



Nota

Histoplasmosis en Argentina: serie de casos en niños

Carla Voto^a, M. Guadalupe Pérez^{a,*}, Sandra Gómez^a, Carolina Epelbaum^a, Claudia Sarkis^a, Patricia Santos^a, Susana Carnovale^b, Cristina Canteros^c y Rosa Bologna^a



^a Servicio de Infectología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

^c Departamento de Micología, Instituto ANLIS-Malbrán, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2018

Aceptado el 1 de octubre de 2019

On-line el 2 de enero de 2020

Palabras clave:

Histoplasmosis
Niños
Argentina
Diagnóstico
Tratamiento

R E S U M E N

Antecedentes: La histoplasmosis es una micosis sistémica endémica en América con pocos casos reportados en pediatría.

Objetivos: Describir la epidemiología, formas clínicas y evolución de la histoplasmosis en niños de un hospital pediátrico en Argentina.

Métodos: El estudio, retrospectivo y descriptivo, se llevó a cabo entre enero de 2008 y diciembre de 2016 en el Hospital de Pediatría «Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan», e incluyó pacientes menores de 18 años con cuadro clínico, serología, cultivos y/o hallazgos histológicos compatibles con histoplasmosis. Se estudiaron 13 pacientes (siete niños y seis niñas, con una mediana de edad de 9 años y rango intercuartílico de 3,4 a 13 años), de los cuales tres niños (23%) provenían de la provincia de Buenos Aires, tres de la provincia de Santa Fe (23%) y siete (54%) de otras provincias.

Resultados: Diez pacientes (77%) presentaron la forma diseminada de la enfermedad y tres (23%) la forma pulmonar (23%); ocho niños (62%) tenían otras comorbilidades. La serología fue positiva en siete casos (54%), los cultivos fueron positivos en nueve pacientes (69%) y en diez casos (77%) se identificaron hallazgos histológicos compatibles con histoplasmosis. Todos los pacientes recibieron anfotericina B (liposomal en siete casos y desoxicolato en seis). Diez pacientes (77%) continuaron el tratamiento con itraconazol y tres pacientes (23%) fallecieron por causas no relacionadas con la histoplasmosis.

Conclusiones: En la serie analizada predominaron los pacientes con histoplasmosis diseminada asociada a otra enfermedad. La mortalidad no estuvo directamente relacionada con la infección.

© 2019 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Histoplasmosis in Argentina: case series in children

A B S T R A C T

Background: Histoplasmosis is a fungal disease, endemic in South America, and seldom reported in paediatrics.

Aims: To report the epidemiology, clinical features and outcome of children diagnosed with histoplasmosis in an Argentinian Children's Hospital.

Methods: A retrospective and descriptive study was performed from January 2008 to December 2016 in Hospital de Pediatría 'Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan'. Patients under 18 years with clinical features, serological tests, cultures and/or histological findings compatible with histoplasmosis were included. Thirteen patients were selected (seven male and six female; mean age was 9 years with interquartile range 3.4-13); three children (23%) were from Buenos Aires province, three (23%) from Santa Fe province, and seven (54%) from other provinces.

Keywords:

Histoplasmosis
Children
Argentina
Diagnosis
Treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guaperez@hotmail.com (M. Guadalupe Pérez).

Results: In ten cases (77%) the clinical form was disseminated, and it was pulmonary in three (23%). Eight cases (62%) suffered other comorbidities. Serological tests were positive in seven patients (54%), with positive cultures obtained in nine patients (69%). Histological findings compatible with histoplasmosis were found in 10 cases (77%). All patients received treatment with amphotericin B (liposomal formulation in seven cases, deoxycholate in six), with 10 patients continuing with oral itraconazole. Three patients (23%) died from causes unrelated to histoplasmosis.

Conclusions: The majority of children in the series had comorbidities and disseminated histoplasmosis. Mortality was not directly associated with histoplasmosis.

© 2019 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La histoplasmosis es una micosis endémica en América producida por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. En Argentina las áreas endémicas son el centro y el norte del país, aunque se han documentado brotes epidémicos en regiones más australes^{3,10,11}. La demora desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento es frecuente, ya que el amplio espectro de manifestaciones clínicas dificulta el diagnóstico¹². En las formas graves el diagnóstico y el inicio temprano del tratamiento determinan un mejor pronóstico¹⁴. Las publicaciones de histoplasmosis en niños se refieren a ciertos casos y pequeñas series de pacientes^{1,2,4,9,12}. Este artículo presenta una serie de casos retrospectiva con el objetivo de describir la epidemiología, clínica y evolución de los niños con histoplasmosis en un hospital pediátrico en Argentina. A partir de los registros del Hospital «Prof. Dr. Juan P. Garrahan», los investigadores reunieron para su estudio los datos de aquellos menores de 18 años con sospecha de infección por *H. capsulatum* admitidos entre enero de 2008 y diciembre de 2016. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con histoplasmosis y serología o cultivo positivo, con o sin hallazgos histológicos. Los casos diagnosticados en otra institución o sin confirmación histopatológica, serológica o de cultivo fueron excluidos.

El personal del Servicio de Microbiología del hospital realizó pruebas de tinción con Giemsa para la visualización de levaduras (fase parasitaria) y cultivos que fueron incubados a 28 °C y 37 °C en agar glucosado de Sabouraud (Biokar Diagnostics) durante 30 días. No se usaron medios con antibióticos y el aislamiento obtenido fue puro. Para la fase micelial se evaluaron características macro y micromorfológicas. La fase filamentosa del hongo se desarrolló a 28 °C; se caracteriza por la presencia de filamentos hialinos ramificados y tabicados con microconidios y abundantes macroconidios redondos, de paredes gruesas y con proyecciones digitiformes en la superficie. A 37 °C se obtuvo la fase levaduriforme, que es la fase parasitaria del hongo. Se utilizó la técnica de inmunodifusión para detectar la presencia de anticuerpos inespecíficos, considerándose reactiva ante la presencia en la prueba de bandas H, M o ambas. El antígeno utilizado fue elaborado por el Centro de Micología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires⁸. Se elaboró una base de datos con las características clínicas, resultados de laboratorio y evolución del paciente hasta el alta hospitalaria. El programa estadístico utilizado para el análisis fue Stata 13. El comité de ética del hospital aprobó la publicación de este estudio.

La búsqueda arrojó un total de 13 pacientes, de los cuales siete (54%) eran varones. La mediana de edad fue de 9 años (rango intercuartílico [RIC] 3,4-13). La procedencia geográfica de los casos se distribuyó de la siguiente manera: Buenos Aires, tres pacientes (23%); Santa Fe, tres pacientes (23%); y siete pacientes (54%) provenientes de otras regiones (Corrientes, Catamarca, Salta, Entre Ríos, Formosa, Misiones y Paraguay). Presentaron alguna comorbilidad ocho pacientes (62%): trasplante de órgano sólido en cinco pacientes (dos renales, dos hepáticos y uno cardíaco), inmunodeficiencia primaria en dos pacientes y un paciente con leucemia

Tabla 1

Síntomas de los trece pacientes estudiados en el momento del diagnóstico

Síntoma	n (%)
Fiebre	8 (62)
Astenia y adinamia	5 (38)
Dificultad respiratoria	3 (23)
Dolor y distensión abdominal	3 (23)
Pérdida de peso	3 (23)
Tos	2 (15)
Diarrea	2 (15)
Vómitos	2 (15)
Parestesias de miembros inferiores y paraparesia	1 (8)

Tabla 2

Métodos utilizados que llevaron al diagnóstico de los trece casos estudiados

Métodos de diagnóstico	n (%)
Serología	1 (8)
Serología + hallazgos histológicos compatibles ^a	2 (15)
Serología + cultivo + hallazgos histológicos compatibles	3 (23)
Cultivo	2 (15)
Cultivo + hallazgos histológicos compatibles	2 (15)
Examen directo + serología + hallazgos histológicos compatibles	1 (8)
Examen directo + cultivo + hallazgos histológicos compatibles	2 (15)

^a Identificación de estructuras ovoides levaduriformes compatibles con *Histoplasma capsulatum* de localización intra-extracelular mediante las tinciones de Giemsa, PAS (ácido periódico de Schiff) y Gomori-Grocott. En las muestras de biopsias tisulares se observó inflamación granulomatosa o infiltrados linfocitarios.

linfoide aguda. Los síntomas de presentación están enumerados en la **tabla 1**. Un paciente desarrolló síndrome coledociano (ictericia con hiperbilirrubinemia, vómitos y dolor abdominal), otro presentó compromiso de piel y partes blandas asociado con lesiones óseas osteolíticas subyacentes, y un niño una lesión infiltrativa en paladar blando. Tenían compromiso hematológico al ingreso ocho pacientes (62%). Todos presentaron anemia, cinco pacientes (38%) trombocitopenia y tres pacientes (23%) leucopenia. Los hallazgos en las radiografías de tórax al ingreso fueron inespecíficos: consolidación alveolar con broncograma aéreo en tres casos, nodulillos en otros tres casos e infiltrado intersticial bilateral en dos pacientes. La ecografía o la tomografía axial computarizada (TAC) permitieron el hallazgo de adenopatías mediastinales en cinco niños y de adenopatías abdominales en tres niños. Seis pacientes presentaban hepatosplenomegalia y en uno de ellos, además, se constató compromiso de las glándulas suprarrenales.

Diez pacientes (77%) presentaron histoplasmosis diseminada y tres (23%) histoplasmosis pulmonar. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2 meses (RIC 0,5-10). Los resultados de los métodos diagnósticos están detallados en la **tabla 2**.

Las localizaciones de aislamiento de *H. capsulatum* fueron la médula ósea en tres pacientes (23%), lavado broncoalveolar en otros tres (23%), líquido cefalorraquídeo en dos pacientes (15%), biopsia intestinal en otros dos pacientes (15%), biopsia de piel en un paciente (8%) y hueso en otro paciente (8%). Todos los casos fueron

tratados, bien con anfotericina B liposomal, 3 mg/kg/día en el caso de siete pacientes (54%), bien con anfotericina B desoxicolato, 1 mg/kg/día en seis pacientes (46%). La mediana de duración del tratamiento parenteral fue de 26 (RIC 14–60) y 24 (RIC 10–60) días, respectivamente. El tratamiento continuó durante una mediana de 14 meses con itraconazol en 10 pacientes (77%), en uno de los casos combinado con fluconazol. Tres niños (23%) fallecieron por causas no relacionadas con la infección.

En nuestro conocimiento, esta es la primera serie de casos de histoplasmosis en niños de Argentina. Su incidencia real en el país es desconocida ya que no constituye una enfermedad de notificación obligatoria¹¹. Algunos factores relacionados con la diseminación de la infección son la desnutrición, la exposición a excrementos de aves de corral y murciélagos, y las actividades realizadas en cuevas⁴. Los microconidios de *H. capsulatum* llegan a los alvéolos pulmonares, son fagocitados por los macrófagos y transportados a ganglios linfáticos, y de allí al torrente sanguíneo. Su eliminación depende de la producción de citoquinas por parte de los linfocitos Th1, que activan los macrófagos circulantes. El deterioro de la inmunidad celular se asocia con formas diseminadas progresivas¹⁴. Los grupos de riesgo son los pacientes con sida, los receptores de trasplante, los pacientes con malignidad oncohematológica, los que sufren inmunodeficiencias primarias, y especialmente aquellos que reciben corticoterapia y otros agentes inmunosupresores que alteran el sistema inmune mediado por células⁴. En nuestro estudio, un 62% de los pacientes eran inmunodeficientes, siendo el trasplante de órgano sólido la comorbilidad más frecuente. La histoplasmosis diseminada responde a la tríada de fiebre, hepatosplenomegalia y citopenias. En huéspedes inmunocomprometidos el compromiso suele ser multiorgánico^{12,14}. Las alteraciones hematológicas están presentes en el 60–100% de los pacientes con histoplasmosis diseminada^{2,12}. En concordancia con los datos publicados, en la serie presentada la afectación hematológica fue frecuente. El compromiso histológico gastrointestinal es usual en las formas graves, aunque las manifestaciones clínicas son infrecuentes^{7,12}. En el trabajo presentado, los signos y síntomas gastrointestinales fueron frecuentes. La histoplasmosis del sistema nervioso central es una manera de presentación de la forma diseminada de la enfermedad y es poco frecuente en adultos, a diferencia de la incidencia reportada en pediatría, que alcanza un 62%^{9,12,13}. Entre los pacientes estudiados solo hubo dos niños (de las provincias de Catamarca y Buenos Aires) con aislamiento de *H. capsulatum* en líquido cefalorraquídeo. Un estudio filogenético de aislamientos de *H. capsulatum* provenientes de Argentina sugirió la presencia de un genotipo característico con neurotropismo⁶; en nuestra serie no se realizó el estudio genético de los aislamientos. La visualización directa, el cultivo, la histología o las serologías específicas confirman el diagnóstico de histoplasmosis. La sensibilidad del cultivo es superior al 75% en las formas diseminadas, sobre todo en muestras de médula ósea o sangre periférica por la técnica de lisis-centrifugación¹⁴; la sensibilidad de la histología, en cambio, es del 50%¹⁴. La sensibilidad de los métodos serológicos por inmunodifusión o fijación de complemento es variable: en pacientes inmunocomprometidos con formas diseminadas es del 70%, mientras que en inmunocompetentes alcanza el 90%^{5,15}. El tratamiento inicial de elección para las formas clínicas graves, las de evolución aguda, las diseminadas progresivas y aquellas con compromiso del sistema nervioso central es la anfotericina B durante 4–6 semanas. El itraconazol se recomienda

para la fase de consolidación en pacientes con respuesta clínica favorable y clínicamente estables, o en las formas leves o moderadas. La duración total del tratamiento depende de la gravedad de la infección y del estado inmune del paciente^{13,15}.

Si bien este estudio se limita a una serie de casos en un centro de alta complejidad, donde predominan pacientes con alguna enfermedad subyacente, los hallazgos refuerzan la necesidad de considerar en Argentina la histoplasmosis en el diagnóstico diferencial de un niño con enfermedad sistémica sin diagnóstico etiológico.

Financiación

El presente estudio se realizó sin financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Agradecimientos

A la Dra. Laura Buche por la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, de Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al. Colombian Histoplasmosis Study Group. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992–2008. *Biomédica*. 2011;31:344–56.
- Ávila de Morales I, Castrejón MM, Dutari JE. Morbilidad de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes hospitalizados. Periodo 1998–2006. *Hospital del Niño*. Panamá. *Pediatr Panamá*. 2007;36:82–9.
- Calanni LM, Pérez RA, Brasili S, Schmidt NG, Iovannitti CA, Zuiñani MF, et al. Brote de histoplasmosis en la provincia de Neuquén, Patagonia Argentina. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:193–9.
- Fischer G, Mocelin H, Bittencourt Severo C, Mattos Oliveira F, Orzechowsky Xavier M, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Paed Resp Rev*. 2009;10:172–7.
- Hage C, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:448–54.
- Ibarra-Camou B, López-Joffre MC, Toranzo AI, Salas DH, Davel G, Refojo N, et al. Especies filogenéticas de *Histoplasma capsulatum* en Argentina [abstract]. Departamento de Micología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas “Dr. Carlos G. Malbran” - ANLIS. Libro de resúmenes XIII Congreso INFOCUS: Infecciones Fúngicas en la Práctica Clínica; del 5 al 7 de noviembre 2015; Ciudad de Córdoba, Argentina [consultado Oct 2018]. Disponible en: http://infocus2015.circulomedicocba.org/docs/Libro_de_resumenes_Infocus_2015.pdf
- Kahi CJ, Wheat LJ, Allen SD, Sarosi GA. Gastrointestinal histoplasmosis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:220–31.
- Kauffman C. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:115–32.
- López L, Valencia Y, Toba MA, Velásquez O, Santa CD, Cáceres DH, et al. Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients. *Med Mycol*. 2016;54:677–83.
- Negrón R, Duré Á, Ortiz Nareto AI, Arechavala EI, Mariolo EI, Santiso GM, 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;42:254–60.
- Negrón R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica*. 2011;31:1–4.
- Odio C, Navarrete M, Carrillo JM, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1065–8.
- Wheat J, Myint T, Guo Y, Kemmer P, Hage C, Terry C, et al. Central nervous system histoplasmosis. Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. *Medicine*. 2018;97:e0245e2458.
- Wheat L, Azar M, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:207–27.
- Wheat L, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, 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.