

## **Neutropenia febril importada**

Diana Nuevo Silva<sup>a</sup>, Altea Martínez García<sup>a</sup>, Juan José Camarena Miñana<sup>a,b</sup>.

*a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España*

*b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España*

### **Palabras clave.**

Neutropenia febril. Inmunodepresión. Paciente trasplantado. Histoplasmosis. Hongo dimórfico.

### **Descripción del caso clínico.**

Paciente masculino de 64 años de edad natural de Cádiz, trasplantado renal de 11 meses (donante de Ecuador) en tratamiento con Tacrólimus, Everolimus y Prednisona 5 mg al día. Valorado en consultas externas de nefrología para control evolutivo del injerto. Refiere cuadro clínico de 10 días de evolución con febrícula de 37,2°C, astenia y tos seca, sin mejoría a pesar de Paracetamol cada 8 horas. Disuria ocasional cada 3-4 días desde el trasplante. Niega odinofagia, otalgia, expectoración o disnea.

A la exploración física destacaba regular estado general, hipotensión, sensación distérmica y esplenomegalia. Se solicitaron pruebas complementarias donde se evidenció pancitopenia con predominio de neutropenia y deterioro de la función renal basal (Hemoglobina 12.2 g/dL; Leucocitos 1,4 x10<sup>9</sup>/L; Neutrófilos 1.00x10<sup>9</sup>/L; Plaquetas 79 x10<sup>9</sup>/L. Creatinina: 2.37mg/dL; Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI): 28).

Ante cuadro de neutropenia febril en trasplantado renal se decidió ingreso en nefrología para continuar estudio. Durante el mismo se realizó TC torácica y abdominopélvica sin contraste que evidenció derrame pleural bilateral, edematización difusa del parénquima pulmonar, granuloma calcificado en lóbulo pulmonar inferior derecho ya conocido y esplenomegalia (Fig.1 y 2).

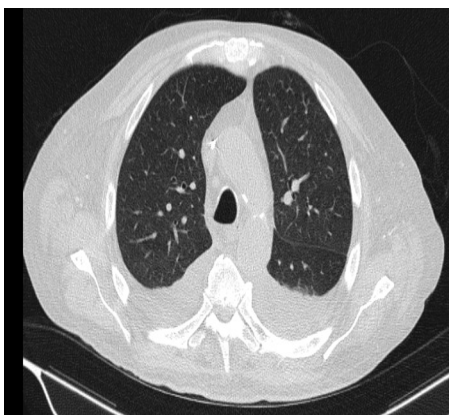


Fig. 1. TC torácica si contraste. Derrame pleural bilateral.



Fig. 2. TC abdominopélvico sin contraste. Esplenomegalia.

Se extrajeron dos tandas de hemocultivos que resultaron negativos. Se solicitó además en microbiología serología de hepatitis, VIH, criptococosis, malaria, enfermedad de Chagas, filarosis, hidatidosis, toxoplasmosis, estrongiloidosis y leptospirosis, siendo todas ellas negativas. Se procesó muestra de médula ósea para PCR de citomegalovirus, parvovirus B19, virus de Epstein Barr, virus de la hepatitis C y tuberculosis, con resultados también negativos.

Durante el ingreso el paciente presentó deterioro de la función renal y pancitopenia con predominio de trombopenia refractaria a transfusión de plaquetas.

Dado que la principal sospecha diagnóstica era de leishmaniasis visceral se inicia Anfotericina B, Filgrastim y transfusiones de concentrado de plaquetas con mala tolerancia inicial que mejora tras premedicación.

Con los datos de neutropenia febril, pancitopenia, esplenomegalia y serologías negativas se planteó diagnóstico diferencial entre leishmaniasis visceral y babesiosis por lo que se solicitó biopsia de médula ósea para tinción de Giemsa, cultivo bacteriológico y micológico y PCR de *Leishmania spp.* En la tinción se detectaron formas compatibles con hongos levaduriformes (Fig. 3), ampliando por ello la petición para PCR de *Histoplasma spp.*

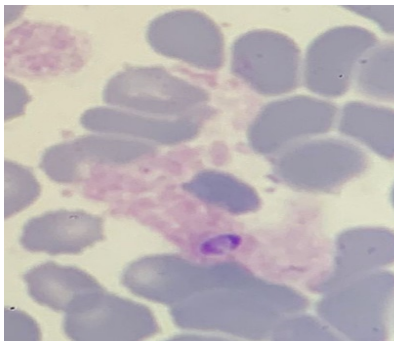


Fig. 3. Tinción de Giemsa de biopsia de médula ósea. Forma compatible con hongo levaduriforme.

Los resultados finales fueron: cultivo de médula ósea positivo para *Histoplasma capsulatum* (Fig. 4 y 5) y PCR donde se detecta ADN de *Histoplasma capsulatum*.

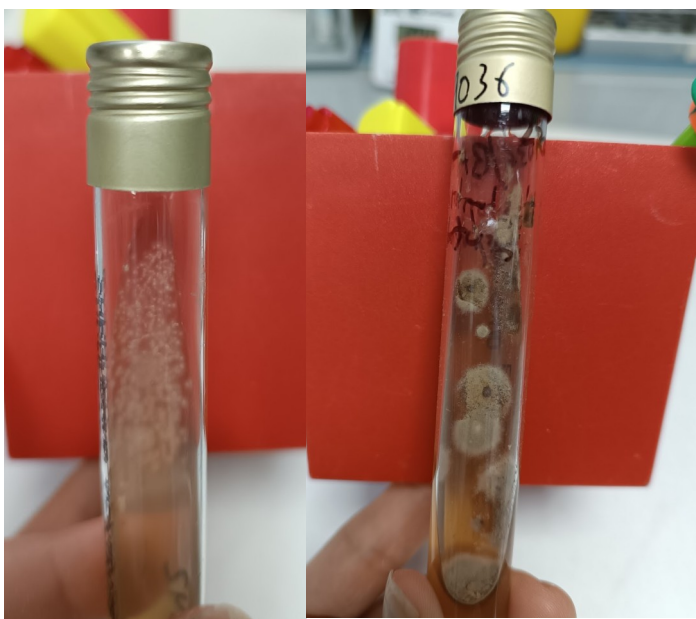


Fig 4. Cultivo en medio Sabouraud positivo para colonias compatibles con *Histoplasma capsulatum*.

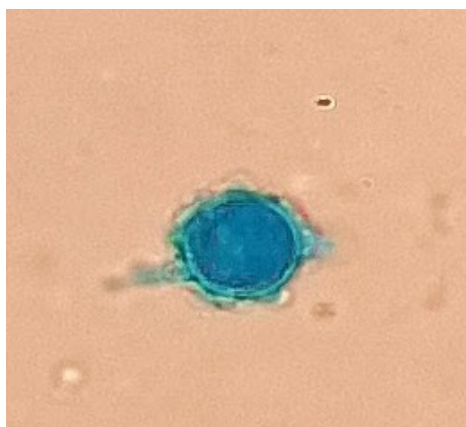


Fig. 5. Tinción de azul de lactofenol. Macroconidia de *Histoplasma capsulatum*.

Así, una vez descartada leishmaniasis y tras confirmación de histoplasmosis diseminada por cultivo y PCR se cumple anfotericina B durante 15 días, se introduce itraconazol para tratamiento crónico, se retira Everolimus y se mantiene Tacrólimus en monoterapia.

Tras tratamiento presentó franca mejoría de la función renal, iones en rango y mejoría de la pancitopenia.

Sigue en control evolutivo multidisciplinario por parte de nefrología, medicina interna, farmacia, hematología, nutrición y microbiología.

Debido a la irreversibilidad de su estado de inmunodepresión por ser trasplantado renal cumple actualmente tratamiento supresor con Itraconazol crónico y no ha sufrido nuevos episodios agudos de histoplasmosis desde su alta hospitalaria.

### Revisión del tema.

La histoplasmosis es una micosis endémica común generalmente asintomática, sin embargo en ocasiones produce enfermedad severa. Su agente causal es *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, hongo dimórfico térmico (forma filamentosa a temperatura ambiente y levadura a 37°C) y la mayoría de casos ocurren en Centro y Sudamérica. La infección se desarrolla cuando los microconidios de *H. capsulatum* se inhalan hacia los pulmones, donde se transforman en levaduras.<sup>(1,2,6)</sup>

Los neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células natural killer (NK) son atraídos en respuesta a la infección. Los macrófagos ayudan a diseminar el hongo a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos adyacentes y desde allí mediante diseminación hematogena por todo el sistema reticuloendotelial. Los hongos se limitan a los macrófagos, pero con menos frecuencia se pueden observar dentro de los espacios tisulares y en leucocitos periféricos.<sup>(3)</sup>

La inmunidad de las células T desempeña un papel predominante en la recuperación de la histoplasmosis. Una vez que se desarrolla la inmunidad celular contra *H. capsulatum*, los macrófagos se activan para eliminar el organismo. Las citoquinas, incluidas la interleucina (IL) -12 y el interferón (IFN) -gamma, activan los macrófagos para eliminar el hongo y detener la progresión de la enfermedad. La falta de activación fungicida de los macrófagos es probablemente el defecto clave en la inmunidad a *H. capsulatum* en pacientes con histoplasmosis diseminada.<sup>(3)</sup>

La histoplasmosis suele ser una enfermedad asintomática en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo en inmunocomprometidos se pueden presentar síntomas que dependen de la evolución temporal de la infección y del estado inmunológico del paciente. El diagnóstico de histoplasmosis diseminada debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo de enfermedad (p. ej., inmunosupresión o edades extremas y factores de riesgo de exposición) en combinación con manifestaciones clínicas compatibles con histoplasmosis diseminada. Los síntomas pueden variar

desde fiebre, astenia, hepatoesplenomegalia y pancitopenia hasta shock, dificultad respiratoria, insuficiencia hepática y renal, obnubilación y coagulopatía.<sup>(3,5)</sup>

Los pacientes con enfermedades subyacentes como es el caso de infección por VIH, o de aquellos que reciben terapia inmunosupresora (terapia antirrechazo de trasplantes e inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, entre otros), corren el riesgo de desarrollar formas progresivas de infección más graves y, a menudo, mortales.<sup>(3,4)</sup>

El trasplante de órganos sólidos es un factor de riesgo de histoplasmosis diseminada. La infección en receptores de trasplantes de órganos sólidos puede ocurrir como una nueva infección por inhalación de conidios o por reactivación de una enfermedad inactiva. La infección también puede transmitirse desde el donante del trasplante. Las infecciones fúngicas derivadas del donante se han identificado con mayor frecuencia entre los receptores de trasplantes de riñón, pero también se han informado en receptores de otros órganos.

El inicio de la infección puede oscilar desde inmediatamente después del trasplante de órgano sólido hasta varios años después del mismo. Sin embargo se han publicado estudios donde el 40% aproximadamente de los casos ocurren dentro de los primeros 6 meses después del trasplante, y alrededor del 30% de las infecciones ocurren tras 2 años del trasplante.<sup>(4,5)</sup>

El diagnóstico definitivo se realiza a través de la demostración microscópica o el aislamiento de *H. capsulatum* de sitios extrapulmonares. Para ayudar a realizar el diagnóstico se pueden utilizar histopatología mediante tinciones para hongos, cultivos, detección de antígenos, pruebas de anticuerpos específicos de *H. capsulatum* y PCR.<sup>(4)</sup>

El tratamiento de la histoplasmosis diseminada se realiza con Anfotericina B liposomal a 3-5mg/kg/día durante 2 semanas, seguida de Itraconazol 200mg/12h oral durante al menos 12 meses o mientras persista la inmunodepresión.<sup>(4,7)</sup>

En pacientes con inmunodepresión no corregible ha de considerarse el empleo de tratamiento supresor prolongado con Itraconazol 200mg/12-24h oral. Se recomienda la reducción de la inmunosupresión, especialmente el tratamiento con inhibidores de la calcineurina, para disminuir el riesgo de recaída.<sup>(4,7)</sup>

Es aconsejable controlar la concentración sérica de Itraconazol a partir de la primera semana de tratamiento, para asegurarse que se alcanza una concentración  $\geq 1\text{mg/L}$ . Posaconazol e Isavuconazol son al menos igual de activos que itraconazol en tratamientos prolongados.<sup>(7)</sup>

## Preguntas.

1. ¿Con qué otro hongo plantearíamos un diagnóstico diferencial en nuestro paciente?
  - a. *Aspergillus fumigatus*
  - b. *Paracoccidioides brasiliensis*
  - c. *Rhizopus oryzae*
  - d. *Candida glabrata*

Explicación: *Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo termo-dimórfico que se caracteriza por lesiones pulmonares primarias (tal como ocurre con la histoplasmosis) desde donde disemina a mucosa orofaríngea, ganglios linfáticos y piel. Su hábitat se restringe a América, siendo más común en Sudamérica, de donde provenía el donante de órgano.

2. ¿Qué síntoma de la histoplasmosis diseminada NO presentaba nuestro paciente?
  - a. Pancitopenia.
  - b. Afectación pulmonar.

- c. Lesiones cutáneas.
- d. Esplenomegalia.

Explicación: La diseminación cutánea de la histoplasmosis genera lesiones que normalmente se presentan en cara y cuello, pero puede aparecer en cualquier topografía, incluso palmas, plantas y mucosas (oral, anal y genital).

3. ¿Cuál no se considera un factor de riesgo para contraer histoplasmosis?
- a. Trasplante de órgano sólido.
  - b. Infección por VIH.
  - c. Sexo femenino.
  - d. Trabajar como espeleólogo.

Explicación: La histoplasmosis se presenta más en los hombres que en las mujeres con una relación 4:1.

4. ¿Cuál de los siguientes factores de riesgo se asocia de forma más clara con un posible caso de histoplasmosis?
- a. Exposición a ambientes húmedos y oscuros.
  - b. Contacto con animales domésticos.
  - c. Exposición a excrementos de aves y murciélagos.
  - d. Consumo de alimentos en mal estado.

Explicación: El hongo se encuentra comúnmente en suelos contaminados con excrementos de aves y murciélagos, especialmente en lugares donde hay acumulación de éstos como en cuevas. La inhalación de esporas del hongo puede llevar a la infección, especialmente en inmunodeprimidos o en personas expuestas a estos ambientes de manera regular.

5. ¿Entre las siguientes, cuál podría ser utilizada como método diagnóstico de la histoplasmosis diseminada?
- a. Detección de antígeno en sangre.
  - b. Detección de antígeno en orina.
  - c. Detección de antígeno en lavado broncoalveolar.
  - d. Todas son correctas.

Explicación: La detección de antígeno en sangre, orina, LCR o lavado broncoalveolar de pacientes infectados proporciona un diagnóstico rápido de histoplasmosis diseminada o aguda extensa.

6. ¿De las siguientes afirmaciones, cuál NO se corresponde con una limitación dentro del diagnóstico serológico frente a *H. Capsulatum*?
- a. Puede presentar reacciones cruzadas con coccidiomicosis y blastomicosis.
  - b. Permite un diagnóstico temprano.
  - c. La sensibilidad disminuye en inmunodeprimidos.
  - d. Un positivo puede deberse a una infección no actual.

Explicación: La respuesta serológica ante *H. Capsulatum* puede tardar en aparecer entre 2 y 6 semanas.

7. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor el manejo del paciente con histoplasmosis crónica que presenta síntomas respiratorios persistentes a pesar de un tratamiento inicial adecuado?
- a. Se recomienda aumentar la dosis de Itraconazol y continuar el tratamiento por un tiempo prolongado.
  - b. Se debe considerar la posibilidad de coinfección con otro patógeno y dar tratamiento

empírico con antibióticos de amplio espectro.

c. La cirugía es la primera opción de tratamiento en todos los casos de histoplasmosis crónica con síntomas persistentes.

d. **Se debe realizar una evaluación para descartar la progresión a histoplasmosis diseminada y considerar el uso de Anfotericina B si se confirma.**

Explicación: En pacientes con histoplasmosis crónica que no responden al tratamiento inicial, es crucial evaluar si hay una progresión a una forma más grave de la enfermedad, como la histoplasmosis diseminada. En tales casos, la Anfotericina B puede ser necesaria. Aumentar la dosis de Itraconazol puede no ser suficiente si hay una complicación más seria, y los antibióticos de amplio espectro no son efectivos contra la histoplasmosis. La cirugía no es la primera opción a menos que haya una indicación específica, como un absceso pulmonar.

8. ¿Qué porcentaje de histoplasmosis primarias son asintomáticas?

a. 1-2%

b. 10-20%

c. 20-50%

d. **60-95%**

Explicación: El 60-95% de las histoplasmosis primarias son asintomáticas o subclínicas y sólo se detectan por la respuesta intradérmica al antígeno histoplasmina. En estos casos radiológicamente se observan focos pulmonares de calificación.

## **Bibliografía.**

1. Larone DH, Walsh TW, Hayden RT. *Medically Important Fung: Sed.* Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2011.
2. Trujillo A. *Micología médica básica.* Ged. México: McGraw-Hill Interamericana: 2020.
3. Kauffman CA, Baddley JW, Bogorodskaya M. Pathogenesis and clinical manifestations of disseminated histoplasmosis [Internet]. UpToDate. Literature review current through: Feb 2024; topic last updated: Jan 26, 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-disseminated-histoplasmosisKauffman>
4. Baddley JW, Bogorodskaya M. Diagnosis and treatment of disseminated histoplasmosis in patients without HIV [Internet]. UpToDate. Literature review current through: Feb 2024; topic last updated: Jan 26, 2024. Available from: <https://www.uptodate.com>
5. Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, Baddley JW, Herwaldt L, Walker RC, *et al.* Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):213-24. [PubMed ID: 24589027]. [PubMed Central ID: PMC5664161]. <https://doi.org/10.1111/tid.12186>.
6. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V *et al.* Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia* 185, 843–865 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00431-2>
7. Mensa J, Soriano A. *Guía de terapéutica antimicrobiana 2024.* 2024 ed. Barcelona: Antares; 2024. ISBN: 978-84-88825-35-3.