## *Central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent pediatric patient*

Dr. Ignacio Esteban<sup>a</sup>, Dr. Pablo Mincos<sup>b</sup>, Dra. Analía M. De Cristofano<sup>c</sup> y Dr. Ricardo Negroni<sup>d</sup>

Colaboradores: Dr. Ramón Daniel Orqueda<sup>b</sup> y Dra. Cristina Canteros<sup>e</sup>

### RESUMEN

La histoplasmosis en el sistema nervioso central es una enfermedad poco frecuente, con mayor prevalencia en pacientes inmunosuprimidos, secundaria a enfermedad diseminada (5%-10%), con una alta tasa de mortalidad en caso de demorarse el diagnóstico y su tratamiento.

Presentamos a una niña de 12 años previamente sana, que desarrolló meningoencefalitis por *Histoplasma capsulatum* sin evidencia de enfermedad generalizada. La paciente era oriunda de una región infestada por murciélagos de Tucumán, República Argentina, y desarrolló, durante 18 meses previos a su internación, cefalea y síndrome febril. Las imágenes del sistema nervioso central mostraron meningoencefalitis, que sugirió tuberculosis. Recibió tratamiento antibiótico y tuberculostático, sin mejoría. Luego recibió anfotericina B liposomal durante 6 semanas. Neurológicamente, mejoró de manera considerable. Por último, el cultivo de líquido cefalorraquídeo permitió aislar *Histoplasma capsulatum*.

Se discuten las dificultades diagnósticas y el tratamiento de neurohistoplasmosis en pacientes inmunocompetentes, como también se intenta alertar acerca de la presencia de una cepa de *Histoplasma capsulatum* con afinidad por el sistema nervioso central.

**Palabras clave:** histoplasmosis, pediatría, inmunocompetencia, sistema nervioso central, Tucumán.

### ABSTRACT

Neurohistoplasmosis is a rare disease, most prevalent in immunosuppressed patients, secondary to disseminated disease with a high mortality rate when diagnosis and treatment are delayed.

We report a previously healthy 12 year old girl, from a bat infested region of Tucumán Province, Argentine Republic, who developed meningoencephalitis due to *Histoplasma capsulatum*. Eighteen months prior to admission the patient started with headaches and intermittent fever. The images of the central nervous system showed meningoencephalitis suggestive of tuberculosis. She received antibiotics and tuberculostatic medications without improvement. Liposomal amphotericin B was administered for six weeks. The patient's clinical status improved remarkably. Finally the culture of cerebral spinal fluid was positive for micelial form of *Histoplasma capsulatum*. The difficulties surrounding the diagnosis and treatment of neurohistoplasmosis in immunocompetent patients are discussed in this manuscript, as it also intends to alert to the presence of a strain of *Histoplasma capsulatum* with affinity for the central nervous system.

**Key words:** histoplasmosis, pediatrics, immunocompetence, central nervous system, Tucumán.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e171>

### INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis localizada en el sistema nervioso central (SNC) es poco frecuente, con una incidencia descrita del 5%-10% en pacientes con enfermedad diseminada. En la mayoría de los casos, se presenta en pacientes inmunosuprimidos y es inusual en pacientes inmunocompetentes. Debido a esto, su diagnóstico suele ser difícil y tardío, a pesar de los métodos actuales de laboratorio. Presentamos a una niña de 12 años previamente sana, que desarrolló meningoencefalitis por *Histoplasma capsulatum* (HC), sin ningún otro signo de enfermedad diseminada.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 12 años sin antecedentes de importancia, oriunda de una región infestada por murciélagos: Ledesma, provincia de Tucumán. Comenzó, 18 meses previos a internarse en nuestra Institución, con episodios de cefalea

- Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- Unidad Micología del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz y profesor honorario de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.
- Servicio Micosis Profundas, Departamento Micología, INEI-ANLIS "Dr Carlos G. Malbrán". Buenos Aires, Argentina.

#### Correspondencia:

Dr. Ignacio Esteban, [ignacio.esteban@hospitalitaliano.org.ar](mailto:ignacio.esteban@hospitalitaliano.org.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 7-9-2015

Aceptado: 10-12-2015

intermitente y desconexión de la mirada. Se realizó electroencefalograma, tomografía axial computada (TAC) encefálica (12/2013) y resonancia magnética (RMN) (2/2014) de cerebro, que resultaron normales. Persistió sin mejoría clínica. En diciembre de 2014, inició un síndrome febril con aumento de la intensidad de la cefalea y repetidos episodios de desconexión. Se realizó TAC de cerebro, que informó una dilatación de ventrículos, con cuarto ventrículo y cisterna peritroncales libres, colapso parcial de surcos y cisuras de convexidad. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentó 7 leucocitos/ul; glucorraquia: 30 mg/dl; glucemia: 107 mg/dl; proteinorraquia: 0,01 g/dl; y hematíes: 0-1/mm<sup>3</sup>. Se tomó hemocultivo, cultivo de LCR, urocultivo y reacción de polimerasa en cadena (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para herpes en el LCR, que resultaron todos negativos. Inició un esquema antibiótico de amplio espectro y antiviral con aciclovir, sin mejoría clínica. Se realizó RMN de cerebro, que informó hidrocefalia y edema periventricular sin lesiones de sustancia gris ni blanca. En este contexto, se derivó a nuestra Institución.

La paciente ingresó el 20/12/2014 con sensorio alternante, episodios de cefalea frontal, escala de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*; GCS, por sus siglas en inglés) de 10. Se realizó una TAC de cerebro, que informó mayor hidrocefalia con respecto a los estudios previos. Se colocó un drenaje ventricular externo.

Por síndrome febril, se tomó un hemocultivo, que fue negativo. El fisicoquímico de LCR informó 440 leucocitos/mm<sup>3</sup> (88% de neutrófilos). Además de la búsqueda de bacterias comunes, se envió un cultivo para bacilo de Koch y PCR para tuberculosis en el LCR, que resultaron negativos. Inició un tratamiento con antibióticos de amplio espectro por 10 días, tratamiento tuberculostático con cuatro drogas y corticoides. Se envió serología para histoplasmosis por el antecedente cercano en el lugar de origen referido por la familia. Se realizó una prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés) y tomografía de tórax, que resultaron normales. Se realizó RMN de cerebro, que informó proceso inflamatorio difuso con predominio de cisternas basales, valles silvianos y, a nivel infratentorial, asociado a hidrocefalia, foco de restricción de la difusión en la cabeza del núcleo caudado izquierdo vinculable a un fenómeno isquémico. Sospecha diagnóstica: origen tuberculoso/granulomatoso (*Figuras 1 y 2*).

Con este informe, se decidió continuar con el tratamiento para tuberculosis. La paciente evolucionó con hemiparesia braquiocrural derecha, mutismo y síndrome febril persistente. El 7/1, se tomó una biopsia meníngea y se envió el cultivo, que fue negativo, y no se evidenciaron signos de infección. Se tomaron 3 muestras de LCR posteriores, todas con cultivo bacteriano y micológico negativo y negativas a su inicio. El 14/1, se recibió el resultado de anticuerpos antihistoplasmina en suero positivo

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear de cerebro con contraste intravenoso. Corte sagital. Intenso realce meníngeo supra e infratentorial

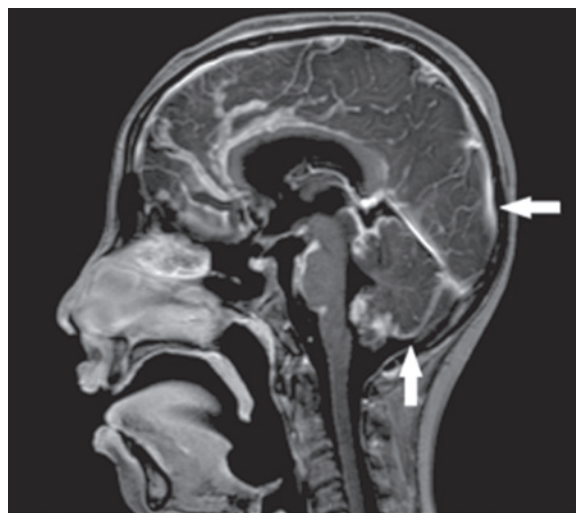


FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear T2. Corte axial: hidrocefalia con edema periependimario



(contrainmunolectroforesis e inmunodifusión). Se solicitó PCR para histoplasmosis en el LCR y titulación de anticuerpos antihistoplasma, y se inició un tratamiento antifúngico con 5 mg/kg/día de anfotericina B liposomal. A los 7 días de haber iniciado el tratamiento, por deterioro clínico y RMN de cerebro de control empeorada (progresión del edema vasogénico y múltiples focos de restricción de la difusión a nivel supra e infratentorial), y a la espera de resultados para histoplasmosis, se realizó una biopsia cerebral para cultivo y anatomía patológica, ambos negativos. El 27/1/15, con 15 días de tratamiento con anfotericina B liposomal, se colocó una válvula de derivación ventriculoperitoneal. El 29/1/15, se recibió titulación de anticuerpos antihistoplasmina 1/16, PCR para histoplasmosis negativa. Con estos resultados, se supuso una infección del SNC por histoplasmosis. Continuó con anfotericina B liposomal durante 6 semanas e inició con voriconazol por vía oral en plan de cumplir un año.

La paciente presentó una mejoría de su parálisis braquiocrural, mayor movilidad e inició nuevamente el habla. Se realizó una RMN de cerebro de control (12/2/15) al mes de tratamiento antifúngico, que informó una disminución en la cantidad de focos de restricción de la difusión. Finalmente, presentó cultivo de LCR positivo para la forma micelial de *HC*.

Durante su internación, se realizó serología para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que fue negativa, y estudio de poblaciones linfocitarias, que estuvo dentro de los límites normales.

## DISCUSIÓN

La histoplasmosis tiene una distribución mundial con mayor prevalencia en América y África. Las razones exactas para su distribución endémica son desconocidas, pero se piensa que el clima templado, los excrementos de pájaros y murciélagos, y características específicas de la tierra la favorecen.<sup>1-4</sup> Se han aislado cepas del *HC* del noroeste de Argentina, cuyo genotipo tendría tropismo por el SNC.<sup>5,6</sup>

Actualmente, no existen estudios prospectivos con respecto al diagnóstico y manejo terapéutico de neurohistoplasmosis, pero sí recomendaciones de expertos.<sup>7</sup> A pesar de que existen excelentes métodos de laboratorio para su diagnóstico, en muchos casos, este es errado o retrasado cuando no se considera la histoplasmosis en el diagnóstico diferencial de

las meningoencefalitis subagudas o crónicas, con predominio basal.<sup>7,8</sup> Suele suceder, como en nuestro caso, que, por su baja prevalencia, se inicie con tratamiento para tuberculosis.<sup>9,10,11</sup>

La neurohistoplasmosis es difícil de diagnosticar, especialmente en aquellos pacientes que carecen de otras manifestaciones de enfermedad diseminada. La mayor sensibilidad se obtiene con la búsqueda de antígeno y anticuerpo en el LCR y cultivo.<sup>8</sup>

El diagnóstico por el aislamiento del *HC* provee la evidencia más fuerte. La sensibilidad del cultivo es el 20%-60%, pero tiene limitaciones; puede ser negativo en formas leves de histoplasmosis, su crecimiento es lento (mínimo 4 semanas) y requiere de procedimientos invasivos para su obtención.<sup>8</sup>

El estudio histopatológico de un tejido permite el diagnóstico rápido pero con una sensibilidad menor del 50%, por lo que es imprescindible un patólogo con experiencia en reconocer *HC*.<sup>8</sup>

La respuesta serológica se corresponde con la magnitud de la carga fúngica y la gravedad de la infección en pacientes sanos con histoplasmosis aguda.<sup>8</sup> Los anticuerpos antihistoplasma pueden ser detectados en el 90% de los pacientes con histoplasmosis pulmonar y en el 80% de los casos de enfermedad diseminada no asociada a VIH.<sup>1,7,8</sup> Sin embargo, su producción se demora entre 2 y 4 semanas luego de la exposición, están disminuidos en pacientes inmunosuprimidos, pueden corresponder a una infección previa y pueden estar elevados en otras infecciones fúngicas.<sup>7,12</sup> Los títulos bajos (1:8 y 1:16) de fijación de complemento son poco útiles para diferenciar una infección aguda o pasada; sin embargo, en un tercio de los casos, estos títulos corresponden a histoplasmosis activa;<sup>13</sup> la inmunodifusión positiva tiene valor diagnóstico. La demostración de serología positiva para histoplasmosis con otros tests negativos se considera una condición aceptable para iniciar el tratamiento para neurohistoplasmosis.<sup>8</sup>

La comprobación de antígeno de *HC* en orina es muy útil en pacientes inmunosuprimidos graves con infección diseminada y aporta un diagnóstico rápido antes de positivizarse el cultivo.<sup>8</sup> En neurohistoplasmosis, la búsqueda de antígeno ha sido reportada en varios casos clínicos. La sensibilidad reportada es 38% en todos los pacientes, pero 67% en aquellos con SIDA; se estima que puede ser mayor.<sup>7</sup>

Sobre la utilidad diagnóstica de la PCR para detectar *HC*, así como su comparación con otros

procedimientos diagnósticos, se acepta su posible utilidad. Mientras que un resultado positivo puede apoyar el diagnóstico, un resultado negativo no debe excluirlo.<sup>7</sup>

En el caso de que los tests ya mencionados en LCR sean negativos, se puede considerar tomar una muestra de la cisterna o ventricular, al igual que muestras repetidas de LCR, que mejoran las chances del diagnóstico de HC. Si todos los estudios resultan negativos, se puede considerar la biopsia cerebral, que es positiva en el 50%-80% de los casos.<sup>8</sup>

Debido a la alta tasa de fracaso de la terapia inicial (20%) y recaída en los siguientes dos años (cerca del 40%), se recomienda, para su tratamiento, un esquema agresivo.<sup>7</sup> El único demostrado y establecido para la neurohistoplasmosis es anfotericina B liposomal<sup>1,7,14</sup> por conseguir mayor concentración en el tejido cerebral y por presentar menor nefrotoxicidad.<sup>7</sup> La recomendación actual son 5 mg/kg/día de anfotericina B liposomal durante 4-6 semanas, seguidos de itraconazol (200 mg de 2 a 3 veces por día) por, al menos, un año y hasta la resolución de las alteraciones del LCR, incluido el antígeno de *Histoplasma*.<sup>2,7</sup>

Los nuevos azoles, posaconazol y voriconazol, también mostraron actividad *in vitro* en contra de HC.<sup>15</sup> Su eficacia fue demostrada en un número pequeño de pacientes.<sup>2</sup>

En aquellos que hayan requerido drenaje ventricular externo, se recomienda colocar un sistema de derivación permanente después de la segunda semana de tratamiento con anfotericina B liposomal.<sup>7,10</sup>

## CONCLUSIÓN

Nuestro caso es uno de los pocos sobre neurohistoplasmosis en pacientes pediátricos inmunocompetentes. Su diagnóstico y eventual tratamiento fue demorado por su baja prevalencia. Se plantea la posibilidad de la existencia de una cepa de HC en la provincia de Tucumán con mayor afinidad por el SNC. El diagnóstico debe considerarse en aquellos pacientes inmunocompetentes provenientes de regiones endémicas con clínica compatible. ■

## REFERENCIAS

1. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(1):1-19.
2. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):807-25.
3. Dias MA, Oliveira RM, Giudice MC, Netto HM, et al. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from bats in the urban area of São Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect* 2011;139(10):1642-4.
4. Negroni R, Duré R, Ortiz Nareto A, Arechavala AI, et al. Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2010;42(4):254-60.
5. Ibarra-Camou B, López-Joffre MC, Torenzo AI. Especies filogenéticas de *Histoplasma Capsulatum* en Argentina [abstract]. En: Asociación Argentina de Micología. XIII Congreso Argentino de Micología; del 24 al 27 de agosto de 2014; Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
6. Van Gelderen de Komaid A, Durán E, Borges de Kestelman I. Histoplasmosis and Paracoccidioidomycosis in northwestern Argentina III. Epidemiological survey in Vivos, La Toma, and Choromoro - Trancas, Tucumán, Argentina. *Eur J Epidemiol* 1999;15(4):383-8.
7. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2005;40(6):844-52.
8. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 2003;11(10):488-94.
9. Rivera IV, Curless RG, Indacochea FJ, Scott GB. Chronic progressive CNS histoplasmosis presenting in childhood: response to fluconazole therapy. *Pediatr Neurol* 1992;8(2):151-3.
10. Carod-Artal F, Venturini M, Gomes E, de Mello M. Histoplasmosis crónica del sistema nervioso central en un paciente inmunocompetente. *Neurología* 2008;23(4):263-8.
11. Lizarazo J, Gutiérrez P, Chaves O, Peña Y, et al. Histoplasmosis localizada del sistema nervioso central en un niño inmunocompetente. *Acta Neurol Colomb* 2010;26(2):120-5.
12. Wheat J, French ML, Kamel S, Tewari RP. Evaluation of cross-reactions in *Histoplasma capsulatum* serologic tests. *J Clin Microbiol* 1986;23(3):493-9.
13. Wheat J, French ML, Kohler RB, Zimmerman SE, et al. The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982;97(5):680-5.
14. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002;137(2):105-9.
15. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, et al. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1235-9.