

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA. PRESENTACION DE UN CASO DE UNA NIÑA DE 8 AÑOS CON FORMA DE PRESENTACION TUMORAL PSEUDOMALIGNA

INSTITUTO DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Dr. Luis R. Pérez Lozano,* Dra. Marta Longchong Ramos,**
Dra. Mayra Valdés Zamora,*** Dr. Julio Menéndez Venta,****
Dr. Santiago Quintero Cayola***** y Dra. Margarita Amigó
de Quesada*****

Se remite una niña de 8 años de edad al Servicio de Oncopediatría de nuestra institución, por presentar tumoración cervical derecha, fiebre, anemia, eritrosedimentación acelerada, leucocitosis de 13 500 leucocitos por mL y una biopsia de ganglio informada como enfermedad de Hodgkin. Se expresa que durante su ingreso desarrolla hipersplenismo, por lo que tiene que ser esplenectomizada; no presentó respuesta al tratamiento poliquimioterápico. Se reevalúa nuevamente el caso, y se realizan procedimientos diagnósticos, los cuales demuestran la presencia de *Histoplasma capsulatum*; se trata con anfotericin B y su mejoría no se hace esperar, por lo que se le da de alta curada con el diagnóstico de histoplasmosis diseminada progresiva.

INTRODUCCION

La histoplasmosis o citomicosis reticuloendotelial es una micosis originada por un hongo, el *Histoplasma capsulatum*, el cual fue descrito por Darling en 1905 y aislado por Emmons en 1949 en el suelo, y su presencia ha sido demostrada en todos los continentes.^{1 2} La relación entre la presencia del hongo y el suelo de las cuevas, deyecciones de murciélagos, aves y resto de materiales, vegetales en descomposición es evidente, aunque se han encontrado en suelos sin la concurrencia de estos factores.²

* Especialista de I Grado en Medicina Interna.

** Especialista de I Grado en Pediatría y Jefa del Servicio de Oncopediatría.

*** Especialista de I Grado en Oncología.

**** Especialista de I Grado en Pediatría.

***** Especialista de II Grado en Anatomía Patológica.

***** Especialista de I Grado en Anatomía Patológica.

El *Histoplasmas capsulatum* fue aislado por primera vez en los tejidos del hígado y bazo del murciélago, en 1962, en la República de Panamá por Schacklette, Direaks y Gale; Klite en 1965 en la República de El Salvador y Marinkle en la República de Colombia. En 1966, en los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.) se realizó el primer informe de aislamiento del hongo en murciélagos procedentes de Maryland, Texas, por Emmons, Klite, Baer y Hill; más tarde se registró su presencia en varios Estados de la Unión. En Cuba, el primer intento de aislamiento del hongo en murciélagos, en cuevas de la provincia de La Habana, no tuvo resultados satisfactorios.³ Reciente ha sido la demostración del microorganismo en una de las cuevas del este de la Isla de la Juventud.⁴ Hasta el año 1970 Di Salvo había hallado 25 especies de murciélagos, con el hongo.

La histoplasmosis es una enfermedad endamoepidémica, que ha sido estudiada en nuestro país a partir de 1962, durante los brotes epidémicos.⁵ La puerta de entrada del organismo humano la constituyen las vías aéreas superiores y digestivas; se difunde por vía linfohematógena por lo que puede localizarse en pulmones, ganglios, mucosas, bazo, hígado, glándulas suprarrenales, médula ósea, y otros.⁶ Su mayor incidencia ocurre en jóvenes y ancianos.² Las formas asintomáticas y benignas representan el 95% del total de pacientes diagnosticados con el hongo.⁷ Otras localizaciones primarias de la enfermedad son en piel y mucosas.

PRESENTACION DEL CASO

Niña de 8 años de edad, mestiza, procedente de una zona montañosa de la Sierra Maestra, es remitida al Servicio de Oncopediatría de nuestra institución, por presentar tumoración en la región lateral derecha del cuello y fiebre, con una evolución de 6 meses aproximadamente. En los antecedentes personales de la paciente aparece que 5 años atrás en dicha zona del cuello le surgió una «pelotica» del tamaño de una aceituna, la cual fue biopsiada y como resultado, un quiste sebáceo; no se recogen datos de interés en los antecedentes familiares.

Al ingreso se comprueba la tumoración cervical derecha que mide aproximadamente 10 por 12 cm fluctuante; se palpan múltiples adenopatías no dolorosas y esplenomegalia de 4 cm que rebasan el borde inferior costal izquierdo y mucosas hipocoloreadas; el resto del examen físico fue normal (figuras 1 y 2).

La curva febril en «agujas» de tipo séptico, que llega hasta los 40°C de aparición nocturna y matutina preferentemente, cede a los antipiréticos. Los resultados de los exámenes de laboratorio iniciales muestran: hemoglobina en 9,8 g%, hematócrito en 30 Vol% y leucocitosis de 13 250 leucocitos por mL. Con un diferencial normal, eritrosedimentación en 126 mm/h, serología no reactiva, hemocultivos seriados en picos febriles no mostraron resultados positivos; en un cultivo de la orina creció una *E. coli*, con 30 000 colonias por campo. Colesterol en sangre de 135 mg%; el recuento de plaquetas fue de 495 000 mm³, el tiempo de protrombina prolongado en 45 s el paciente y 15 s el control. Un estudio electrocardiográfico mostró bloqueo incompleto de rama derecha y en el estudio radiográfico del tórax no se observaron lesiones pleuropulmonares ni mediastinales. Otros exámenes realizados fueron normales.



FIGURA 1. Se aprecia la tumoración cervical derecha.

El diagnóstico inicial fue el de una enfermedad de Hodgkin, posible etapa IV-B; además, se cuestionaron los diagnósticos de tuberculosis ganglionar y sarcoidosis.

Durante el primer mes de ingreso la fiebre continuó, no se modificó la tumoración cervical, la hemoglobina bajó a $7,3 \text{ g } \%$, las plaquetas a 140 000 por mm^3 , el hígado aumentó de tamaño y rebasó $2,5 \text{ cm}$ el borde inferior costal derecho. Se recibe el resultado de la biopsia de ganglio cervical con el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, la cual fue ratificada; se transfundió a la paciente y se decidió comenzar el tratamiento poliquimioterápico con esquema de MOPP; pero la respuesta clínica a dicho tratamiento resultó muy pobre y se decidió planificar tratamiento radiante para la tumoración cervical. La paciente empeoró en su estado; apareció íctero a los 45 días de su ingreso, por lo que se planteó la posibilidad de infiltración hepática, obstrucción de vías biliares por paquetes ganglionares o toxicidad hepática de los citostáticos.

El tiempo de protrombina persistió prolongado; 2 días después aparecieron deposiciones oscuras; la esplenomegalia aumentó; la transaminasa glutamicopirúvica se elevó a 55 UI; bilirrubina total en $4,6 \text{ g } \%$; recuento de reticulocitos en 6% ; plaquetas bajas con 45 000 por mm^3 ; prueba de Coombs negativa (no se pudo repetir el medulograma). Con estos resultados se plan-



FIGURA 2. Vista lateral de la tumoración cervical.

teó un hiperesplenismo, anemia hemolítica autoinmune durante un linfoma, a pesar de la prueba de Coombs negativa de la infiltración hepática por esta entidad o ambas. La paciente siguió empeorando; las plaquetas continuaron bajando y los leucocitos también para llegar a 1 600 por mm^3 ; la esplenomegalia aumentó y apareció equimosis en miembros inferiores y sangramiento gingival. Se transfundió y decidió cambiar el tratamiento poliquimioterápico, además se realizó esplenectomía con el propósito de rescatar a la paciente afectada de histoplasmosis diseminada grave (HDG) con hiperesplenismo (figura 3). Se realizó el proceder quirúrgico y la evolución posoperatoria fue tortuosa. Aparecieron complicaciones como sangramiento y neumopatía inflamatoria con atelectasia pulmonar y cedió esta última con antibióticos una semana después (figuras 4 y 5).

La paciente se recuperó favorablemente; se repitió el medulograma sin dificultades; no se observaron sangramientos. Días después aparecieron lesiones cutáneas en forma de rash; además, lesiones sépticas con pus en varios dedos de las manos, de las que se tomaron muestras para realizar examen microbiológico. A pesar de la persistencia del síndrome febril el estado general estaba algo conservado, por lo que se decide efectuar biopsia de médula en el Hospital Pediátrico Docente «William Soler». Pocos días después llega el resultado del examen microbiológico del pus de los dedos de las manos procedentes del Hospital Clínicoquirúrgico Docente «Coman-

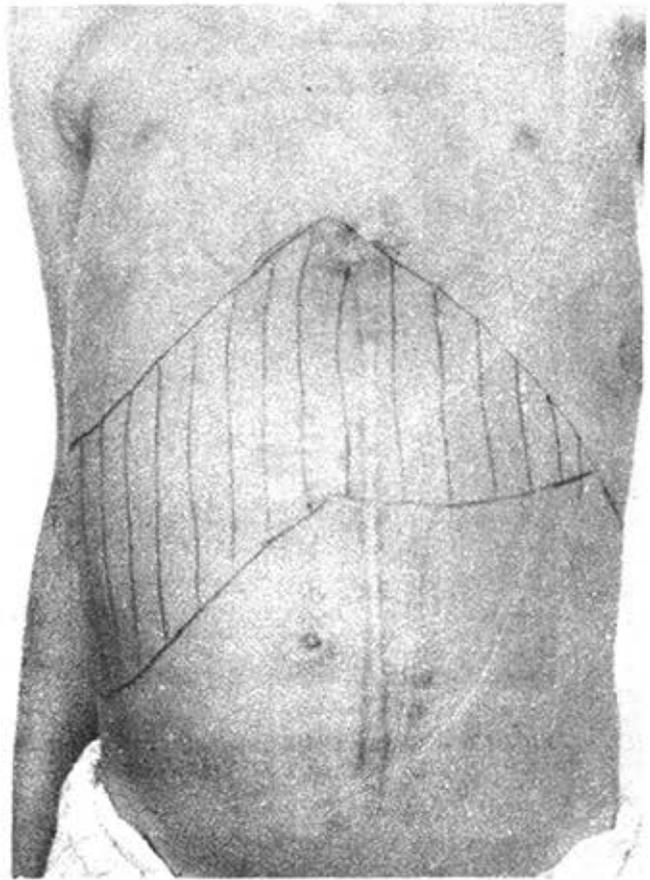


FIGURA 3. *Area dibujada que muestra crecimiento hepático y esplénico.*

dante Manuel Fajardo», donde se informa crecimiento de histoplasmas. Posterior a esto se recibe el resultado de la biopsia de médula con el diagnóstico de histoplasmosis de Darling.

Estos hallazgos hicieron plantear 2 posibilidades:

1. La histoplasmosis es responsable de todo el cuadro clínico de la paciente.
2. La histoplasmosis injertada en una paciente con una enfermedad de Hodgkins y de ahí su pobre respuesta a los citostáticos.

Se comenzó el tratamiento con anfotericin B y paulatinamente mejoró el estado de la paciente; desapareció la fiebre; se redujo el volumen de la tumoración cervical hasta desaparecer y se le dio de alta curada 7 meses después de su ingreso con el diagnóstico de histoplasmosis diseminada progresiva grave (figura 6).

DISCUSION

La histoplasmosis es una micosis generalizada que se difunde por los linfáticos pulmonares y la sangre hacia ganglios linfáticos mediastinales,

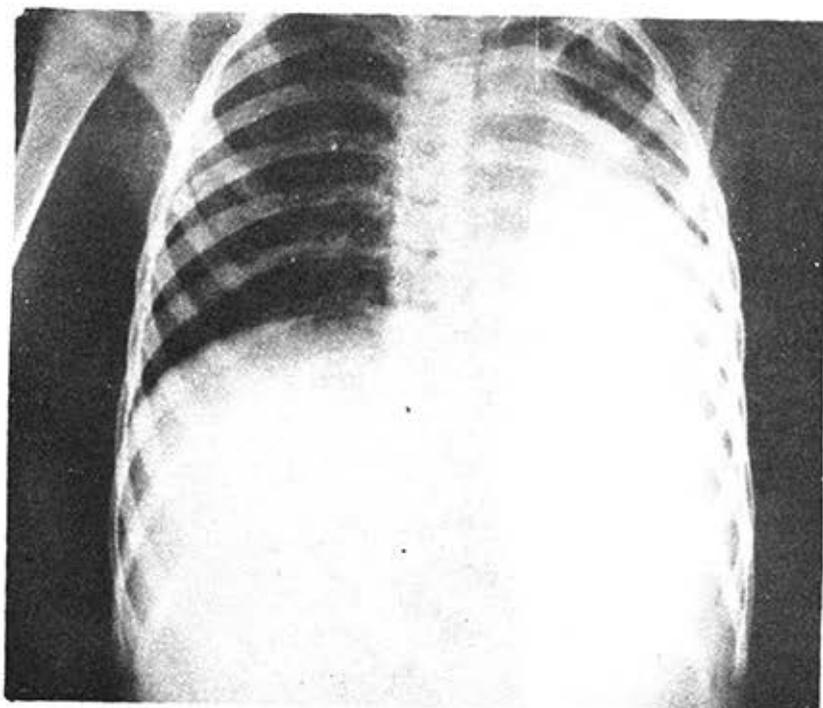


FIGURA 4. *Proceso inflamatorio con atelectasia en pulmón izquierdo.*

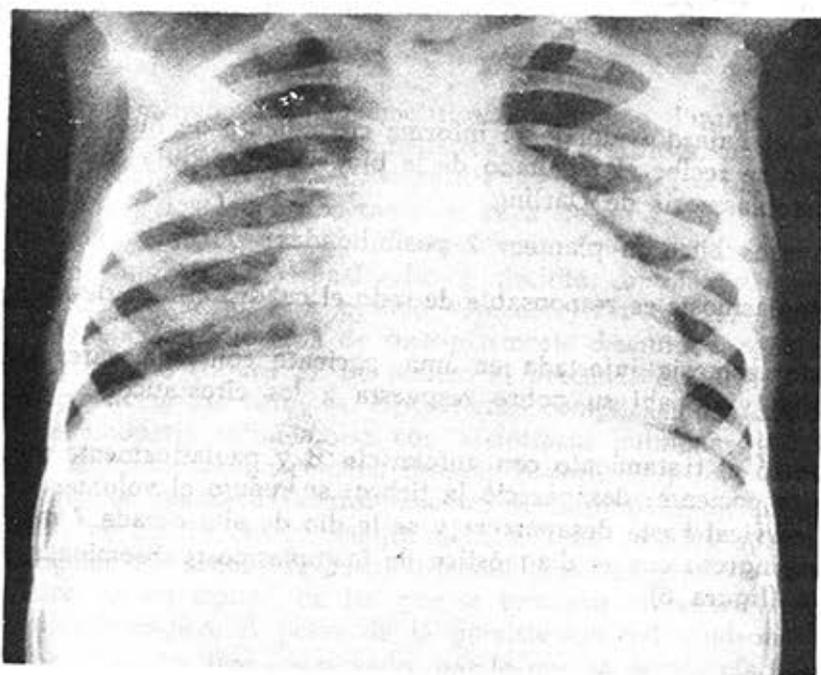


FIGURA 5. *Se aprecia mejoría radiográfica una semana después de tratamiento con antibióticos.*



FIGURA 6. La tumoración cervical desapareció.

higado, bazo, suprarrenales, tubo digestivo, riñones, sistema nervioso central, corazón y a otros órganos; el sistema reticuloendotelial es el más afectado evidentemente.⁶ Se han reconocido 3 formas clínicas de presentación de la enfermedad; la histoplasmosis pulmonar primaria, histoplasmosis cutaneomucosa localizada y la histoplasmosis diseminada progresiva grave.^{2,7} La forma subclínica, asintomática y benigna de la enfermedad es la más frecuentemente encontrada en regiones endémicas de los EE.UU. Los test de reacción cutánea para la histoplasmosis han sido positivos en el 80 y 90 %, en la población de esas regiones.^{7,8}

Los primeros casos informados en nuestro país fueron a partir de 1951 y la forma clínica más común detectada fue la pulmonar.⁴

El cuadro clínico es complejo, variable, subagudo que evoluciona con fiebre, anemia, leucopenia, linfadenopatías, hepatomegalia, lesiones gastrointestinales, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, pleuresías, infiltración pulmonar, traqueobronquitis, endocarditis, desórdenes suprarrenales y del sistema nervioso central; no son raras las lesiones en mucosas genitales, bucal y en la piel; este tipo de enfermedad casi siempre es mortal en su forma diseminada grave.¹

La forma grave de la enfermedad puede encontrarse asociada con otras del sistema reticuloendotelial y presentar dificultades diagnósticas con leucemias, linfosarcomas, enfermedad de Hodgkin, síndrome de inmunodefici-

ciencia adquirida, y otras. En un estudio en 2 hospitales de Minneápolis, en pacientes pediátricos que presentaban masas mediastinales, sin infiltración pulmonar con compromiso respiratorio, se imponía el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin y con ello una terapéutica radiante y esteroidea; sin embargo, en 2 de los pacientes se demostró la enfermedad micótica.⁷

Pila Pérez, 1980, informó 3 casos de histoplasmosis en mucosa de paladar, lesiones en faringe; adenofagia en 2 de estos casos; un recuento de leucocitos de $54\,700\text{ mm}^3$ con un medulograma que informaba un síndrome linfoproliferativo en uno de los casos.²

Es evidente que con este cuadro clínico existen dificultades diagnósticas en áreas no endémicas, y durante brotes epidémicos que hagan sospechar de la histoplasmosis.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Sin duda alguna el sistema reticuloendotelial es el más afectado por el hongo *Histoplasma capsulatum* y el instituir una terapéutica radiante, citostática y el uso de corticoides, agravaría el cuadro clínico del paciente con una evolución que bien pudiera ser desastrosa, pues un tratamiento inmunosupresor sobre las células del sistema reticuloendotelial previamente dañadas, comportaría una dificultad mayor en las respuestas a la sepsis bacterianas y favorecería el desarrollo del hongo.

Sin lugar a dudas el caso que informamos fue de difícil diagnóstico por su forma de presentación semejante a la de un linfoma, no sólo su enfoque clínico, también todos los resultados paraclínicos, que incluyen la biopsia de ganglio y medulograma y que indujeron el diagnóstico maligno. La pobre incidencia de la forma diseminada grave de esta enfermedad en nuestro medio y sobre todo en niños, hace olvidarla y orientar el estudio hacia otras entidades.

Una vez más recordamos el postulado, que nunca se debe tratar una lesión con terapéutica oncoespecífica, mientras no exista un diagnóstico histológico bien definido. Pensar en aquellas enfermedades en las que en su forma de presentación simulan entidades malignas e inducen a errores en los resultados de los estudios citológicos e histológicos.

Todo paciente con un diagnóstico difícil y evolución tórpida debe evaluarse las veces que sea necesario.

SUMMARY

An eight year-old girl is referred to the Department of Oncopediatrics in our institution, since she presents right cervical tumor, fever, anemia, accelerated erythro sedimentation, leukocytosis with $13\,500$ leukocytes per mL and ganglionic biopsy reported as Hodgkin's disease. During her hospitalization, hypersplenism is developed, therefore, she has to be submitted to splenectomy; there was not response to polychemotherapeutical treatment. The case is evaluated again and diagnostic procedures are performed, demonstrating the presence of *Histoplasma capsulatum*. Progressive disseminated histoplasmosis is diagnosed, therefore, she is treated with amphotericin B and a rapid improvement is observed, so she is discharged from hospital cured.

RÉSUMÉ

Une fille de 8 ans est envoyée au Service d'Oncopédiatrie de notre institution, pour présenter une tumeur cervicale droite, fièvre, anémie, sédimentation érythrocytaire accélérée, leucocytose de 13 500 leucocytes/mL et une biopsie de ganglion rapportée comme maladie de Hodgkin. Pendant l'hospitalisation, la malade a développé une hypersplénie qui a imposé la réalisation de la splénectomie; elle n'a pas répondu au traitement polychimiothérapeutique. Le cas est évalué de nouveau et les procédés diagnostiques utilisés démontrent la présence d'*Histoplasma capsulatum*. On met en route un traitement par amphotéricine B et il est observé une amélioration immédiate. La malade sort de l'hôpital guérie, le diagnostic final étant d'histoplasmosse disséminée progressive.

BIBLIOGRAFIA

1. Boonewi, A. F.: Histoplasmosis. Am J Med 46: 818-826, mayo, 1969.
2. Pila Pérez et al.: Histoplasmosis. Rev Cubana Med Trop 32 (1): 63-71, ene.-abr., 1980.
3. Font, D. Esecorbit: Histoplasmosis Capsulatio. Isolation from bats in Cuba. Rev Cubana Med Trop 28 (3): 119-125 Sept.-Dec., 1976.
4. Fernández Abreu, C.; Ana M. López Abraham: Comparación diagnóstica mediante el cultivo del agente causal en dos casos de histoplasmosis ocupacional. Rev Cubana Med Trop, ene.-abr., pág. 32, 1986.
5. Aspectos epidemiológicos de la histoplasmosis en Cuba. Rev Cubana Hig Epidemiol 13(1-2): 207-209, ene.-ag., 1975.
6. Robbins, S.: Tratado de Patología. La Habana, Edición Revolucionaria, 1970. P. 336.
7. Woods, W. G.: Histoplasmosis simulating lymphoma in children. J Pediatr Surg 14 (4): 423-25, Aug., 1979.
8. Epidemiología. Histoplasmosis (editorial). Lancet 2 (8 191): 405-407, 23, Aug., 1980.

Recibido: 23 de octubre de 1987. Aprobado: 16 de noviembre de 1987.

Dr. Luis R. Pérez Lozano. Calle Tulipán No. 359, apartamento 4 (bajos), entre Mariano y Vista Hermosa, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.