

PRESENTACIÓN DE CASO

Histoplasmosis del sistema nervioso central en un paciente inmunocompetente

Natalia Osorio^{1,2}, Yúrika López², Juan Camilo Jaramillo¹

¹ Servicio de Pediatría, Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia

² Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

La histoplasmosis es una afección polifacética producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, cuyas esporas son inhaladas y llegan al pulmón, órgano primario de infección. La forma meníngea, considerada como una de las manifestaciones más graves de esta micosis, suele presentarse en individuos con alteraciones en la inmunidad celular: pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, con lupus eritematoso sistémico o con trasplante de órgano sólido, así como en lactantes, debido a su inmadurez inmunológica. La forma de presentación más usual es de resolución espontánea y se observa en individuos inmunocompetentes que se han expuesto a altas concentraciones de conidias y fragmentos miceliares del hongo. En estas personas, la afección se manifiesta por trastornos pulmonares y por la posterior diseminación a otros órganos y sistemas. Se presenta un caso de histoplasmosis del sistema nervioso central en un niño inmunocompetente.

Palabras clave: *Histoplasma*, huésped inmunocomprometido, meningitis, inmunodifusión, micosis.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2135>

Histoplasmosis of the central nervous system in an immunocompetent patient

Histoplasmosis is a multifaceted condition caused by the dimorphic fungi *Histoplasma capsulatum* whose infective spores are inhaled and reach the lungs, the primary organ of infection. The meningeal form, considered one of the most serious manifestations of this mycosis, is usually seen in individuals with impaired cellular immunity such as patients with acquired immunodeficiency syndrome, systemic lupus erythematosus or solid organ transplantation, and infants given their immunological immaturity. The most common presentation is self-limited and occurs in immunocompetent individuals who have been exposed to high concentrations of conidia and mycelia fragments of the fungi. In those people, the condition is manifested by pulmonary disorders and late dissemination to other organs and systems. We report a case of central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent child.

Key words: *Histoplasma*, immunocompromised host, meningitis, immunodiffusion mycoses.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2135>

Descripción del caso

Se trata de un paciente de 12 años, nacido en el área urbana de El Bagre, Antioquia, y residente de la misma zona, previamente sano, que ingresó al Hospital General de Medellín el 14 de septiembre de 2011 por un cuadro clínico de seis meses de evolución, consistente en episodios ocasionales de

vómito (hasta seis por día), y que, posteriormente, presentó cefalea de mayor intensidad en hemi-cráneo y ojo derechos. La madre relató haber consultado ocho veces en las dos semanas anteriores al servicio local de urgencias, donde el niño fue tratado con líquidos intravenosos, metoclopramida y analgésicos; en todas las ocasiones, fue dado de alta con diagnóstico de cefalea de tipo migraña. Tres días antes de su ingreso en el Hospital General de Medellín, la cefalea y el vómito se intensificaron y comenzaron a presentarse asociadas a vértigo, por lo que fue llevado al hospital local. En esa nueva consulta se encontró marcha atáxica, ante lo cual fue remitido al hospital de mayor nivel.

Correspondencia:

Natalia Osorio Cadavid, Departamento de Pediatría, Universidad CES, Calle 10 N° 22-04, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 384 7596
nataosoca@gmail.com

Recibido: 16/09/13; aceptado: 03/06/14

Contribución de los autores:

Natalia Osorio y Juan Camilo Jaramillo: pediatras tratantes del paciente, revisión y edición del manuscrito
Yúrika López: elaboración del manuscrito

Al ingreso en dicho hospital, el paciente presentaba signos vitales estables, nistagmo vertical y horizontal, rigidez terminal de nuca y marcha tambaleante con ampliación de la base de sustentación pero sin lateropulsión. El resto del examen físico era normal y no se encontró alteración del nivel de conciencia ni déficit neurológico aparente. En la revisión por sistemas, el paciente refería haber tenido sensación de fiebre y somnolencia desde hacía un mes, sin convulsiones ni pérdida del conocimiento.

En los antecedentes personales se registró que el paciente había sido producto del tercer embarazo, con parto por cesárea debido a la detención de la dilatación; su peso había sido de 4.000 g, pero la madre no recordaba la talla y refería un neurodesarrollo normal, ausencia de infecciones recurrentes o alergias; no había indicios de consumo de medicamentos ni de exposición a tóxicos. El paciente provenía de la zona urbana del municipio de El Bagre, donde disponía de todos los servicios públicos, no tenía mascotas y tampoco refería viajes recientes ni excursiones al área rural.

Los exámenes solicitados al ingreso dieron los siguientes resultados: tomografía computadorizada (TC) simple de cráneo: lesión en la sustancia gris periacueductal con hidrocefalia obstructiva secundaria; hemoleucograma: leucocitos, 4.500 células/mm³; neutrófilos: 58 % (2.610); linfocitos: 26 % (1.170); eosinófilos: 1 % (45); monocitos: 15 % (675); basófilos: 0 %; hemoglobina: 12,2 g/dl; hematocrito: 35,6 %; se encontró una linfopenia leve.

Se hospitalizó con diagnóstico de hidrocefalia obstructiva en estudio y se solicitó evaluación por neurocirugía y, como resultado, se le sometió a cirugía para la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal.

En el estudio del líquido cefalorraquídeo se encontró proteinorraquia de 570 mg/dl e hipoglucorraquia de 12 mg/dl, leucocitos de 21 células/μl, y 13 UI/ml de adenosina deaminasa (ADA) en cultivo positivo de líquido cefalorraquídeo. Todos los resultados de los hemocultivos y de otros estudios de líquido cefalorraquídeo, como coloración de Gram, KOH y cultivos para bacterias, fueron negativos.

En la resonancia magnética (RM) se observó compromiso multifocal supratentorial e infratentorial, tanto parenquimatoso como con reacción meníngea, esta última de predominio basal; el Servicio de Neuroradiología consideró necesario descartar infección por hongos o micobacterias y sarcoidosis, como diagnósticos diferenciales.

Con base en los resultados obtenidos, se pensó en la posibilidad de una infección del sistema nervioso central por hongos o por micobacterias, por lo que se solicitaron cultivos de líquido cefalorraquídeo para estos gérmenes, prueba de tuberculina, baciloscopias en jugo gástrico y líquido cefalorraquídeo, y radiografía de tórax. También, se solicitó serología para hongos en sangre y en líquido cefalorraquídeo y prueba ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) para detección del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Después se inició el tratamiento antituberculoso con la combinación de isoniacida, rifampicina, piranzinamida y amicacina, así como la administración de esteroides.

La prueba ELISA para HIV y la intradermorreacción con derivado proteico purificado (*Purified Protein Derivative*, PPD) de *Mycobacterium tuberculosis* fueron negativas, y la radiografía de tórax se interpretó como normal. Posteriormente, el 20 de septiembre de 2011, se informó que los resultados de las baciloscopias con tinción de auramina-rodamina en jugo gástrico y en líquido cefalorraquídeo, habían sido negativos y, el 23 del mismo mes, los exámenes en líquido cefalorraquídeo y suero revelaron serologías para hongos reactivas a la histoplasmina con banda M en la inmunodifusión en gel de agar, con títulos mayores a 1:64 en la fijación de complemento. Después de consultar con el Grupo de Micología Médica y Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) sobre la suspensión del tratamiento antituberculoso (que ya se había administrado durante 19 días), se continuó únicamente con el tratamiento antifúngico, inicialmente con anfotericina liposómica: 3,2 mg/kg del 26 de septiembre al 15 de noviembre de 2011, y, posteriormente, a partir del 15 de noviembre del 2011 y durante otros nueve meses, con itraconazol a razón de 200 mg cada ocho horas por vía oral.

Es de anotar que en las pruebas de detección de otros agentes infecciosos, tales como las de aspergilina, paracoccidina, anticuerpos heterófilos e IgM para virus de Epstein-Barr, los resultados fueron negativos; además, se repitió la ELISA para HIV, que nuevamente fue negativa.

Se estudió el estado inmunológico del paciente en cuanto a las subclases de linfocitos, con los siguientes resultados: recuento de CD4, 824 células/μl (valor normal, 400-2.100) y de CD8, 848 células/μl (valor normal, 200-1.200); la relación de CD4 y CD8 fue de 1,7 (valor normal, 0,9-3,4).

Las concentraciones de inmunoglobulinas fueron normales, con IgG de 883,4 mg/dl (valor normal, 789-2.630), IgA de 188,9 mg/dl (valor normal, 111-403) e IgM de 54,1 mg/dl (valor normal, 48-265); sólo la IgE estaba levemente elevada, con 294,8 µl/ml (valor normal, 1,3-165,3). Asimismo, al evaluar las fracciones del complemento, se encontró aumento de C3, 331,7 mg/dl, y C4 normal, de 45,9 mg/dl.

El 23 de septiembre de 2011 se obtuvo el resultado del cultivo para hongos del líquido cefalorraquídeo del 11 de agosto de 2011, el cual mostró crecimiento de *Histoplasma capsulatum*, mientras que el 15 de noviembre siguiente, el cultivo de la misma muestra para *M. tuberculosis*, así como el de jugo gástrico (recibido pocos días después), resultaron negativos.

Al momento de dar de alta al paciente, el 28 de diciembre de 2011, la última fijación del complemento con histoplasmina fue reactiva en líquido cefalorraquídeo, con 1:32, y en suero, con 1:64, con persistencia de la banda M en el precipitado. Los cultivos de control para hongos en líquido cefalorraquídeo, hechos el 12 de octubre de 2011, resultaron negativos.

Durante el tratamiento el paciente presentó hipopotasemia grave, que requirió la administración agresiva de potasio intravenoso y oral, y, posteriormente, falla renal aguda que exigió el uso de anfotericina B liposómica. Con la anfotericina B liposómica se resolvió la falla renal aguda, pero el tratamiento de la hipopotasemia no funcionó, por lo que se consideró la posibilidad de que se

estuviera presentando una nefropatía perdedora de potasio debida al uso de la anfotericina; en consecuencia, luego de 42 días de tratamiento, se inició la administración de itraconazol.

Después de dos meses de tratamiento antifúngico, y mientras se esperaban los resultados de la concentración sérica de itraconazol para darlo de alta, el paciente presentó una infección por *Staphylococcus epidermidis* resistente a vancomicina de la derivación ventrículo-peritoneal, y una peritonitis secundaria, lo que exigió el retiro de la derivación y la práctica de una laparotomía exploratoria y de drenaje. Esto prolongó su estancia hospitalaria por 21 días más, mientras recibía linezolid para controlar la infección.

Dado que el paciente residía en una zona rural lejana, y considerando los riesgos de una nueva infección de la derivación, se decidió retirarla. En el examen clínico y la TC de control a las dos semanas, no se evidenció recurrencia de la hidrocefalia. El paciente completó nueve meses de tratamiento antifúngico oral y el 7 de febrero de 2013, en el cultivo final en líquido cefalorraquídeo, no se evidenció persistencia de la infección micótica. Actualmente, el paciente se encuentra asintomático y lleva a cabo sus actividades cotidianas de manera normal.

En los cuadros 1 y 2 se muestran los resultados de antigenemia y antígenos en líquido cefalorraquídeo a lo largo de todo el tratamiento.

Los autores recibieron autorización del paciente y de su familia para la publicación de este reporte.

Cuadro 1. Paciente con histoplasmosis progresiva diseminada y compromiso del sistema nervioso central: seguimiento de los exámenes de laboratorio en muestras de líquido cefalorraquídeo

Fecha	Pruebas serológicas con histoplasmina en líquido cefalorraquídeo		Cultivos de <i>H. capsulatum</i>	Cultivos de <i>M. tuberculosis</i>	Cultivos de bacterias	Glucosa mg/dl	Proteínas mg/dl	Conteo de glóbulos	
	Inmunodifusión	Fijación del complemento						rojos células/mm ³	blancos células/mm ³
23/09/2011	Reactivo con banda M	Reactivo en dilución 1:64	Positivos	Negativos	Negativos	12	570	278	21
12/10/2011	Reactivo con banda M	Reactivo en dilución 1:64	Negativo	No se hicieron	Negativos	29	273	0	0
28/10/2011	Reactivo con banda M	Reactivo en dilución 1:32	No se hicieron	No se hicieron	No se hicieron				
04/12/2011	No se hicieron	No se hicieron	No se hicieron	No se hicieron	No se hicieron	44	163	8	1
19/12/2011	No se hicieron	No se hicieron	No se hicieron	No se hicieron	No se hicieron	49	16	850	0
23/03/2012	Reactivo con banda M débil	No reactivo	Negativos	No se hicieron	Negativos	47	34	0	1
07/02/2013	No se hicieron	No se hicieron	Negativos	No se hicieron	Negativos				

Cuadro 2. Paciente con histoplasmosis del sistema nervioso central: seguimiento de los exámenes de laboratorio en suero

Fecha	Pruebas serológicas con histoplasmina en suero		Niveles de itraconazol
	Inmunodifusión	Fijación del complemento	
23/09/2011	Reactivo con banda M	Mayores de 1: 64	
06/10/2011	Reactivo con banda M	Reactivo hasta la dilución 1:1.256	
21/10/2011	Reactivo con banda M	Reactivo hasta la dilución 1:64	
24/11/2011	Reactivo con banda M	Reactivo hasta la dilución 1:64	No detectables
27/12/2011	Reactivo con banda M	Reactivo hasta la dilución 1:64	
28/03/2012			2.634 µg/l → 2,6 µg/ml (niveles terapéuticos 1-2 µg/ml)

Revisión bibliográfica

La histoplasmosis en Colombia es una micosis endémica que se comporta como una entidad sistémica, y que se produce por la acción del hongo dimorfo térmico *H. capsulatum*, del cual se han descrito ocho especies filogenéticas o clados distintos (1), lo que revela la complejidad del género. El primer caso de histoplasmosis fue reportado por Samuel T. Darling en Panamá en 1905 (2).

Las áreas endémicas para esta infección corresponden a las zonas de clima templado, subtropical o tropical húmedo, cercanas a cursos de agua dulce (2) y en las cuales la temperatura promedio es de 19 a 22 °C, la precipitación anual, de 762 a 1.270 mm y la humedad relativa, de 67 a 87 %. Los suelos suelen contener deyecciones de pájaros, como estorninos o aves de corral, así como guano de murciélagos (3,4).

Histoplasma capsulatum es un hongo que hace parte de la clase de los ascomicetos y que, como tal, posee una fase sexuada, *Ajellomyces capsulata*. Adopta dos formas diferentes que dependen esencialmente de la temperatura: la fase miceliar (a temperatura ambiente), que produce las estructuras infecciosas (conidias), y la fase de levadura (a una temperatura de 37 °C), que se encuentra en los tejidos del hombre y de los animales infectados; estas levaduras son fagocitadas por las células del sistema retículo-endotelial. La transición de micelio a levadura es determinante para el desarrollo de la micosis y, al hacerla, el hongo requiere de hierro y calcio. El microorganismo tiene un crecimiento lento en cultivos: una a dos semanas para cepas de laboratorio y ocho a doce semanas para especímenes clínicos (2).

Al entrar en el alvéolo, el hongo es fagocitado por macrófagos y neutrófilos, lo que facilita su migración a los ganglios linfáticos; dos semanas después de este evento se desarrolla la inmunidad celular, y los macrófagos y las células dendríticas activadas por

el interferón gamma son los principales elementos de resistencia a la invasión. La marca de la reacción tisular al hongo es el desarrollo de granulomas no caseificantes donde se deposita calcio (2).

En el huésped inmunocompetente, el tamaño del inóculo es el factor determinante de las manifestaciones clínicas. Después de la exposición a un inóculo pequeño, solamente de 1 a 5 % de los individuos presenta síntomas, en tanto que después de la exposición a un inóculo masivo, entre 50 y 100 % de los individuos desarrollan la enfermedad. Casi todos los casos causados por formas graves y que resultan en la muerte (<1 %), se producen por inhalación masiva de conidias en el momento de la infección primaria o por fallas en los sistemas de defensa del huésped infectado, principalmente por alteraciones en la inmunidad celular. Es esta la razón por la cual la infección por el HIV es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de histoplasmosis diseminada (aproximadamente, en 70 % de los casos hay infección concomitante) (5). Le siguen en importancia los tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores, con dosis elevadas de esteroides por tiempo prolongado. Más recientemente se han presentado casos en que el uso de anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), que suelen administrarse para controlar enfermedades inflamatorias, ha desencadenado la reactivación de formas latentes o previamente tratadas de la micosis (6).

La histoplasmosis diseminada progresiva tiene las siguientes formas de presentación clínica, según el tiempo de evolución (7).

Histoplasmosis diseminada progresiva aguda. Los síntomas pulmonares dominan la fase inicial de la enfermedad. El inicio es abrupto (8 a 15 días), con fiebre y malestar, seguidos de pérdida de peso, tos y diarrea. En el examen físico se encuentra hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, y cerca

de 30 % de los pacientes presentan hallazgos pulmonares como, por ejemplo, crepitaciones. Hay leucopenia, anemia y trombocitopenia en más de 80 % de los niños y la mayoría presenta elevación de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas, pero sin ictericia. En la radiografía de tórax se observa neumonitis en parches con hipertrofia de ganglios hiliares y mediastinales.

Histoplasmosis progresiva diseminada subaguda. El paciente presenta síntomas por un periodo prolongado antes de requerir atención médica (1 a 3 meses). La fiebre y la pérdida de peso son comunes. En el examen físico se encuentra hepatoesplenomegalia y úlceras orofaríngeas. En los exámenes de laboratorio se evidencia anemia y leucopenia en 40 % de los casos, y trombocitopenia, usualmente leve, en 20 % de los casos. Pueden existir lesiones focalizadas en las glándulas suprarrenales, el tubo digestivo, las estructuras endovasculares y el sistema nervioso central.

Histoplasmosis diseminada progresiva crónica. Los síntomas se presentan de forma insidiosa al cabo de tres o seis meses. Se presenta fiebre, astenia y adinamia, y el 30 % de los pacientes puede presentar hepatomegalia y esplenomegalia y, en menor medida, compromiso hematológico y del sistema nervioso central.

Debe recordarse, no obstante, que cerca de 95 % de las infecciones causadas por *H. capsulatum* en individuos inmunocompetentes suelen ser asintomáticas o cursan como una enfermedad corta, de resolución espontánea, que no deja secuelas. La única manifestación residual de esta forma asintomática son las calcificaciones hiliares o mediastinales (2).

Histoplasmosis del sistema nervioso central

En algunos casos, la histoplasmosis progresiva diseminada afecta secundariamente al sistema nervioso central. Entre el 25 y el 50 % de los pacientes con histoplasmosis pueden presentar síntomas del sistema nervioso central (6,8). Como sería de esperarse, en un tercio de los enfermos con este tipo de histoplasmosis, otros órganos y sistemas, como el bazo, el hígado y las mucosas, también se ven afectados.

Esta afección particular puede presentarse de una de las siguientes formas (8-10): meningitis linfocítica crónica (la más frecuente); masas parenquimatosas en cerebro o médula espinal (histoplasmodoma); cerebritis y encefalitis difusa, o embolia cerebral.

Con relación a la consulta inicial por una posible afección cerebral, los síntomas pueden haber aparecido entre seis meses y unas pocas semanas antes de la consulta, e incluyen cefalea, alteración del estado de conciencia y déficit de los nervios craneales. Suelen presentarse convulsiones, ataxia, meningismo y otros déficits focales (9,10).

En el 80 % de los pacientes con meningitis se observa pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, con recuentos entre 10 y 100 células/ μ l con predominio de linfocitos, hipoglucorraquia y elevación de los niveles de proteínas. Las meninges basales son el área más gravemente afectada y esto explica el 20 % de los casos con hidrocefalia no obstructiva, la cual puede contribuir a la sintomatología (8).

Cuando la enfermedad adopta la forma de histoplasmodoma, hay síntomas por efecto de masa, lo que inicialmente suele confundirse con absceso o neoplasia maligna en los estudios imaginológicos. Aunque los histoplasmodomas usualmente se asocian con meningitis, también se pueden presentar de manera aislada (11).

Diagnóstico

La única forma de llegar al diagnóstico definitivo consiste en aislar el hongo a partir de fluidos corporales o tejidos. En algunos reportes se ha señalado la utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa, pero aún no está disponible fácilmente para la práctica clínica (2,11,12).

Cultivo

El diagnóstico de histoplasmosis se confirma mediante el aislamiento del hongo en cultivo, generalmente bajo la forma miceliar, la que permite observar las características macroconidias tuberculadas. La técnica óptima para recuperar *H. capsulatum* de la sangre es el método de descomposición y centrifugación (*Lysis-Centrifugation Blood Culture Method*); sin embargo, la aparición de las colonias del hongo puede tardar hasta 12 semanas (2,3,8).

Coloraciones especiales

El examen en fresco no tiene mucho valor para detectar *H. capsulatum*, dado que se trata de un hongo intracelular de poco tamaño. Las tinciones especiales, como las de Wright, Giemsa, ácido peryódico de Schiff y metenamina de plata de Gomori-Grocott, permiten detectar el microorganismo hasta en 40 % de los casos de histoplasmosis progresiva diseminada. Este hongo se debe

diferenciar morfológicamente de *Candida* spp., *Pneumocystis jirovecii* y *Leishmania* spp., entre otros (2,11,12).

Técnicas inmunológicas

De los exámenes de laboratorio, los serológicos más usados son la inmunodifusión en gel agar y la fijación del complemento, ambos con una sensibilidad de 75 a 85 %, aunque la inmunodifusión es más específica (12).

La fijación del complemento mide los anticuerpos específicos contra el hongo, utilizando antígenos obtenidos del hongo completo o su forma micelar (histoplasmina). Los títulos son detectables cuatro a seis semanas después de la primoinfección y se consideran diagnósticos a partir de 1:8; los títulos de 1:32 o más fortalecen el diagnóstico de infección activa. Igualmente, cuando se analizan muestras seriadas es importante constatar un aumento de cuatro veces en estos títulos (12).

La inmunodifusión detecta precipitinas, las cuales aparecen como bandas dirigidas contra las glucoproteínas H y M de *H. capsulatum*. La banda M se torna positiva en 25 % de las infecciones primarias hacia la cuarta semana después de la infección y, en 50 a 86 % de ellas, hacia la sexta semana. La banda H se evidencia muy infrecuentemente en los pacientes con histoplasmosis, solamente en 10 a 20 % de las infecciones agudas. El problema de este método diagnóstico es que, aunque exista infección activa, la prueba es negativa en más de 50 % de los pacientes inmunocomprometidos; además depende del tipo de afección del paciente (2,11), y sigue dando resultado positivo varios años después de la primoinfección (12).

Detección de antígenos

Consiste en detectar antígenos del tipo de los polisacáridos en muestras de fluidos corporales. Esta prueba es útil para evaluar a los pacientes inmunocomprometidos, en quienes no es eficiente la detección por métodos serológicos basados en anticuerpos. En 1986 se describió la detección del antígeno polisacárido de *H. capsulatum* por inmunoensayo enzimático (*enzyme immunoassay*, EIA) y por radioinmunoensayo (*radioimmunoassay*, RIA), y se encontró que la sensibilidad depende del fluido que se analice, siendo la orina uno de los más sensibles (12). En pacientes con meningitis, el rango de reacción positiva del antígeno es de 40 a 66 %. La detección de antígenos disminuye con el tratamiento hasta desaparecer completamente.

Pueden ocurrir reacciones cruzadas con paracoccidiodomicosis o blastomicosis (2,11).

Tratamiento

El tratamiento de la histoplasmosis en niños, según las guías del 2007 de la *Infectious Diseases Society of America* (13,14), se basa en la administración de dos antifúngicos, la anfotericina B (deoxicolato) y el itraconazol. En general, no se administra medicación fungicida a los pacientes con histoplasmosis pulmonar de menos de cuatro semanas de evolución, y solo se tratan aquellos que sigan sintomáticos por más tiempo y los que presenten formas diseminadas.

En cuanto al medicamento de elección, la anfotericina B en dosis de 1 mg/kg/día o la anfotericina liposómica en dosis de 3 a 5 mg/kg/día, están indicadas como tratamiento de inducción durante dos a cuatro semanas para las formas diseminadas que evolucionan rápidamente y en los pacientes con intolerancia a la vía oral o que estén recibiendo rifampicina, rifabutina, fenitoína, midazolam o inhibidores de la bomba de protones, los cuales disminuyen la biodisponibilidad del itraconazol. Los demás casos deben tratarse desde el comienzo con itraconazol en dos dosis de 5 a 10 mg/kg/día cada 12 horas por vía oral. Las equinocandinas no tienen actividad *in vitro* contra *H. capsulatum* y no son efectivas en modelos animales de infección.

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y del estado inmunológico del paciente; en las guías de la *Infectious Diseases Society of America* se recomienda una duración de 12 semanas en niños (12 meses si hubo neuroinfección, o hasta la desaparición de las anomalías del líquido cefalorraquídeo en adultos), aunque con itraconazol el tratamiento puede ser indefinido en quienes persista la inmunosupresión. En las guías también se recomienda medir periódicamente los antígenos en los 12 meses siguientes al tratamiento.

Cuando existe disnea grave o compresión de estructuras torácicas, se deben adicionar al tratamiento 0,5-1 mg/kg/día de metilprednisolona, durante una a dos semanas.

Discusión

En el paciente que se presenta se diagnosticó una histoplasmosis meníngea que, según diversos reportes encontrados en la literatura científica, puede cursar con síntomas leves durante varios meses antes de que se busque ayuda médica (8,15). Entre

las manifestaciones clínicas de afección del sistema nervioso central están la cefalea y la ataxia, síntomas por los cuales consultó inicialmente el paciente y fueron la razón de los estudios imaginológicos que evidenciaron realce meníngeo basilar e hidrocefalia obstructiva; por lo anterior, se requirió practicar una derivación ventrículo-peritoneal y hacer estudios de líquido cefalorraquídeo.

Los hallazgos descritos en el líquido cefalorraquídeo (proteínorraquia, hipoglucorraquia, pleocitosis leve con predominio mononuclear), así como los resultados imaginológicos y la epidemiología local, llevaron a pensar inicialmente en tuberculosis meníngea, para la cual el paciente recibió 19 días de tratamiento antituberculoso. Este se suspendió al obtenerse los resultados de los estudios serológicos y de líquido cefalorraquídeo, que sugirieron la posibilidad de meningitis crónica por *H. capsulatum*, lo que se confirmó posteriormente con los cultivos. La meningitis crónica es el compromiso más frecuente de esta enfermedad en el sistema nervioso central y, ante este resultado, se inició el tratamiento con anfotericina B.

Lo más llamativo del presente caso fue que no se pudo demostrar ningún tipo de inmunocompromiso, el paciente no había presentado infecciones recurrentes, ni tenía un fenotipo característico, no presentaba alteraciones en el crecimiento y no tomaba ningún tipo de medicamento. Además, la prueba presuntiva para HIV fue negativa en dos ocasiones, en tanto que solo en el hemoleucograma del 14 de septiembre de 2011 se evidenció una linfopenia leve, de 1.170 células/ μ l, y las subclases de linfocitos estaban todas dentro de los rangos normales. En la medición del complemento se encontró una leve elevación del C3 con C4 normal, lo cual es frecuente en enfermedades inflamatorias y refleja la estimulación del sistema inmunitario, principalmente de los neutrófilos.

Además, los niveles de inmunoglobulinas presentaron una ligera elevación de la IgE, pero las demás inmunoglobulinas estaban en los rangos normales; sin embargo, esta elevación también podría explicarse por la activación del sistema inmunitario y no estaba en rangos tan elevados como para considerarse la posibilidad de un síndrome de hiperinmunoglobulina E (16). En la literatura científica mundial existen pocos reportes de histoplasmosis del sistema nervioso central en personas inmunocompetentes, y tan solo un pequeño porcentaje de los casos corresponde a pacientes pediátricos (17-23).

Este caso ilustra el reto diagnóstico de la histoplasmosis meníngea en individuos inmunocompetentes, en quienes, usualmente, no se sospechan infecciones sistémicas por hongos. Los síntomas pueden ser muy variados y, como sucedió en este caso, suele haber un retraso de varias semanas o meses en el diagnóstico; por ello, los médicos en regiones endémicas siempre deben contemplar y sospechar la presencia de histoplasmosis como un diagnóstico diferencial en pacientes con sintomatología insidiosa del sistema nervioso central y en aquellos con hidrocefalia obstructiva cuyo origen sea difícil de establecer (17-23). Por su localización geográfica y por presentar las condiciones ambientales óptimas para el hongo (temperatura, composición del suelo, humedad, etc.), Colombia es un país donde la histoplasmosis es endémica, razón por la cual este diagnóstico debe tenerse en cuenta, y deben tomarse las muestras necesarias para intentar confirmar la infección. Para hacer el diagnóstico, en nuestro medio están disponibles las coloraciones especiales, la detección de antígenos en urea, las pruebas de anticuerpos, como la inmunodifusión en gel agar y la fijación del complemento, y el cultivo.

Aunque en nuestro país no se conoce bien la epidemiología de la infección por *H. capsulatum* por tratarse de una infección cuya notificación no es obligatoria, se están haciendo grandes esfuerzos para tenerla siempre presente como diagnóstico diferencial en pacientes con sintomatología pulmonar insidiosa o que comprometa el sistema nervioso central.

Contamos con que la encuesta sobre la epidemiología de la histoplasmosis en Colombia dé luces en este sentido y permita aumentar la cobertura de las pruebas disponibles, las que conjuntamente con una búsqueda activa de casos sospechosos, permiten el diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno para mejorar la tasa de supervivencia y el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

Agradecimientos

A los integrantes del Grupo de Micología Médica y Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), quienes llevaron a cabo todos los estudios serológicos de hongos que requirió el paciente y, muy especialmente a la doctora Ángela Restrepo, quien gentilmente nos asesoró en el tratamiento del paciente y en la revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto a la investigación, autoría y publicación de este artículo.

Financiación

No se contó con financiación para la elaboración de este reporte de caso.

Referencias

1. **Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, et al.** Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol*. 2003;12:3383-401. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-294X.2003.01995.x>
2. **Deepe GS Jr.** *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Seventh edition. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. p. 2949-2962.
3. **Kauffman CA.** Histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2009;30:217-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.02.002>
4. **Kauffman CA.** Histoplasmosis: Clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:302-12. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00027-06>
5. **Cáceres DH, Gómez BL, Restrepo A, Tobón A.** Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. *Infectio*. 2012;16:44-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70026-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70026-7)
6. **Wheat LJ, Kauffman CA.** Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:1-19.
7. **Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM.** Histoplasmosis in normal host. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:231-66.
8. **Wheat LJ, Batteiger BJ, Sathapatayavongs B.** *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: A clinical review. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:244-60.
9. **Machado LR, Nóbrega JPS, Livramento JA, Viannal LS, Spina-França A.** Histoplasmosis of the central nervous system: Clinical features in eight patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51:209-12. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1993000200010>
10. **Saccente M.** Central nervous system histoplasmosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:161-7.
11. **Kleiman MB.** Histoplasmosis. En: Feigin R, Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, editors. Feigin and Cherry textbook of pediatrics infectious diseases. 6th edition. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2009. p. 2783-2808.
12. **Muñoz CO, Cano LE, González A.** Detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infectio*. 2010;14:S145-58.
13. **Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira F, Xavier MO, Severo LC.** Histoplasmosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10:172-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.08.002>
14. **Wheat LJ, 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. <http://dx.doi.org/10.1086/521259>
15. **Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E.** Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:844-52. <http://dx.doi.org/10.1086/427880>
16. **Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al.** Hyper-IgE syndrome with recurrent infections. An autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med*. 1999;340:692-702. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199903043400904>
17. **Schestatsky P, Chedid MF, Amaral OB, Unis G, Oliveira FM, Severo LC.** Isolated central nervous system histoplasmosis in immunocompetent hosts: A series of 11 cases. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:43-8. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540500372895>
18. **Tai YF, Kullmann DM, Howard RS, Scott GM, Hirsch NP, Revesz T, et al.** Central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent patient. *J Neurol*. 2010;257:1931-3. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-010-5629-x>
19. **Carod-Artal FJ, Venturini M, Gomes E, de Mello MT.** Histoplasmosis crónica del sistema nervioso central en un paciente inmunocompetente. *Neurología*. 2008;23:263-8.
20. **Berger JR, Greenberg RN.** Isolated central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent patient: 53-month hiatus to diagnosis and treatment. *J Neurovirol*. 2010;16:472-4. <http://dx.doi.org/10.3109/13550284.2010.525600>
21. **Gasparetto EL, Carvalho Neto A, Alberton J, Davaus T, Pianovski MA, Yamauchi E, et al.** Histoplasmosis as isolated central nervous system lesion in an immunocompetent patient. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:689-92. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000400027>
22. **Threlkeld ZD, Broughton R, Khan GQ, Berger JR.** Isolated *Histoplasma capsulatum* meningoencephalitis in an immunocompetent child. *J Child Neurol*. 2012;27:532-5. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073811428780>
23. **Ranganath S, McGhie TA, Larosa S, Lehman W, Fader R.** Clinical and laboratory diagnosis of central nervous system histoplasmosis. *Am J Med*. 2012;125:e1-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.011>