

## ESTUDIO DE 40 CASOS DE HISTOPLASMOsis EN NIÑOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Sofía Mata Essayag (\*), María Teresa Colella (\*), María Eugenia Landaeta (\*),  
Arantza Roselló (\*), Claudia Hartung (\*), Liselotte Garrido (\*\*), Celina Pérez (\*),  
Carolina Olaizola (\*\*\*\*), Félix Toro (\*\*\*\*\*), Sylvia Magaldi (\*)

### RESUMEN:

**Introducción:** En niños, la histoplasmosis es la micosis profunda más frecuente en nuestro país. No es de denuncia obligatoria, por lo que existe un gran subregistro. El objetivo de este trabajo es reportar los casos de histoplasmosis diagnosticados en niños en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical (IMT), Universidad Central de Venezuela (UCV), entre julio 2004 y julio 2005, con la finalidad de dar a conocer los principales aspectos de esta entidad a la población médica, en especial a los pediatras.

**Métodos:** Se evaluaron los pacientes en edad pediátrica (0-18 años) que fueron traídos a la consulta de la Sección y las muestras biológicas que se recibieron en el lapso antes mencionado. Se realizó examen micológico y se siguió la evolución con el tratamiento.

**Resultados:** Se encontraron 40 casos de histoplasmosis con edades comprendidas entre 14 días y 16 años, 15 del género femenino y 25 del género masculino. Seis niños eran menores de 1 año, la mayoría (25 casos) provenientes del Distrito Capital. Dieciocho presentaron la forma de histoplasmosis diseminada, de los cuales 4 fallecieron. Quince presentaron la forma pulmonar aguda y 5 meningitis crónica. Seis pacientes estaban desnutridos, 4 presentaron VIH y 4 tenían tuberculosis. En 18 pacientes se desconoce comorbilidad. Nueve pacientes tenían aumento de la VSG, 7 anemia, 5 leucopenia y 2 pancitopenia. Los datos epidemiológicos fueron sugestivos de histoplasmosis en todos los casos.

**Conclusión:** Se reportan 40 casos de histoplasmosis en niños, diagnosticados en la Sección de Micología Médica del IMT-UCV. La forma clínica más frecuente fue la histoplasmosis diseminada. Ante la presencia de niños con las características descritas, debe pensarse en histoplasmosis como diagnóstico diferencial, relacionando la epidemiología, clínica, radiología y exámenes de laboratorio. Es necesario practicar el diagnóstico micológico para confirmar la presencia de esta enfermedad. *Arch Venez Pueric Pediatr* 69 (2): 53-59

**Palabras clave:** *Histoplasma capsulatum*, Histoplasmosis diseminada en niños, meningitis crónica.

### SUMMARY:

**Introduction:** Histoplasmosis is the most frequent deep-seated mycoses in children in Venezuela. The real number of cases is not known. The aim of this study is to report the cases of histoplasmosis diagnosed in children in the Medical Mycology Department, IMT-UCV, between July 2004 and July 2005.

**Methods:** Patients in pediatric age (0-18 years) brought to the Mycology Department, and biological samples received at the time of the study were assessed. Mycology diagnostic laboratory tests were performed and treatment was followed.

**Results:** 40 cases of histoplasmosis in patients under 18 years were found. Fifteen were girls and 25 boys. Age range: between 14 days and 16 years. Six children were less than 1 year old. Most of the children (25 cases) came from Distrito Capital. 18 presented as disseminated histoplasmosis, 4 of them died. Fifteen presented with the acute pulmonary form and 5 with chronic meningitis. Six patients were malnourished, 4 were HIV positive and 4 had tuberculosis. In eighteen patients co-morbidity was not known. Nine cases had increased ESR, 7 anemia, 5 low white blood cell count and 2 pancitopenia. Epidemiologic data was suggestive of histoplasmosis in all cases.

**Conclusion:** Forty cases of histoplasmosis in children were reported in the Medical Mycology Department IMT-UCV. The most frequent clinical form was disseminated histoplasmosis. Histoplasmosis should be considered in endemic areas in infants with the characteristics described in the study. *Arch Venez Pueric Pediatr* 69 (2): 53 - 59.

**Key words:** *Histoplasma capsulatum*, disseminated histoplasmosis in children, chronic meningitis.

### INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis profunda granulomatosa, considerada como la micosis respiratoria más frecuente en el mundo, producida por un hongo dimorfo, el *Histoplasma capsulatum* (1).

Esta entidad fue descubierta por Darling, en Panamá en 1905. El primer caso descrito en un ser humano vivo fue reportado en 1934 por Dood y col., en una niña de 6 meses

de edad (2). En Venezuela, se conoce desde 1949 (3). En 1953, Campins y col. comunican el primer caso en Barquisimeto. En 1955, Campins y col. aislan al hongo del suelo de una cueva en Sanare, Estado Lara (4). Posteriormente Borelli en 1957, lo aísla en los alrededores de Caracas (5). En 1958, se aísla de la Cueva del Guácharo en Monagas (6) y en 1971 en Paracotos, Estado Miranda (7).

Las zonas de mayor endemidad en Venezuela son el Distrito Capital y los estados Miranda, Zulia, Vargas, Monagas y Carabobo; sin embargo se han reportado casos en todo el territorio nacional (8,9).

El *Histoplasma capsulatum* vive en suelos con alto contenido de nitrógeno, ligeramente ácidos, tales como los que existen en cuevas habitadas por murciélagos y aves, gallineros y sus alrededores, y en regiones boscosas (1). La enfermedad se adquiere por la inhalación de microconidias y pequeños fragmentos de hifas (1). De acuerdo con algunos estudios realizados, se ha reportado que las conidias, al pe-

(\*) Sección de Micología Médica, Instituto de Medicina Tropical (IMT), UCV.

(\*\*) Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, HUC

(\*\*\*) Instituto de Anatomía Patológica, UCV

(\*\*\*\*) Cátedra de Medicina Tropical, Instituto de Medicina Tropical, UCV

(\*\*\*\*\*) Instituto de Inmunología, UCV

Correspondencia: Dra. Sofía Mata Essayag, Sección de Micología Médica, Instituto de Medicina Tropical, UCV. Telefax: 605.3635 E-Mail: somae50@hotmail.com

nestrar en los pulmones producen una alveolitis; al ser fagocitadas por macrófagos se transforman en levaduras, y se diseminan por vía hematogena o linfática a los órganos del sistema macrofágico fijo (hígado, bazo, médula ósea) (1).

Generalmente la enfermedad se autolimita, hecho que se evidencia tardíamente por la presencia de calcificaciones en pulmones y bazo. Existe susceptibilidad a la reinfección, aunque éstas son menos severas que el cuadro precedente (1). Pocas veces se hace crónica y progresiva. Esto ocurre predominantemente en personas que padecen de linfomas, transplante renal, SIDA, extremos de la vida y desnutrición (1). La clasificación clásica de la histoplasmosis reportada hasta el presente divide la enfermedad en las siguientes categorías: pulmonar asintomática (80-95% de los casos), pulmonar aguda (60%), pulmonar crónica (10%) y diseminada (10%). A este respecto Goodwing en 1980, clasificó la enfermedad diseminada en aguda, sub-aguda y crónica (10). Es importante señalar que además de las formas mencionadas también existe la forma residual: histoplasmoma, fibrosis mediastinales (<1%), entre otras (10).

En los niños la histoplasmosis es la micosis profunda más frecuente en nuestro país; se presenta en una amplia variedad de formas clínicas, entre las cuales podemos citar la diseminada aguda de curso fatal, asintomática y formas intermedias. (11,12). La forma pulmonar aguda se presenta predominantemente en los niños no lactantes; se caracteriza por parecerse a un resfriado común, con tos productiva, dolor pleurítico, disnea y adenopatías. Este cuadro clínico cede en 2 ó 3 semanas, o en la minoría de los casos, puede empeorar, produciéndose fiebre, sudoración, pérdida de peso y hemoptisis. En ambos casos es autolimitada la mayoría de las veces y solamente el 1% progresará a enfermedad crónica (1).

La forma crónica no es una condición propia del niño. Se observa principalmente en pacientes del sexo masculino, entre la tercera y cuarta década de la vida, generalmente en portadores de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (1). La histoplasmosis diseminada aguda en lactantes ocurre en un 80% en niños menores de un año. Los síntomas más resaltantes de esta entidad son: fiebre, anorexia, pérdida de peso, tos, hepatosplenomegalia, neumonía intersticial y alteraciones hematológicas tales como anemia, leucopenia y/o trombocitopenia, pudiendo progresar hasta sepsis severa. Tiene un curso agudo, comienza como una infección pulmonar, que rápidamente progresará e incluye múltiples órganos, llegando a ser una enfermedad grave, la cual puede tener una evolución fatal en 2 a 10 semanas. Cuando ocurre la muerte, ésta es debida a falla respiratoria, hemorragia digestiva, coagulación intravascular diseminada o sepsis bacteriana secundaria (1, 9-13).

En relación a la histoplasmosis diseminada sub-aguda, puede ocurrir en infantes y niños de mayor edad. Se caracteriza por lesiones locales destructivas en varios órganos,

entre los cuales la sintomatología pulmonar no es prominente y la hepatosplenomegalia es muy característica. Otros síntomas de importancia serían fiebre baja intermitente, pérdida de peso, debilidad, ulceraciones orofaríngeas e intestinales. En esta entidad son frecuentes los ataques a un solo órgano, produciéndose endocarditis, enfermedad de Addison o meningitis (1, 9-13).

El diagnóstico micológico se realiza a partir de diferentes muestras clínicas: esputo, lavado bronquial, médula ósea, tejido pulmonar y líquido cefalorraquídeo. La coloración de Giemsa permite observar levaduras intracelulares de 2 a 5 micras de diámetro, ovales o redondas, con un halo claro alrededor. Para el cultivo se utilizan los medios de Sabouraud, Mycosel y Lactritmel a temperatura ambiente, en los cuales se observan, al cabo de 3 a 6 semanas, las típicas macroconidias redondas y espinosas. Cuando el cultivo es positivo, el diagnóstico es definitivo. En histoplasmosis diseminada, el hemocultivo utilizando el método de lisis centrifugación es de gran utilidad (50-70%). La serología, mediante el uso de las técnicas de inmunodifusión doble, fijación de complemento o contrainmunoelectroforesis, son herramientas complementarias de gran ayuda en el diagnóstico de esta patología. Otro método de diagnóstico muy utilizado es el que se realiza mediante biopsia de tejido como ganglio, médula ósea, lesiones de piel y mucosas, entre otras, con coloraciones especiales para hongos, como son Grocott y PAS (14). En la actualidad, se están desarrollando técnicas de biología molecular, con la finalidad de acelerar el diagnóstico de histoplasmosis diseminada, tal es el caso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (15,16). Esta técnica ha comenzado a ser implementada en nuestro laboratorio. La histoplasmina es una reacción de hipersensibilidad cuya utilidad es limitada, ya que un resultado negativo, significa que el paciente se encuentra en estado de anergia o que no ha estado en contacto con el hongo. Esta prueba suele ser utilizada en estudios epidemiológicos y durante el seguimiento de la evolución del paciente (1).

El tratamiento consiste principalmente en el uso de Anfotericina B, siendo de elección en pacientes graves, a razón de 1 mg/kg/día. Una vez completada una dosis acumulada de 1-2 gramos, se pasa al tratamiento oral con itraconazol, a dosis de 7.2 a 10 mg/kg/día, con una duración de 3 a 12 meses, dependiendo de la evolución del paciente. Una segunda alternativa es el uso de fluconazol 3-6 mg/kg/día, con buena difusión a través de la barrera hematoencefálica, pero de escasa eficacia en la histoplasmosis (17-21).

Llama la atención el número de casos de niños que se diagnosticaron con histoplasmosis en este último año (julio 2004-julio 2005) en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical (IMT). Esto nos motivó a revisar y reportar los hallazgos más relevantes de estos casos, con el objetivo de dar a conocer los principales aspectos de esta entidad a la población médica, en especial a los

pediatras, y de este modo alertar acerca de la existencia en nuestros niños de esta enfermedad endémica en Venezuela.

## MÉTODOS

Se evaluaron 40 pacientes con edades comprendidas entre 14 días y 16 años, 15 de género femenino y 25 de género masculino, entre julio 2004 y julio 2005. El diagnóstico de histoplasmosis se estableció utilizando el interrogatorio (tomando en cuenta la epidemiología), examen físico, toma de muestras biológicas: suero, líquido cefalorraquídeo (LCR), esputo, lavado broncoalveolar, lavado gástrico, médula ósea, ganglios y biopsias de órganos. Las muestras recibidas fueron analizadas mediante coloración de Giemsa, cultivo en agar Sabouraud, Mycosel y Lactritmel y pruebas serológicas, utilizando la técnica de inmunodifusión doble. A algunas de estas muestras se les practicó doble PCR (14,15,16).

El tratamiento antifúngico indicado fue con anfotericina B (en los pacientes graves), seguido por itraconazol. En los pacientes con infección moderada se utilizó itraconazol en forma ambulatoria. Para los criterios clínicos de mejoría se consideraron la desaparición de: hepatoesplenomegalia, adenomegalias y signos radiológicos; en relación a los exámenes de laboratorio: disminución de la velocidad de sedimentación globular (VSG), normalización de alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia y trombocitopenia).

Esta información fue obtenida a través de una hoja de recolección de datos clínico-epidemiológicos, haciendo énfasis en la edad, sexo, manifestaciones clínicas, diagnóstico micológico, tratamiento y evolución. Se realizaron tablas descriptivas para el análisis estadístico.

## RESULTADOS

Se encontraron 40 casos de histoplasmosis en pacientes menores de 16 años, de los cuales 15 (37.5%) eran femeninos y 25 (62.5%) masculinos, con un rango de edad entre 14 días y 16 años (promedio 8,19 años). De estos niños, 6 eran menores de 1 año (15.0%).

En cuanto a la procedencia, 8 niños provenían de Catia (20.0%), 3 de La Guaira (7.5%), 4 de los Valles del Tuy (10.0%), 3 del Estado Guárico (7.5%), 2 de San Cristóbal (5.0%), 1 de El Limón (Edo. Aragua) (2.5%) y 17 de zonas no especificadas de Caracas (42.5%), 2 (5.0%) en los cuales no se precisó la procedencia. En todos los pacientes, los datos epidemiológicos fueron sugestivos de infección por *H. capsulatum*, entre los cuales se pueden citar: niños que limpiaban gallineros, lactantes que provenían de zonas endémicas en donde hubo derrumbes y/o remoción de tierra y niños que visitaron cuevas.

En relación a las formas clínicas encontradas en nuestros casos, 18 (45.0%) presentaron histoplasmosis diseminada, de los cuales 4 niños fallecieron; 15 (37.5%) tenían una

forma pulmonar aguda, 5 (12.5%) meningitis crónica y en 2 casos (5.0%) no se logró clasificar la forma clínica por falta de datos (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Formas clínicas encontradas**

Forma clínica	Nº	%
Histoplasmosis diseminada	18	45.0
Pulmonar aguda	15	37.5
Meningitis crónica	5	12.5
No clasificable	2	5.0
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

En este estudio se encontró que de los 19 pacientes a los cuales de les practicó radiografía de tórax, 5 (26.32%) presentaban enfermedad intersticial difusa, 3 (15.79%) imágenes tumorales, 2 (10.53%) imagen parahiliar y adenopatías mediastinales, 1 (5.26%) infiltrado trabéculonodular, 5 (26.32%) con reporte de anormalidad sin especificar y 3 (15.79%) con reporte de normalidad.

En 22 pacientes se encontraron patologías asociadas (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Enfermedades concomitantes (comorbilidad)**

Comorbilidad	Nº	%
Desnutrición	6	27.3
SIDA	4	18.2
Tuberculosis	4	18.2
Leucemia mieloide aguda	2	9.1
Fibrosis quística	2	9.1
Leucemia mieloide crónica	1	4.5
Drepanocitosis	1	4.5
Inmunodeficiencia primaria de células T	1	4.5
Cryptococcosis	1	4.5
Asma	1	4.5
Paracoccidioidomicosis	1	4.5

*Nota: algunos pacientes presentaron más de una comorbilidad.*

Los resultados de los exámenes de laboratorio y del diagnóstico micológico se tabulan en los cuadros 3 y 4 respectivamente. En relación al diagnóstico histopatológico, en 7 pacientes se realizaron biopsias, todas fueron Grocott positivo. Por último, con la utilización de la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), con la variante de la denominada Doble-PCR (Nested-PCR) experimental, se diagnosticaron 2 casos graves de histoplasmosis diseminada.

Todos los pacientes graves fueron tratados con anfoteri-

Cuadro 3. Resultados de los exámenes de laboratorio

Examen de laboratorio	Nº	%
Aumento en VSG	9	56.2
Anemia	7	43.7
Leucopenia	5	31.2
Pancitopenia	2	12.5
Elevación de aminotransferasas	1	6.2
Eosinofilia	1	6.2

VSG: velocidad de sedimentación globular

Nota: algunos pacientes presentaron más de una anormalidad de laboratorio.

Cuadro 4. Resultados del diagnóstico micológico

Método diagnóstico	Nº	%
Giemsa positivo	20	50.0
Cultivo positivo	4	10.0
Serología (IDD)	17	68.0
Grocott positivo	7	17.5
PCR positivo	2	5.0

IDD: inmunodifusión doble

Nota: algunos pacientes presentaron más de una prueba positiva.

cina B, a razón de 1 mg/Kg/día, y al obtener una dosis acumulada de aproximadamente de 800 a 1000 mg, se comenzó el tratamiento asociado con itraconazol (200 mg/día). Cuando se observó mejoría, se omitió la Anfotericina B y se mantuvo el itraconazol (200 mg/día) por espacio de 6 meses a 1 año, dependiendo de la evolución. Esto ocurrió en 8 de los pacientes evaluados, todos los cuales han mejorado hasta los momentos. A los pacientes con histoplasmosis moderada, se les administró únicamente itraconazol (200 mg/día) por espacio de 8 meses a 1 año, de acuerdo a la evolución. Esto ocurrió en 11 pacientes, los cuales se encuentran asintomáticos en la actualidad. A 2 pacientes (1 con SIDA y 1 con LMA + drepanocitosis), se les administró anfotericina B, como única droga antifúngica, por falta de disponibilidad del itraconazol. Estos pacientes mejoraron, pero en la actualidad desconocemos su condición. En el caso de los 4 pacientes fallecidos (10.0%), todos eran menores de 2 años, no recibieron tratamiento y presentaban desnutrición. En los 15 pacientes restantes (37.5%), desconocemos el tratamiento aplicado y su evolución.

En el cuadro 5 se resumen los hallazgos de las autopsias de 3 de los 4 niños fallecidos. Las levaduras de *Histoplasma capsulatum* se encontraron en las coloraciones de Grocott de

Cuadro 5. Hallazgos de autopsia: órganos en los cuales se halló *Histoplasma capsulatum*

Caso Nº	Hallazgos de autopsia
1	Ganglio cervical, lengua, pulmones y úlcera duodenal
2	Pulmón, hígado, bazo, médula ósea
3	Pulmón, pleura, hígado, bazo, leptomeninges
4	No realizada

los siguientes órganos: ganglio cervical, pulmones, pleura, hígado, bazo, médula ósea, úlcera duodenal, lengua y leptomeninges.

## DISCUSIÓN

Llama la atención que el primer caso de histoplasmosis diseminada diagnosticada en un ser humano vivo, reportado en 1934, perteneciera a una niña de 6 meses de edad que padecía de una extraña anemia acompañada de esplenomegalia, fiebre irregular y leucopenia. En el frotis de sangre se detectó gran cantidad de *Histoplasma capsulatum* en el interior de monocitos; el hongo fue aislado por W. A. de Monbreun. La pequeña murió a los tres días de su diagnóstico (2,22).

En Venezuela, la histoplasmosis es la micosis profunda generalizada más frecuente en nuestra población infantil (11,12). No es de denuncia obligatoria, por lo que existe un gran subregistro (23). En la literatura nacional se encuentran numerosos reportes en relación con histoplasmosis en niños. En la revisión realizada por Vargas Montiel (9) se citan los reportes de Urdaneta y Belford, quienes estudian 12 niñas con histoplasmosis primaria (1965), de Salfelder quien comunica 42 casos con lesiones diseminadas en niños predominando en lactantes (1970) y de Angulo y col, quienes publican 31 casos de histoplasmosis pulmonar en niños mayores de 3 años en 1985. En 1988, Yamín publica 27 casos entre 1 a 12 años en el hospital "J.M. de los Ríos", diagnosticados entre 1974-1984 (12). Recientemente Vargas Montiel y col. encontraron 32 casos en niños en la ciudad de Maracaibo, entre 1984 y 1994, provenientes tanto de la costa oriental como del sur del lago de Maracaibo (9).

En este estudio, efectuado entre julio 2004 y julio 2005 reportamos 40 casos de histoplasmosis en niños cuyas edades oscilan entre 0 y 16 años y quienes desarrollaron esta enfermedad en sus múltiples manifestaciones clínicas. Los datos epidemiológicos fueron la clave para sospechar el diagnóstico: limpieza de gallineros, visitas a cuevas del Área Metropolitana de Caracas, niños que jugaban en el lodo de zonas húmedas endémicas, viviendas cercanas a edificaciones en construcción, grandes obras públicas como la construcción del Metro de Caracas, entre otros. Un pequeño

porcentaje habitaba en zonas que sufrieron las consecuencias del deslave del año 1999 en el estado Vargas.

Un 45% de los casos estudiados presentaron la forma de histoplasmosis diseminada, entre los cuales se encontraban los 4 niños fallecidos. Esta forma afecta principalmente a niños menores de 1 año y a adultos inmunocomprometidos (1, 9, 11, 24). El curso de la afección resulta fatal en 2 a 10 semanas si no es tratada. En los 4 niños fallecidos de este reporte, el diagnóstico se realizó postmortem. Por otra parte, en 3 de estos 4 pacientes, los órganos más afectados, según los hallazgos de la necropsia, fueron ganglios, pulmón, bazo e hígado, datos similares a los reportados por Ramón-García en 1993, en autopsias realizadas en 8 casos en el Hospital Infantil de México (25).

En nuestro estudio observamos la forma pulmonar aguda en el 37,5% de los casos, la cual generalmente se presenta en niños mayores y adultos, tal como se informa en otros trabajos (9). Además, 12.50 % de nuestros casos, se presentaron con meningitis. Albornoz, en 1985, comunica 6 casos de histoplasmosis del sistema nervioso central en niños (11), y en 1987, un total de 10 casos de meningitis, la mayoría con diagnóstico inicial de tuberculosis meníngea, debido a la similitud en la bioquímica del LCR. Vargas, en el Servicio de Micología del Hospital Universitario de Maracaibo, en 1994, reportó 32 casos de niños con histoplasmosis en un período de 10 años. De éstos, el 15% tenían localización en el sistema nervioso central, datos muy similares a los reportados en este estudio. Por lo anteriormente expuesto, debemos tener en cuenta el diagnóstico de meningitis micótica en cualquier cuadro meníngeo donde se plantee el diagnóstico diferencial con tuberculosis (9,23,27).

La meningitis por *Histoplasma capsulatum* es de diagnóstico difícil, ya que la sintomatología y las características del LCR hacen pensar en la etiología tuberculosa. Por este motivo, en Venezuela el 15% de los casos de meningitis por *Histoplasma capsulatum* mueren sin diagnóstico, como es el caso de uno de nuestros niños fallecidos y hasta un 99% de meningitis no bacterianas se diagnostican como tuberculosis. La única forma de hacer el diagnóstico es sospechando la etiología micótica de esta entidad (26). El diagnóstico de la meningitis por *H. capsulatum* se realiza investigando los anticuerpos circulantes en LCR a través de pruebas serológicas, mediante la coloración de Giemsa y practicando el cultivo de la muestra (27-30). Una de las complicaciones más frecuentes en estos niños es la hidrocefalia, siendo ésta una de las formas de presentación de la enfermedad (1). Uno de nuestros niños con meningitis, de 2 años de edad, se presentó con hidrocefalia.

En relación con la comorbilidad, llama la atención que el 27.27% de nuestros pacientes tenían diagnóstico de desnutrición, 18.18% SIDA, y 18% tuberculosis. Esto podría ser un signo de que las condiciones socioeconómicas de nuestro país están contribuyendo también con el incremento de esta

enfermedad en los niños. No se descarta que los cambios climáticos recientes (inundaciones, deslave) incidan en esta casuística.

Otros reportes en la literatura latinoamericana evidencian el mismo problema. Entre ellos se encuentra la revisión realizada en México en 1993, por Ramón-García y col., en la cual se reporta que en 8 autopsias de niños entre 2 meses y 7 años con histoplasmosis diseminada, realizadas durante un período de 8 años, todos eran desnutridos; adicionalmente, dos de estos niños tenían otras causas de inmunodeficiencia (24, 25, 31).

En los pacientes a los cuales se les realizó exámenes de laboratorio, los hallazgos más relevantes fueron: aumento de la velocidad de sedimentación globular, anemia, leucopenia, y eosinofilia. Esta última se encontró en un lactante de 2 meses de edad sin evidencia de otra causa. La eosinofilia es una condición frecuente en niños con paracoccidioidomicosis y coccidioidomicosis (1), pero no en histoplasmosis. Por ello nos llamó la atención este hallazgo, el cual puede ser de utilidad para el diagnóstico de micosis profundas cuando no existe otra causa evidente para la misma. Es importante enfatizar que en niños procedentes de áreas endémicas con anormalidades hematológicas, fiebre y hepatosplenomegalia, debe considerarse el diagnóstico de histoplasmosis diseminada (24).

Por otra parte, el diagnóstico radiológico no es específico, pudiendo presentarse diferentes patrones tales como adenopatías e infiltración hilar y/o parahilar, neumonías intersticiales, masas mediastinales, lesiones nodulares, derrame pleural e histoplasmodema entre otros (23), tal como sucedió en nuestros pacientes.

En lo que respecta al diagnóstico, el examen micológico es de gran utilidad. Para ello se requiere una muestra representativa de esputo, lavado broncoalveolar, biopsia de ganglio, de lesiones en piel o mucosas, de médula ósea, lavado gástrico en el caso de lactantes, LCR y hemocultivo, con la finalidad de practicar la coloración de Giemsa, cultivo en medios específicos, diagnóstico serológico, histopatológico y en los casos muy graves, de ser necesario, el uso de biología molecular (PCR). Es importante destacar que siempre deben hacerse dos o tres de estos procedimientos, con el objetivo de aumentar la probabilidad de confirmar el diagnóstico (1,14). Todos estos procedimientos estuvieron disponibles en el presente estudio, contribuyendo a llegar al diagnóstico etiológico de la enfermedad.

En los casos de enfermedad leve a moderada, el tratamiento de elección fue el itraconazol por vía oral. Se prefiere este triazólico, a pesar de su escasa penetración en el espacio subaracnoidal, debido a su alta eficacia en la histoplasmosis diseminada. Una alternativa pudiera ser el fluconazol, con buena difusión a través de la barrera hematooencefálica, pero de escasa eficacia en esta enfermedad, con altas posibilidades de falla o recaídas (17-19). En los

casos graves, sigue siendo el estándar de oro, el uso de anfotericina B, la cual fue utilizada en nuestros pacientes en las dosis recomendadas de 1 mg/kg de peso por día; sin embargo la dosis acumulada que utilizamos fue entre 800 mg y 1 gramo, dependiendo del caso. Esto fue seguido por el uso de itraconazol, durante 6 a 12 meses, dependiendo de la evolución, en base a las manifestaciones clínicas, radiología, serología control, la disminución de la VSG y la normalización de las pruebas hematológicas. Cada vez se encuentran con mayor frecuencia reportes del uso de itraconazol, solo o acompañado con anfotericina B para el tratamiento de esta micosis (20).

En un estudio realizado por Tobon y col, en el cual trató a niños con histoplasmosis diseminada con itraconazol oral, a una dosis de 7.2 mg/kg/día, durante 6 a 12 meses, se reportan muy buenos resultados. Los pacientes de este estudio fueron tratados exitosamente con dosis más elevadas. Se recomienda la realización de otros estudios para corroborar la eficacia de este tratamiento (21).

No poseemos un estudio estadístico adecuado que demuestre el hecho de que exista en estos momentos un brote de histoplasmosis en nuestro país, hipótesis que no parece descabellada, debido a que los brotes de histoplasmosis en otras zonas del mundo que son endémicas se suceden en forma cíclica. Llama la atención que Restrepo, en 1996 (32) en Colombia, expresó que la histoplasmosis debería ser un foco de atención para las autoridades sanitarias, debido a que se han observado brotes de esta entidad, en forma regular. Además, alertó que debido a la forma de presentación de la histoplasmosis aguda primaria, la cual es similar a otras entidades clínicas frecuentes en nuestro medio, el verdadero diagnóstico se establece tardeamente. Esto aumenta la morbilidad de los pacientes, el costo de la atención médica, a la par que permite que los focos de infección existentes en cuevas, bosques, sitios de anidaje de aves y otros micronichos permanezcan sin identificar (32).

Por todo lo antes expuesto queremos destacar que para realizar un diagnóstico correcto de histoplasmosis el médico debe pensar en histoplasmosis. Para esto es de importancia vital relacionar la epidemiología, la clínica, la radiología y los exámenes de laboratorio, con el fin de referirlo precozmente a las instituciones que realizan el diagnóstico micológico. Por supuesto, no se deben descuidar otras patologías que son muy similares y frecuentes en nuestro medio, como es el caso de la tuberculosis y las enfermedades malignas.

Así mismo queremos resaltar a los médicos especialistas la idea de que en nuestro medio, las micosis profundas no son inusuales. Bajo esta premisa, se recomienda al médico pediatra estar alerta ante esta entidad, con la finalidad de que actúe a tiempo y evite de esta manera la muerte innecesaria de nuestros niños.

## REFERENCIAS

1. Rippon JW. *Histoplasmosis*. Medical Mycology. Third Edition. WB Saunders Company. 1988; pp: 381-423
2. Dodd K, Tomkis EH. A case of histoplasmosis of Darling in an infant. *Am. J. Trop. Med* 1934; 14:127-137
3. Campins H, Scharyj M. Investigación de la sensibilidad cutánea a la histoplasmina en Venezuela. *Arch. Ven. Pat. Trop. y Parasitol. Med.* 1950; 2: 75
4. Campins H, Zubillaga C, Gómez López L, Dorantes M. Estudio de una epidemia de histoplasmosis en el estado Lara, Venezuela. *Gac Med Caracas* 1955; 62:85
5. Borelli D. *Histoplasma capsulatum* aislado del suelo en el Distrito Federal. *Acta Cient Venez* 1957;8(5):118
6. Ajello L, Briceño-Maaz T, Campins H, Moore JC. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from *Steatormis caripensis* Cave in Venezuela. *Mycop et Micol Appl.* 1960; 12:199-206
7. Albornoz MB, Albornoz R. Estudio de la sensibilidad específica en residentes de un área endémica a la paracoccidioidomicosis en Venezuela. *Mycop et Micol. Appl* 1971; 45(2): 65-75
8. Cavallera E. Casuística 1984-1993 de las micosis profundas y 1986-1993 de las micosis superficiales. *Boletín informativo de las Micosis en Venezuela* 1996; 28: 13-17
9. Vargas H. Histoplasmosis. *Boletín informativo de las Micosis en Venezuela* 1997; 30: 33-36
10. Goodwing RA, Shapiro JL. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathogenic correlations. *Medicine* 1980; 59:1-31
11. Albornoz MB. Micosis profundas más frecuentes en nuestra población infantil. *Boletín informativo de las Micosis en Venezuela* 1985; 1: 8-9
12. Yamin G. Histoplasmosis en el Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". *Bol. Hosp. Niños de Caracas* 1988; 24 (1-2): 7-10
13. Wheat J. Histoplasmosis. Experience During Outbreaks in Indianapolis and Review of the Literature. *Medicine* 1997; 76 (5): 339-354
14. Wheat JL. Current Diagnosis of Histoplasmosis. *Trends Microbiol* 2003; 11:488-494
15. Bialek R, Fischer J, Feuch A, Najvar L, Dietz K, Knobloch J et al. Diagnosis and Monitoring of Murine Histoplasmosis by a Nested PCR Assay. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1506-1509
16. Rickerts V, Bialek R, Tintelnot K, Jacobi V. Rapid PCR-Based Diagnosis of Disseminated Histoplasmosis in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 821-823
17. Negroni R, Abate E, Arechavala A, Bonvehi P.

- Problemas clínicos en micología médica. Rev Iberoam Micol 2004; 21:44-46
18. Wheat LJ, Connolly P, Hadad N, Le Monte A, Brizendine E, Hafner R. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46 (1): 248-250.
  19. Kontoyiannis DP. A Clinical Perspective for the Management of Invasive Fungal Infections: Focus on IDSA Guidelines. Pharmacotherapy 2001; 21: 175S-187S.
  20. LeMonte AM, Washum KE, Smedema ML, Schnizlein-Bick C, Kohler SM, Wheat LJ. Amphotericin B combined with itraconazole or fluconazole for treatment of histoplasmosis. J Infect Dis 2000; 182 (2):545-50
  21. Tobon AM, Franco L, Espinal D, Gómez I, Arango M, Trujillo H y Restrepo A. Disseminated histoplasmosis in children: the role of itraconazole therapy. Pediatr Infect Dis J. 1996; 15(11):1002-8
  22. De Monbreun WA. The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. Am J Trop Med 1934; 14: 93-135
  23. Campins H, Laiet N, Delgado MV, Castro HM, Zerpa MP, Arias F, y col. Frecuencia y peculiaridades de micosis profundas en habitantes de Venezuela con radiología de tórax anormal. Gac. Med. Caracas 1984; (1-2-3): 77-99
  24. Odio CM, Navarrete M, Carrillo JM, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18(12):1065-8
  25. Ramón-García G, Peña-Alonso YR, Ontiveros-Nevares PG. Histoplasmosis diseminada en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 1993;50(12): 870-5
  26. Albornoz MB. Meningitis por *Histoplasma capsulatum*. Boletín informativo de las Micosis en Venezuela 1985; 3: 14-16
  27. Castro I. Histoplasmosis meníngea en un preescolar. Boletín Informativo. Las Micosis Venezuela 1991, 19: 19-20.
  28. Negroni R, Robles AM, Arechavala A. Chronic meningoencephalitis due to *Histoplasma capsulatum*. Usefulness of serodiagnostic procedures in diagnosis. Serodiagn Immunother Dis. 1995; 7: 84-89
  29. Mizrahi R, Chacón M, Lebenthal J, Sucre C, Tapia G. Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* a partir del líquido cefalo-raquídeo. Revista de la Fundación José María Vargas, 1984, 8: 211-220.
  30. Wheat LJ, Musial CE, Avital J. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. CID, 2005, 40: 844-852.
  31. Severo LC, Zardo IB, Roesch EW, Hartmann AA. Acute disseminated histoplasmosis in infancy in Brazil: report of a case and review. Rev. Iberoamer Micol 1998; 15:48-50
  32. Restrepo A. Micología Médica en Colombia. Boletín informativo de las Micosis en Venezuela Enero-Diciembre 1996; 28:6-8