

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN UNA MUJER CON ARTRITIS SERONEGATIVA

PATRICIA VEGA¹, ANDREA AGUILAR¹, JANETH BARAHONA ROJAS¹, MARIELA SIERRA²,
FLORENCIA VON STECHER³, ANA ANDREA PISAREVSKY¹

¹Departamento de Medicina, VI Cátedra de Medicina Interna, ²Servicio de Infectología, ³Departamento de Patología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen *Histoplasma capsulatum* es un hongo ambiental que se encuentra distribuido comúnmente en los valles de los ríos Ohio y Mississippi, América Central, Sudamérica y Asia. Las zonas más afectadas en Argentina son las cuencas de los ríos Paraná y de La Plata. Los pacientes con histoplasmosis tienen una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La mayoría son asintomáticos, mientras que aquellos con compromiso de la inmunidad celular tienen un riesgo aumentado de padecer la forma diseminada. Presentamos el caso de una mujer adulta, en tratamiento con metotrexato por una artritis seronegativa, que desarrolló la forma diseminada de la enfermedad, y que representó un desafío diagnóstico debido a la dificultad para identificar el agente etiológico.

Palabras clave: histoplasmosis diseminada, metotrexato

Abstract *Disseminated histoplasmosis in a woman with seronegative arthritis.* *Histoplasma capsulatum* is an environmental fungus commonly found in the Ohio and Mississippi River valleys, Central and South America, and Asia. The most affected areas in Argentina are the Paraná and de La Plata river basins. Patients with histoplasmosis can have a wide range of clinical presentations. Most of them are asymptomatic, while those with compromised cellular immunity are at increased risk for the disseminated form. We present the case of a patient undergoing treatment with methotrexate for seronegative arthritis who developed the disseminated form of the disease, and who represented a diagnostic challenge due to the difficulty in identifying the etiologic agent.

Key words: disseminated histoplasmosis, methotrexate

La histoplasmosis es una micosis endémica que presenta varias formas clínicas, siendo una de ellas la diseminada. Esta manifestación se asocia generalmente a personas con inmunocompromiso, principalmente a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), aunque también ha sido descrita en pacientes en tratamiento con inmunosupresores. Presentamos el caso de una mujer joven con antecedentes de artritis seronegativa en tratamiento con metotrexato que desarrolló un cuadro respiratorio acompañado de síntomas generales, cuyo diagnóstico final fue histoplasmosis diseminada.

Caso clínico

Una mujer de 36 años, oriunda de Corrientes y residente en zona urbana, con antecedentes de artritis seronegativa en tratamiento con metotrexato 20 mg semanales, fue hospitalizada un mes previo por fiebre, astenia, dolores articulares

y tos seca. La tomografía computarizada (TC) mostró una consolidación en lóbulo superior izquierdo, infiltrados nodulilares bilaterales y múltiples imágenes nodulilares en hígado y bazo. Se aisló *Candida albicans* en el cultivo de un esputo post lavado broncoalveolar, interpretándose el cuadro inicialmente como candidiasis diseminada por lo cual fue tratada con anfotericina liposomal durante 14 días, continuando con fluconazol por vía oral. Una semana después de su egreso hospitalario reiteró fiebre siendo reinternada y derivada a nuestro hospital para continuar estudios.

Al ingreso se encontraba febril (38.2 °C), en buen estado general, solo refería cefalea holocraneana sin signos meníngeos y al examen físico se constató hepatomegalia dolorosa y esplenomegalia leve. Los exámenes de laboratorio informaron anemia (hemoglobina 9.3 g/dl) sin otras citopenias, elevación de fosfatasa alcalina (297 UI/dl), gamma-glutamil-transpeptidasa (520 UI/l), proteína C reactiva (8.65 g/dl) y eritrosedimentación (71 mm/h). El proteinograma evidenció una hipogammaglobulinemia importante (0.5 g/dl).

Las serologías de HIV, hepatitis B y C resultaron negativas. Los anticuerpos anti ANA, anti DNA y anti CCP fueron negativos como así también el factor reumatoideo. Los valores de complemento fueron normales. Una nueva TC no mostró cambios significativos con respecto a estudios previos (Fig.1A) y una resonancia magnética nuclear de cerebro realizada fue normal. Se tomaron muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y médula ósea para

Recibido: 11-V-2020

Aceptado: 5-IV-2021

Dirección postal: Patricia Vega, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351 Piso 11, 1121 Buenos Aires, Argentina
e-mail: vegapato2013@gmail.com

estudios bacteriológicos y micológicos, que resultaron negativos. Se realizaron una punción aspiración con aguja fina del hígado y un lavado broncoalveolar con biopsia transbronquial, sin obtenerse aislamiento de gérmenes en cultivos. Además, se hicieron las siguientes determinaciones: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para histoplasma y aspergillus, dosaje de galactomananos, inmunofluorescencia indirecta para coccidioides y paracoccidioides y *GeneXpertMTb/RIF* para *Mycobacterium tuberculosis* que fueron negativos. Solo la contrainmuno-electroforesis para histoplasma en suero fue positiva. Todas las muestras tomadas fueron enviadas a patología sin obtenerse un diagnóstico. La paciente continuó en buen estado general, pero con registros térmicos aislados de hasta 38.3 °C. Se decidió llevar a cabo segmentectomía del lóbulo superior izquierdo observándose en la anatomía patológica un proceso granulomatoso y necrotizante extenso, y la presencia de levaduras compatibles con *Histoplasma capsulatum*, con cultivo ulterior negativo (Figs 1B y 2). Se inició itraconazol por vía oral 200 mg cada 12 horas y tuvo una evolución clínica favorable con resolución de las lesiones tomográficas.

Discusión

La histoplasmosis es una micosis sistémica producida por el hongo *Histoplasma capsulatum*. Es endémica en las Américas, en áreas templadas y de alta humedad. En nuestro país las zonas más afectadas son las cuencas de los ríos Paraná y de La Plata. Su incidencia es desconocida por tratarse de una enfermedad cuya notificación no es obligatoria¹. La infección ocurre luego de inhalar las microconidias que se hallan en suelos contaminados con guano de pájaros y murciélagos²⁻⁴. En el alvéolo pulmonar son fagocitadas por los macrófagos, se transforman en levaduras y comienzan a reproducirse por brotación. Luego de 2 o 3 semanas los linfocitos T CD4+ producen citoquinas proinflamatorias que activan los macrófagos que finalmente lisan las levaduras generando granulomas que controlan la infección^{5, 6}.

Las personas con compromiso de la inmunidad celular, como las HIV (+) y aquellas en tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores dirigidos contra las células T, son población de riesgo de padecer esta enfermedad, especialmente las formas diseminadas^{5,7,8}. Esta condición

Fig. 1.– Lesión pulmonar. A: Tomografía de tórax. B: Pieza quirúrgica

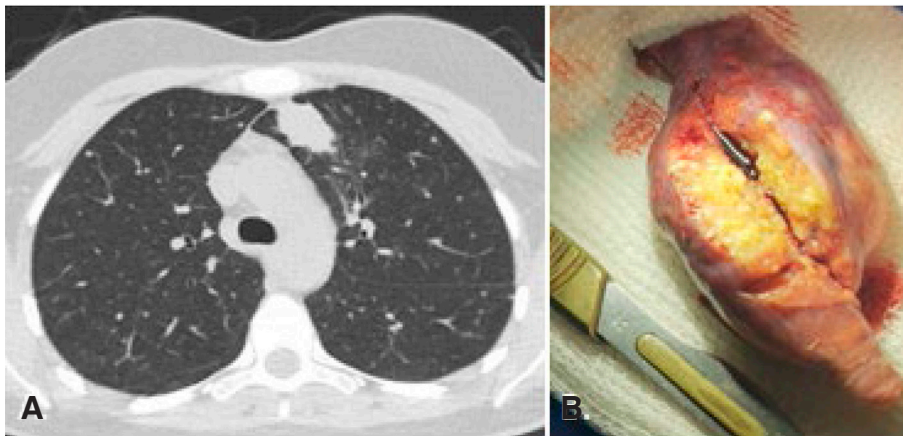
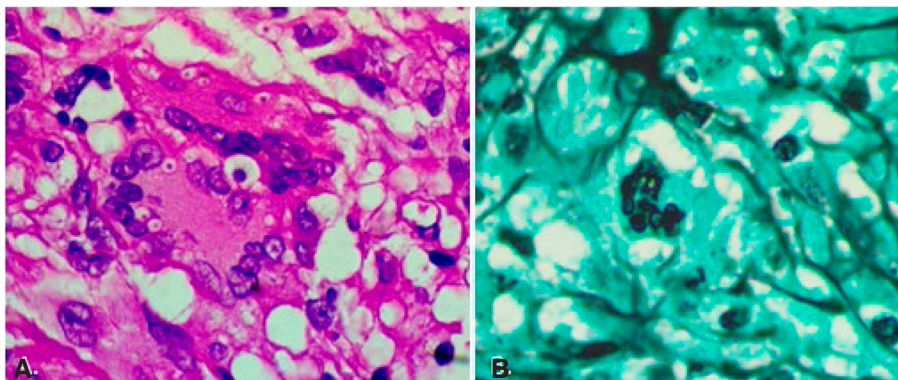


Fig. 2.– A: Elementos micóticos compatibles con histoplasma en el citoplasma de células gigantes multinucleadas (PAS, 1000X). B: Levaduras de histoplasma intracelulares (tinción de Grocott, 1000X)



era la que presentaba nuestra paciente, inmunosuprimida con metotrexato, además de residir en área endémica.

Existen comunicaciones de casos de pacientes en tratamiento con metotrexato que desarrollaron histoplasmosis diseminada⁹⁻¹². Una revisión retrospectiva de la *Mayo Clinic* que abarcó un período de 11 años reveló que 25 de 26 de pacientes con artritis reumatoidea (AR) e histoplasmosis estaban en tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD) asociadas o no a corticoides. Ningún paciente tenía HIV, hepatitis B o C. La DMARD más comúnmente asociada fue el metotrexato (81%). El sitio de infección más frecuente fue el pulmón¹¹.

Negri y col. informaron 7 casos de histoplasmosis de los cuales 4 tenían AR y estaban en tratamiento con metotrexato asociado a otra DMARD y/o corticoides, 2 tenían lupus eritematoso sistémico en tratamiento con corticoides y uno tenía dermatomiositis tratada con cloroquina y corticoides. La forma de presentación clínica fue con úlcera en lengua en 3 casos, 2 con perforación del tabique nasal, uno con tenosinovitis, otro con paniculitis y el tercero con eritema nodoso¹².

La manifestación clínica de la histoplasmosis depende del tamaño del inóculo, la virulencia del germen y el estado inmunológico del huésped^{3,7}. Se observa un amplio espectro de presentaciones que incluyen formas pulmonares asintomáticas, agudas o crónicas, y formas diseminadas. En cerca del 90% es subclínica y autolimitada. Los casos sintomáticos presentan fiebre, escalofríos, disnea y tos. Puede haber dolor subesternal, artralgias, artritis y eritema nodoso. Las imágenes pulmonares generalmente muestran opacidades bilaterales difusas y adenopatías hiliares y mediastínicas^{2,13}. Habitualmente el cuadro resuelve en 1 o 2 semanas, pero puede progresar a la forma diseminada o a un *distress* respiratorio agudo^{2,8}.

La histoplasmosis diseminada agrega a los síntomas constitucionales y respiratorios compromiso de órganos, principalmente hígado, bazo, tracto gastrointestinal y médula ósea. Menos comúnmente pueden afectarse la piel, glándulas adrenales, sistema nervioso central y endocardio^{2,8}. Suelen evidenciarse citopenias y elevación de transaminasas, bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH) y ferritina¹. Las imágenes pulmonares muestran infiltrados reticulonodulillares, intersticiales o miliares^{2,8,13}. Este fue el caso de nuestra paciente, que desarrolló una histoplasmosis diseminada con afectación pulmonar y compromiso hepático-esplénico.

La forma crónica, que compromete personas con enfermedad estructural pulmonar previa, edad avanzada e inmunosuprimidos^{2,8} es progresiva y usualmente se confunde con tuberculosis por sus síntomas y por la formación de lesiones cavitadas y destrucción tisular pulmonar^{2,13}. Menos frecuentemente se manifiesta con nódulos pulmonares y compromiso mediastinal (adenitis, granulomas o fibrosis), que son complicaciones tardías

de la enfermedad. También puede presentar una forma subaguda con curso leve, meses de duración, autolimitada, presencia de adenopatías hiliares y mediastinales e infiltrados focales o parcheados difusos^{2,8,13}.

Con respecto al diagnóstico, el patrón de oro es el cultivo del microorganismo. Los pacientes con histoplasmosis diseminada tienen una tasa más alta de cultivos positivos (74%) que aquellos con histoplasmosis pulmonar aguda (42%)¹⁴. Los cultivos de médula ósea o sangre son los de mayor rendimiento siendo positivos en más del 75% de los casos². En nuestro caso, a pesar de tratarse de una forma diseminada de la enfermedad, no pudimos obtener rédito diagnóstico en los numerosos cultivos realizados.

La determinación de antígenos provee un método de diagnóstico rápido y no invasivo⁸. En las formas pulmonar aguda y diseminada se pueden detectar galactomananos en los fluidos en 80 a 95% de los casos¹⁴. La antigenuria ha demostrado ser ligeramente más sensible que la antigenemia en todas las manifestaciones de histoplasmosis, aunque puede haber reacciones cruzadas con otras micosis^{2,14}.

Las pruebas serológicas en busca de anticuerpos, son de utilidad en el diagnóstico en los enfermos que mantienen la respuesta inmune humoral intacta con formas de evolución crónica. Las técnicas serológicas estandarizadas son la inmunodifusión y la fijación de complemento, pudiendo utilizarse también la contraelectroforesis y ELISA^{8,14}. Los métodos moleculares han comenzado a usarse en algunos centros para detectar ADN fúngico en distintas muestras a través de pruebas de PCR, pero aún no est n estandarizadas¹⁴.

El diagnóstico definitivo de las micosis invasivas se establece cuando, en el contexto de síntomas compatibles, se aisla el hongo en cultivos o se logra su observación por microscopía directa¹⁴. En nuestro caso, el estudio directo de la pieza quirúrgica permitió visualizar microorganismos compatibles con histoplasma, aunque el cultivo posterior resultó negativo. Se decidió esta conducta diagnóstica invasiva considerando las siguientes razones: la incidencia observada de coinfección con patógenos oportunistas en inmunosuprimidos, la posibilidad de haber cursado la primoinfección en forma asintomática, ya que entre el 30 al 40% de los habitantes de zonas endémicas presentan anticuerpos, y la probable reacción cruzada de los mismos con otras infecciones fúngicas endémicas.

El tratamiento depende de la forma clínica de la enfermedad. La histoplasmosis pulmonar aguda con síntomas moderados a graves requiere anfotericina liposomal por 1 a 2 semanas para continuar con itraconazol por 12 semanas. Si los síntomas son leves y se autolimitan en menos de 4 semanas, no se requiere tratamiento, si persisten est  indicado itraconazol por 6 a 12 semanas. En la forma diseminada moderada a grave se inicia anfotericina por 1 a 2 semanas continuándose itraconazol

por 12 meses. Para síntomas leves se puede comenzar directamente itraconazol. En la forma crónica el tratamiento es itraconazol por un año¹⁵. Nuestra paciente recibió itraconazol debido a que había sido anteriormente tratada con anfotericina.

Como conclusión, presentamos el caso de una paciente inmunosuprimida, residente en zona endémica de histoplasmosis que desarrolló una forma diseminada y constituyó un desafío diagnóstico, siendo necesario recurrir a procedimientos invasivos para arribar a un diagnóstico certero y fundamentar el tratamiento instituido.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica* 31: 301-4.
2. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North America* 2016; 30: 207-27.
3. Diaz JH. Environmental and wilderness-related risk Factors for histoplasmosis: More than bats in caves. *Wilderness Environ Med* 2018; 29: 531-40.
4. Benedict K, Mody RK. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 370-8.
5. Horwath MC, Fecher RA, Deepe GS, Jr. *Histoplasma capsulatum*, lung infection and immunity. *Future Microbiology* 2015; 10: 967-75.
6. Negroni R., Arechavala A.I, Maiolo E. I. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010; 38: 59-69.
7. Lopez Daneri AG, Arechavala A, Iovannitti CA, Mujica MT. Histoplasmosis diseminada en pacientes HIV/Sida. Buenos Aires, 2009-2014. *Medicina (B Aires)* 2016; 76:332-7.
8. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: Up-to-date evidence-based approach to diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 729-45.
9. Lum J, Abidi MZ, McCollister B, Henao-Martínez AF. Miliary histoplasmosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Case Rep Med* 2018; 2018: 2723489.
10. Witty LA, Steiner F, Curfman M, Webb D, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128: 91-3.
11. Olson TC, Bongartz T, Crowson CS, Roberts GD, Orenstein R, Matteson EL. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998-2009. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 145.
12. Negri M, Gontero R, Benavente E, Zunino A, Ceccato F, Paira S. Manifestaciones inusuales de histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo. *Rev Argent Reumatol* 2012; 23: 26-39.
13. Di Mango AL, Zanetti G, Penha D, Menna Barreto M, Marchiori E. Endemic pulmonary fungal diseases in immunocompetent patients: an emphasis on thoracic imaging. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 263-77.
14. Azar MM, Hage CA. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 1612-20.
15. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, 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: 807-25.