

Histoplasmosis localizada del sistema nervioso central en un niño inmunocompetente

Central nervous system localized histoplasmosis in an immunocompetent child

Jairo Lizarazo, Patricia Gutiérrez, Oscar Chaves, Yeni Peña, Elizabeth Castañeda

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La histoplasmosis localizada del sistema nervioso en una forma rara de presentación de esta micosis sistémica. Se puede manifestar clínicamente como una meningitis crónica, lesiones focales encefálicas o de la médula espinal, ataques cerebrovasculares y encefalitis.

CASO CLÍNICO. Se presenta el caso de un niño inmunocompetente con histoplasmosis localizada del sistema nervioso central. Su cuadro clínico neurológico fue de evolución crónica y presentó varios déficits neurológicos focales. Las imágenes diagnósticas evidenciaron múltiples masas del tallo cerebral y de la médula espinal cervical. Las pruebas inmunológicas demostraron anticuerpos anti Histoplasma. El paciente mejoró con el tratamiento secuencial de anfotericina B y fluconazol.

CONCLUSIONES. A pesar de su rareza, la histoplasmosis del sistema nervioso debe estar en el diagnóstico diferencial de las masas múltiples del encéfalo y médula espinal en un paciente residente en área endémica, las pruebas inmunológicas son útiles como herramienta diagnóstica y el tratamiento antimicótico puede llevar a la curación.

PALABRAS CLAVES. Histoplasmosis, niños, pruebas inmunológicas, resonancia magnética, sistema nervioso central.

(Jairo Lizarazo, Patricia Gutiérrez, Oscar Chaves, Yeni Peña, Elizabeth Castañeda. Histoplasmosis localizada del sistema nervioso central en un niño inmunocompetente. Acta Neurol Colomb 2010;26:120-125).

SUMMARY

INTRODUCTION. Localized central nervous system histoplasmosis is a rare clinical form of this systemic mycosis. It could be presented as chronic meningitis, focal encephalic or spinal cord lesions, stroke syndromes and encephalitis.

CLINICAL CASE. We present a case of an immunocompetent child with localized histoplasmosis of the central nervous system. The neurological case had a chronic evolution and presented several focal neurological deficits. Magnetic resonance imaging showed multiple masses of the brainstem and the cervical spinal cord. Immunological tests showed antibodies anti-Histoplasma capsulatum. The clinical condition of the patient improved with the sequential treatment with amphotericin B and fluconazole.

CONCLUSIONS. In spite of the rare presentation, central nervous system histoplasmosis should be considered in the differential diagnosis of multiple brain and spinal cord lesions in a patient resident in an endemic area. Immunological tests are useful as a diagnostic tool and the antifungal treatment could lead to cure.

KEY WORDS. Central nervous system, children, histoplasmosis immunological tests, magnetic resonance imaging.

(Jairo Lizarazo, Patricia Gutiérrez, Oscar Chaves, Yeni Peña, Elizabeth Castañeda. Localized central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent child. Acta Neurol Colomb 2010;26:120-125).

Recibido: 11/02/10. Revisado: 11/02/10. Aceptado: 10/05/10.

Jairo Lizarazo. Médico Neurólogo, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia. **Patricia Gutiérrez.** Médica Neurocirujana, Departamento de Cirugía. **Oscar Chaves.** Médico Infectólogo, Unidad de Epidemiología. **Yeni Peña.** Licenciada en Enfermería, Unidad de Epidemiología. Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia. **Elizabeth Castañeda.** Investigadora Emérita, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jflizar@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es causada por el *Histoplasma capsulatum*, hongo dimórfico que usualmente produce una infección pulmonar autolimitada y, en ocasiones, asintomática. El *H. capsulatum* var. *capsulatum* es endémico en Colombia y en otros países de América Latina, al igual que en Estados Unidos, especialmente en los valles de los ríos Mississippi y Ohio. El *H. capsulatum* var. *duboisii*, la segunda variedad, es endémico en las regiones centrales y occidentales del África Subsahariana, en donde coexiste con el *H. capsulatum* var. *capsulatum* (1).

La histoplasmosis diseminada es más frecuente en pacientes que poseen algún trastorno de la inmunidad celular, como sucede en la infección por el VIH, el uso crónico de esteroides y otros inmunosupresores y en individuos con enfermedades hematológicas malignas o sometidos a trasplante de órganos (2).

La infección del sistema nervioso ocurre en un 5 a 10% de las formas progresivas y diseminadas (3). La neurohistoplasmosis es poco frecuente en personas inmunocompetentes y mucho menos cuando se inicia como una forma localizada del sistema nervioso central (SNC) (4).

A continuación se presenta el caso de un niño inmunocompetente que desarrolló histoplasmosis del SNC con afectación del encéfalo y la médula espinal, cuyo diagnóstico se basó en las pruebas serológicas y tuvo buena respuesta al tratamiento antimicótico.

Presentación del caso

Se trata de un niño de 10 años de edad, natural y procedente del área urbana de Cúcuta (Colombia), estudiante y cuyo único antecedente epidemiológico relevante fue la cría de pollos en su casa. Hasta el inicio de la enfermedad era un niño sano. Fue llevado al servicio de Urgencias del Hospital Universitario Erasmo Meoz, de Cúcuta, el 02/03/04, por presentar parestesias en el hemicuerpo izquierdo que incluían la cara, y disartria, de varios días de evolución. En la valoración inicial se diagnosticó como un paciente en buenas condiciones nutricionales, con alteración del habla y nistagmo vertical. Se le realizó una tomografía axial computadorizada (TAC) de cráneo simple que no evidenció lesiones. La radiografía del tórax fue normal, la proteína C reactiva también fue normal, y el cuadro hemático mostró eosinofilia. El paciente fue tratado sintómicamente y se le dio salida.

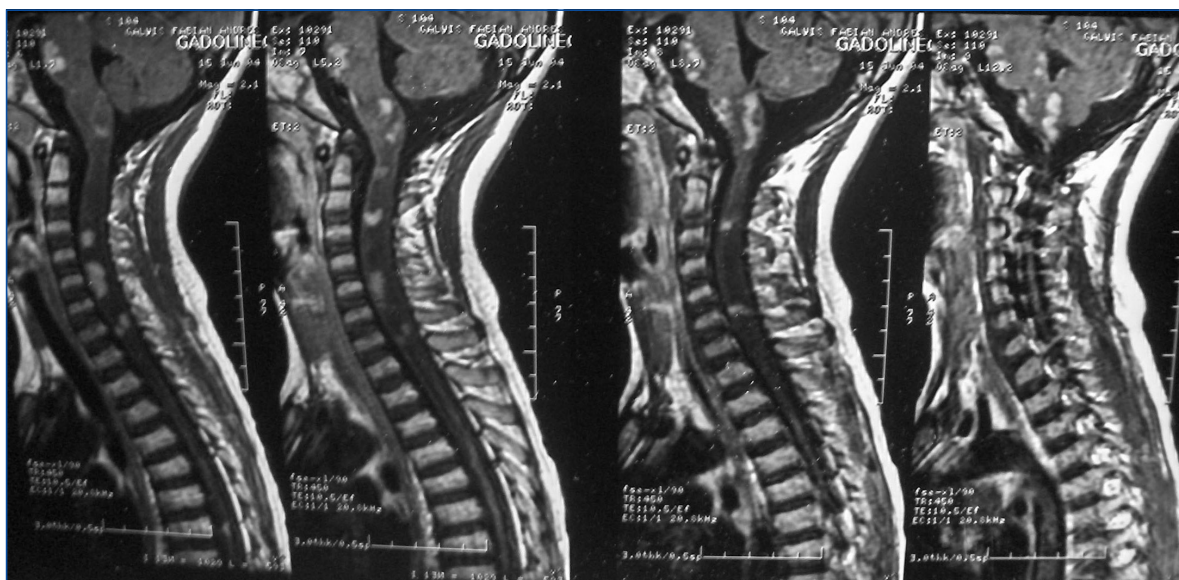


FIGURA 1.

RESONANCIA MAGNÉTICA CONTRASTADA. LAS IMÁGENES EN EL T1 MUESTRAN MÚLTIPLES LESIONES NODULARES QUE CAPTAN EL MEDIO DE CONTRASTE DE LOCALIZACIÓN EN EL TALLO CEREBRAL Y LA MÉDULA ESPINAL CERVICAL. NÓTESE EL ENSANCHAMIENTO DE LA MÉDULA ESPINAL.

El 10/05/04 consultó por la misma sintomatología y se le realizó una nueva radiografía del tórax que fue normal. Al día siguiente presentó crisis tónico-clónicas izquierdas con pérdida del conocimiento y parálisis de Todd postictal. Una nueva TAC de cráneo demostró una leve ventriculomegalia con surcos corticales prominentes. Le indicaron fenitoína sódica y le dieron salida.

El 10/06/04 reingresó por empeoramiento de sus condiciones generales; se encontró soñoliento, con disminución de la agudeza visual, papiledema bilateral, nistagmo vertical y ataxia troncular. Se le solicitó resonancia magnética (RM) de cerebro y de columna cervical, simple y contrastada (Figura 1); las imágenes diagnósticas realizadas el 15/06/04 evidenciaron múltiples lesiones nodulares hipointensas en el T1 e hiperintensas en el T2 que captaban el medio de contraste paramagnético de localización en el tronco cerebral y la médula espinal cervical; esta última se encontró ensanchada desde C1 hasta C7; además existía hidrocefalia obstructiva por obstrucción acueductal con edema transependimario y cerebral.

El 24/06/04 se le efectuó una punción cisternal bajo anestesia general que fue normal (líquido incoloro, transparente, 4 células/mL, 100% linfocitos, glucosa 48 mg/dL, proteínas 20 mg/dL. KOH y tinta china negativos, tinción de Gram negativa y cultivos negativos). Se le inició tratamiento para tuberculosis del SNC con esquema de 4 drogas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycinina), sin que presentara mejoría de su cuadro clínico. Una nueva radiografía del tórax fue normal. Se le solicitó una PPD y serología para hongos. La lectura de la PPD fue de 0 mm. Las pruebas serológicas informadas el 08/07/04 (Tabla 1) fueron compatibles con una histoplasmosis. Se le dio tratamiento con anfotericina B a dosis de 0,7 mg/kg/día durante 6 semanas y luego fluconazol 200 mg diarios durante 13 meses. La condición neurológica del niño fue mejorando paulatinamente y sólo persistió el déficit visual bilateral asociado a atrofia óptica bilateral residual.

Las nuevas imágenes de RM del encéfalo y la médula espinal realizadas 10 meses después demostraron desaparición de las lesiones nodulares y disminución del volumen de la médula espinal cervical (Figura 2).

La prueba de ELISA para VIH fue no reactiva. Se le realizó una carga viral de VIH que resultó negativa.

TABLA 1. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO Y DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Fecha	Pruebas serológicas		
	Inmunodifusión	Fijación del complemento	
		Histoplasmina	Levadura
8/7/04*	Banda M	1:32	NR**
28/7/04	Banda M	SD**	SD
18/8/04	Banda M	1:32	NR
28/1/05	Banda M	NR	NR
22/8/05	Banda M	NR	NR
5/6/08	Banda M	1:64	NR

* Pruebas serológicas para paracoccidiodomicosis y látex para antigenemia de *Cryptococcus neoformans* negativas.

** NR = no reactivo.

*** SD = sin dato.

Las células CD4+ fueron 718/mL, CD3+ 1030/mL, relación CD4/CD de 2,38. En la actualidad el niño presenta una visión de 20/200 por ambos ojos; sin embargo, es totalmente independiente. Las pruebas inmunológicas de anticuerpos antihistoplasma continuaron positivas 4 años después de tratada la infección (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La histoplasmosis del SNC se puede manifestar clínicamente como meningitis crónica, lesiones focales encefálicas o de la médula espinal, ataques cerebrovasculares y encefalitis (3). El compromiso del SNC puede ser la manifestación de una enfermedad ampliamente diseminada o una enfermedad localizada, que puede ocurrir como la manifestación inicial de histoplasmosis diseminada progresiva o como recaída en un sitio con pobre penetración de los antifúngicos (3). Frecuentemente, como en nuestro caso, el diagnóstico no se sospecha y se piensa en otras etiologías como la tuberculosa. Sólo ante la falta de respuesta clínica se considera una micosis entre las causas de lesiones focales del SNC.

El compromiso del SNC por *H. capsulatum* se cree que ocurre por vía hematológica (5). Los estudios de autopsia revelan que la histoplasmosis del SNC ocurre en el 5-10% de los casos de infección diseminada, aunque los síntomas neurológicos están ausentes en muchos casos. La meningitis es la manifestación clínica más frecuente (60% de los casos de enfermedad del SNC) y es la anomalía más frecuentemente vista en el examen histopatológico. Los síntomas y signos de meningitis son vagos e incluyen cefalea, cambios en la personalidad y déficits cognitivos. La fiebre está presente en casi todos los casos (5). Hallazgos focales como neuropatías craneales pueden verse ocasionalmente (6). Después de la meningitis las lesiones más frecuentes son las masas intraparenquimatosas (25% de los casos con enfermedad del SNC) y el embolismo cerebral debido a endocarditis por *H. capsulatum*, que se observa en el 10% de los casos de enfermedad diseminada. Es menos frecuente la mielopatía que puede ser secundaria al compromiso de las meninges espinales o a granulomas intramedulares. La cerebritis por *H. capsulatum* es una forma rara de presentación (5).

Los histoplasmosomas bien desarrollados están compuestos de regiones centrales de necrosis de caseificación usualmente rodeadas por una cápsula fibrótica. Por el contrario, la cerebritis se caracteriza por una región no organizada de infección con una pobre respuesta tisular (5).

El diagnóstico de la histoplasmosis del SNC puede ser difícil en ausencia de manifestaciones de la infección en otros órganos. Es más, el diagnóstico específico de la enfermedad puede no ser evidente cuando solo se dispone de estudios de imágenes diagnósticas. Los hallazgos de TAC y de RM son inespecíficos. La radiografía del tórax es normal en el 35-45% de los casos y en los demás puede demostrar infección actual o previa (3).

La regla de oro en el diagnóstico de la histoplasmosis del SNC es la demostración de *H. capsulatum* mediante el cultivo del LCR o a través de la visualización del hongo en la biopsia de una de las lesiones focales (7). El aislamiento de *H. capsulatum* por cultivo del LCR es difícil, aún en los casos de meningitis, y frecuentemente se requieren múltiples siembras de grandes volúmenes del LCR. *H. capsulatum* se aísla de sangre, secreciones respiratorias o médula ósea en sólo 60% de los casos.

Las técnicas de inmunodifusión (ID) en gel de agar y la fijación del complemento (FC), con el empleo de dos antígenos, son las más ampliamente utilizadas para determinar anticuerpos contra *H. capsulatum*. Pueden ser realizadas tanto en suero como en LCR. En la ID se pueden detectar anticuerpos contra dos antígenos del hongo: el H, que tiene homología con una beta glucosidasa e indica infección activa, y el antígeno M, que posee homología con una catalasa y para el cual los anticuerpos pueden permanecer durante años después de la infección, como lo fue en el caso presentado. La FC es más sensible pero menos específica para el diagnóstico, especialmente con el antígeno de levadura, con el que se pueden observar falsos positivos en pacientes con otras micosis. Sin embargo, se consideran positivos los títulos mayores a 1:16 con la histoplasmina (antígeno extraído del micelio), como lo fueron en nuestro paciente (8). La mayor limitación de las pruebas serológicas es su baja sensibilidad en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente los pacientes con SIDA, en ellos la reactividad puede ser sólo del 50%.

Las pruebas para detección del antígeno circulante, polisacáridos del hongo presentes en suero, LCR y orina son reactivas en el 90% de los pacientes con la forma diseminada de la entidad (3). Son de gran importancia por su valor diagnóstico y pronóstico pero infortunadamente no están disponibles en nuestro medio.

El tratamiento óptimo de la histoplasmosis del SNC es incierto, pero debido a las altas tasas de fracaso de la terapia inicial (cerca del 20%) y de recaída en los siguientes años (cerca del 40%), es recomendable un esquema agresivo (3).

El tratamiento de las lesiones focales del SNC se basa en recomendaciones de expertos debido a que no existen estudios controlados. La respuesta de estas lesiones a la terapia es variable. Se pueden encontrar en forma aislada (como en nuestro paciente), pueden estar asociadas con meningitis, o pueden complicar una enfermedad diseminada. La medicación recomendada para la histoplasmosis del SNC en adultos es la formulación lipídica de la anfotericina B a dosis de 5 mg/kg/día para un total de 175 mg/kg durante 4-6 semanas, seguido de itraconazol 200 mg 2 ó 3 veces al día por al menos 12 meses (9).

En países en donde no se dispone de la anfotericina liposomal, como Colombia, la terapia alternativa es la anfotericina B durante un período más largo (6 semanas). La terapia secundaria en estos casos es igual a la descrita previamente con itraconazol. Probablemente los pacientes con inmunosupresión persistente o con recaídas requerirán de itraconazol 200 mg diarios de por vida (9). Puede hacerse el seguimiento del tratamiento mediante la determinación del antígeno de *Histoplasma* (9). Aunque la meningitis por *Histoplasma* es frecuente en lactantes con enfermedad progresiva diseminada, las lesiones focales del SNC son muy raras en esta población (10). La recomendación de tratamiento para la histoplasmosis diseminada progresiva en niños, que frecuentemente cursa con meningitis, es el uso de anfotericina B 1 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas. La tasa de recaídas de la meningitis en lactantes es baja. Un esquema alternativo es anfotericina B 1 mg/kg/día por 2-4 semanas seguida de itraconazol 5-10 mg/kg/día repartidos en 2 dosis durante 3 meses. Al igual que los adultos, la terapia supresiva de por vida con itraconazol 5 mg/kg/día hasta un máximo de 200 mg diarios será necesaria en niños con inmunosupresión persistente o ante recaídas (9).

No es clara la indicación de la cirugía en el tratamiento de los histoplasmosomas del SNC. La mayoría de los pacientes, como el niño descrito en este artículo, tienen múltiples lesiones, frecuentemente localizadas en áreas elocuentes del SNC que no pueden ser abordadas fácilmente. Además, con el tratamiento antifúngico la mayoría de las lesiones desaparecen, como lo manifestado en este caso (Figura 2). En conclusión, la cirugía es innecesaria y no se recomienda en la mayoría de los casos de lesiones focales del SNC (3). Sólo estaría indicada en los casos de déficit neurológico progresivo a pesar del tratamiento antifúngico o ante la incertidumbre diagnóstica (11).

Se desconoce la tasa de mortalidad para las lesiones focales del SNC producidas por *H. capsulatum* es desconocida; sin embargo, la tasa de mortalidad para meningitis por *H. capsulatum* tratada es del 20-40%, con una tasa de recaídas mayor del 40% (6).

Este caso nos ilustró que ante la presencia de múltiples masas encefálicas o medulares en un paciente residente en área endémica debe conside-



FIGURA 1.

RESONANCIA MAGNÉTICA CONTRASTADA. LAS IMÁGENES EN EL T1 REALIZADAS 10 MESES DESPUÉS DEMUESTRAN DESAPARICIÓN DE LAS LESIONES Y DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MÉDULA ESPINAL.

rarse la histoplasmosis como uno de los diagnósticos diferenciales.

Agradecimientos: a Catalina de Bedout, de la Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín, Colombia, por la realización de algunas de las pruebas inmunológicas

Declaración de conflicto de intereses: los autores declaramos que no tenemos conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. CANO MV, HAJJEH RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 109-18.
2. CUÉLLAR-RODRÍGUEZ J, AVERY RK, LARD M, BUDEY M, GORDON SM, SHRESTHA NK, VAN DUIN D, ET AL. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large

transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 10-6.

3. **WHEAT LJ, MUSIAL CE, JENNY-AVITAL E.** Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 844-852.

4. **LEVI GC, POZZI CM, HIRSCHHEIMER SMDS, CHAHADE WH, GOMES HR, GRANATO C.** Central nervous system involvement by histoplasmosis as the unique manifestation of this disease in immunocompetent patients: presentation of two cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 859-863.

5. **ZALDUONDO FM, PROVENZALE JM, HULETTE C, GORECKI JP.** Meningitis, vasculitis, and cerebritis caused by CNS histoplasmosis; radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenology* 1996; 166: 194-196.

6. **GURGEL RK, ROEHM PC, HANSEN MR.** Disseminated histoplasmosis presenting as a unilateral cranial nerve VIII mass: a case report. *Otology & Neurotology* 2006; 27: 1014-1016.

7. **SACCENTE M, MCDONNELL RW, BADDOUR**

LM, MATHIS MJ, BRADSHAW RW. Cerebral histoplasmosis in the azole era: report of four cases and review. *South Med J* 2003; 96: 410-416.

8. **GONZÁLEZ MA, MÚNERA MI.** Histoplasma capsulatum. En: Díaz FJ, Estrada S, Franco L, Jaramillo JM, Maestre AE, Ospina S, Robledo C, et al. (Eds.) *Microbiología de las infecciones humanas. CIB* 2007; pp. 742-750.

9. **WHEAT LJ, FREIFELD AG, KLEIMAN MB, BADDLEY JW, MCKINSEY DS, LOYD JE, KAUFFMAN CA.** Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807-825.

10. **GASPARETTO EL, NETO A DE C, ALBERTON J, DAVAUS T, PIANOVSKI MAD, YAMAUCHI E, TORRES LFB.** Histoplasmosis as isolated central nervous system lesion in an immunocompetent patient. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 689-692.

11. **MANNING TC, BORN D, TREDWAY TL.** Spinal intramedullary histoplasmosis as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection: case report. *Neurosurgery* 2006; 59: 1160-1163.