

ABSCESO TIBIAL CAUSADO POR *HISTOPLASMA CAPSULATUM*MARIA I.G. de FERNANDEZ<sup>1</sup>, RICARDO NEGRONI<sup>2</sup>, ALICIA ARECHAVALA<sup>2</sup><sup>1</sup> Microbiología, Instituto Quirúrgico del Callao; <sup>2</sup> Unidad Micología, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires

**Resumen** La histoplasmosis diseminada es la forma más seria de enfermedad causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*. La histoplasmosis fue descrita por primera vez por Darling en 1906 y es endémica en ciertas áreas de las regiones Central y Sudeste de Estados Unidos y en la mayoría de los países de Latinoamérica, incluyendo la región de la Pampa húmeda y la Mesopotamia en Argentina, pero en otros continentes tiene una distribución regional limitada. Los pulmones están implicados en el 90% de los casos, pero *H.capsulatum* puede involucrar hueso y tejidos blandos. Las lesiones óseas sin otro signo de infección son raras y a menudo mal diagnosticadas como cáncer. Se informa aquí un caso de histoplasmosis diseminada en un hombre con mielodisplasia quien presentó un absceso tibial izquierdo, sin evidencia clínica pulmonar. El paciente fue tratado con itraconazol en forma exitosa.

**Palabras clave:** *Histoplasma capsulatum*, absceso tibial

**Abstract** *Tibial abscess caused by Histoplasma capsulatum.* Disseminated histoplasmosis is the most serious form of the disease produced by the fungus *Histoplasma capsulatum*. Histoplasmosis was first described by Darling in 1906, and it is endemic in certain areas of Central and Southeastern regions of USA, and most Latin America countries, including the Pampa húmeda and Mesopotamia regions in Argentina, but in other continents it has a limited regional distribution. Lung involvement predominates in 90% of cases, but *H.capsulatum* may involve bone and soft tissues. Bone lesions without other signs of infection are very rare, and are often misdiagnosed as cancer. We report a case of disseminated histoplasmosis in a man with a myelodisplasia who presented a left tibial abscess, without any clinical evidence of pulmonary involvement. The patient was successfully treated with itraconazole.

**Key words:** *Histoplasma capsulatum*, tibial abscess

La histoplasmosis es una micosis granulomatosa con afinidad por el sistema fagocítico mononuclear. *Histoplasma capsulatum* se encuentra en áreas cálidas y húmedas, especialmente en suelos fertilizados por heces de pájaros y murciélagos<sup>1</sup>. Es un hongo dimórfico con una forma vegetativa que se encuentra como hifas y conidias dentro del suelo y una forma de levadura que existe a la temperatura corporal. Con pocas excepciones, este hongo infecta al huésped por la vía respiratoria. Las infecciones suelen ocurrir después de la rotura del suelo por el hombre durante la siembra o cosecha o la construcción, debido a la aerosolización de las hifas y conidias<sup>2</sup>.

En pacientes con enfermedad diseminada aguda, las lesiones pueden aparecer especialmente en el sistema reticuloendotelial (médula ósea, hígado, sangre, bazo y nódulos linfáticos), pero también en muchas otras partes del cuerpo que contienen, relativamente, pocos macrófagos (piel, corazón, cerebro, etc). En la forma diseminada crónica, las lesiones mucocutáneas son muy frecuentes y pueden involucrar a una amplia variedad de órganos. Las formas diseminadas progresivas son presumiblemente el resultado de una inmunidad celular deprimida. La reactivación, también puede ocurrir, después de una infección moderada o inaparente. La inmunosupresión debida a la quimioterapia está claramente asociada con la reactivación. Una alteración transitoria en el estado inmune de un individuo puede explicar los casos adicionales<sup>1-4</sup>.

La enfermedad se caracteriza por la presencia de lesiones granulomatosas en la piel, tejido subcutáneo y hueso, siendo el fémur el hueso más frecuentemente involucrado en la enfermedad.

Recibido: 3-XI-2000

Aceptado: 11-I-2001

**Dirección postal:** Dra. María I.G. de Fernández, Riobamba 1040, 1116 Buenos Aires, Argentina

Fax:

e-mail: migf@infovia.com.ar

*H. capsulatum* var *capsulatum* es una especie cosmopolita que vive en su forma vegetativa en suelos ricos en sustancia orgánica con pH ácido, en zonas de clima templado o tropical y húmedo. Las áreas endémicas de mayor importancia se localizan en los valles de los ríos Mississippi-Missouri y Ohio en los EE.UU., en la zona de la Pampa húmeda y parte de la Mesopotamia en Argentina y en la Serra do Mar en Brasil. También se han descrito algunos casos autóctonos en Europa, África, Australia, India y Extremo Oriente<sup>2-4</sup>.

### Caso clínico

Paciente de 60 años con historia previa de várices, supuración en la rodilla izquierda y secreción de una adenopatía inguinal izquierda. La rutina de laboratorio mostró los siguientes datos: leucocitos 7 000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina 8.1 g/dl; recuento de plaquetas 35 000/mm<sup>3</sup>; eritrosedimentación 120 mm/h; creatinina 2.43 mg/dl; fosfatasa alcalina 215 mU/ml.

La resonancia magnética de ambas piernas mostró: una imagen subcutánea de 5 cm de diámetro, de bordes netos, por encima de la tuberosidad tibial anterior izquierda, compatible con colección superficial, con erosión cortical subyacente. Se observó también una lesión irregular que involucraba el músculo tibial anterior izquierdo. No hubo evidencia de alteraciones en la pierna derecha.

El examen histológico de la muestra obtenida del absceso tibial izquierdo mostró un tejido granulomatoso con histiocitos y leucocitos y elementos compatibles con levaduras dentro de los histiocitos. En el laboratorio de microbiología se recibieron dos materiales diferentes, una pieza de tejido blando y pequeños trozos de tejido óseo. La coloración de Gram de ambos materiales mostró abundantes leucocitos polimorfonucleares y cocos gram positivos. En la coloración de Giemsa se observaron múltiples levaduras de 4-5 µm de diámetro con un halo claro y el protoplasma teñido de púrpura, dentro de los macrófagos y las células epiteliales, compatibles con la forma parasítica de *H. capsulatum*. Los materiales fueron desmenuzados antes de ser plaqueados, inoculados en agar base Columbia con 5% de sangre (ABC/s) y en caldo tioglicolato e incubados a 37° C en condiciones aeróbicas. A las 24 horas crecieron en ABC/s cocos gram positivos que fueron identificados como *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. A los 10 días de incubación crecieron en la placa de ABC/s colonias arrugadas de color crema a marrón, identificadas como *H. capsulatum*. A los materiales desmenuzados se les adicionó una solución salina isotónica conteniendo antibióticos (cloranfenicol/estreptomina). Los mismos fueron inoculados en 6 tubos con agar Sabouraud y agar infusión cerebro corazón conteniendo cloranfenicol y estreptomina en una proporción de 100 mg/ml e incubados a 28°C y 37°C por 10 días.

En los tubos a 28°C crecieron colonias que variaban del color blanco al marrón. El septo micelio aéreo presentó hifas filamentosas delgadas y cortadas con abundantes macroconidias esféricas de pared gruesa (8-6 µm) y pequeñas microconidias ovales (2-4 µm). En los tubos a 37°C, crecieron colonias pastosas, arrugadas, de color crema a marrón claro que correspondieron a levaduras con brotes polares, las cuales fueron identificadas como *H. capsulatum*.

El paciente fue tratado con una combinación de ceftriaxona más rifampicina durante 3 días, cambiando luego el esquema antibiótico a cefalexina. Después del diagnóstico de histoplasmosis diseminada (por los resultados microscópicos e histológicos), se agregó itraconazol (400 mg/día). El paciente mejoró y fue dado de alta del Instituto con un tratamiento oral de tres meses de itraconazol (400 mg/día).

### Discusión

La infección diseminada es la más seria manifestación de histoplasmosis, la cual causa enfermedad progresiva. Esta enfermedad es fatal si no es tratada. La presencia de una inmunodeficiencia es un factor predisponente para la forma progresiva de histoplasmosis<sup>4</sup>. Las manifestaciones clínicas pueden ser clasificadas de acuerdo al sitio (pulmonar, extrapulmonar o infección diseminada), duración de la infección (aguda, subaguda y crónica) y patrones de infección (primaria versus reactivación)<sup>5</sup>. La histoplasmosis puede reactivarse muchos años más tarde en tejidos aislados (por ejemplo: superficies mucocutáneas, sistema nervioso central, etc.). Ese patrón sucede en pacientes ancianos e inmunocomprometidos y debe ser diferenciada de otras micosis, tuberculosis y enfermedades neoplásicas<sup>5</sup>. Manifestaciones clínicas como fiebre, malestar, pérdida de peso, a menudo acompañadas de hepatoesplenomegalia, se describen en la mayoría de los pacientes con enfermedad diseminada<sup>4</sup>.

Debido a que *H. capsulatum* es una enfermedad tratable y la demora en su tratamiento puede ser fatal, un diagnóstico temprano y la instauración de una terapia antibiótica correspondiente es muy importante.

El tratamiento convencional de la histoplasmosis diseminada severa consiste en anfotericina B, el uso de la cual puede estar limitado por intolerancia o por efectos tóxicos renales. La otra droga de elección es itraconazol, la cual es altamente activa contra *H. capsulatum*. La misma es bien tolerada y el único efecto adverso observado es un incremento leve y asintomático de las enzimas hepáticas<sup>6</sup>. La profilaxis antifúngica para la prevención de la histoplasmosis, debe ser indicada en aquellas áreas en las cuales los rangos de prevalencia de la enfermedad son altos.

### Bibliografía

1. Poveda F, García-Alegría J, de las Nieves MA, Villar E, Montiel N, del Arco A. Disseminated histoplasmosis successfully treated with liposomal amphotericin B following azathioprine therapy in a patient from a nonendemic area. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1998; 17: 357-9.
2. Groppe Eissenberg L, Goldman WE. *Histoplasma* variation and adaptive strategies for parasitism: new perspectives on histoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 10: 411-21.
3. Care SB, Lacey SH. Recurrent histoplasmosis of the wrist: a case report. *J Hand Surg* 1998; 23 A: 1112-4.
4. Wheat J. Histoplasmosis: recognition and treatment. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (Suppl 1): S19-27.
5. Larone DH, Mitchell TG, Walsh TJ. *Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides* and other dimorphic fungi causing systemic mycoses. In: Murray PR, E. J. et al (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 7<sup>th</sup> ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1999, p1259-74.
6. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Tabora A. Itraconazole in human histoplasmosis. *Mycoses* 1988; 32 (Suppl 3): 123-30.