



Histoplasmosis en un trasplantado renal

J. Ara, L. Matas*, R. Lauzurica, I. Agraz, B. Bayes, J. Bonet, A. Pérez* y R. Romero

Servei de Nefrologia. *Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal nacido en España que desarrolló una histoplasmosis diseminada aproximadamente un año y medio después del trasplante, sin haber vivido ni viajado previamente a áreas endémicas de histoplasmosis. Según la búsqueda por pubmed se trata del primer caso de esta patología en pacientes trasplantados renales sin antecedentes epidemiológicos de exposición descrito en España. El estudio de anticuerpos anti-histoplasma por fijación de complemento del donante y el receptor no permitió aclarar con seguridad el mecanismo de contagio.

Palabras clave: **Histoplasmosis. Trasplante renal. España.**

HISTOPLASMOSIS IN A RENAL TRANSPLANT PATIENT

SUMMARY

The case of a Spanish kidney transplant patient who developed disseminated histoplasmosis approximately one year and a half after transplantation without having previously visited or travelled to endemic areas of histoplasmosis is presented. To our knowledge this is the first case of this disease in a kidney transplant patient in Spain without epidemiologic antecedent. The study of anti-histoplasma antibodies by complement fixation of the donor and recipient did not safely clarify the mechanism of contagion.

Key words: **Histoplasmosis. Kidney transplantation. Spain.**

INTRODUCCIÓN

El uso de medicación inmunodepresora en los pacientes trasplantados está asociado a un incremento del riesgo de padecer infecciones y éstas representan la segunda causa de muerte en los estudios de seguimiento a largo plazo de los pacientes con trasplante renal¹. Dentro de las complicaciones infecciosas los hongos son una causa importante de morbi-mortalidad^{2,3}. La histoplas-

mosis es la enfermedad granulomatosa más frecuente del mundo y está causada por el hongo dimorfo llamado *Histoplasma capsulatum*. Las zonas endémicas de esta enfermedad se encuentran fundamentalmente en los valles del río Mississippi y en Ohio (EE.UU.) junto con Méjico, Panamá, Guatemala y Venezuela. Europa no está considerada una área endémica de histoplasmosis. La histoplasmosis clínica puede aparecer inmediatamente después de la exposición al hongo (infección primaria) o después de la reactivación de una infección latente. Su incidencia entre las personas inmunodeprimidas, incluyendo trasplantados renales, está aumentando en los últimos tiempos⁴⁻⁶. Las características clínicas de la enfermedad en estos pacientes puede ser distinta a la que se observa en sujetos inmunocompetentes⁴. Presenta-

Correspondencia: Dr. Jordi Ara
Servei de Nefrologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Carretera Canyet s/n
Badalona, Barcelona (España)
E-mail: jara@hugtip.scs.es



Fig. 1.—Úlcera por histoplasma en la lengua y suelo de la boca.

mos el primer caso descrito en España de histoplasmosis diseminada en un paciente trasplantado renal sin antecedentes epidemiológicos de exposición, iniciada aproximadamente 2 años después del trasplante, y que se manifestó clínicamente como una úlcera en la cavidad oral junto con una lesión inflamatoria en el antebrazo.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 56 años de edad alérgico a las quinolonas con antecedentes patológicos de nefropatía IgA con HTA e insuficiencia renal crónica secundarias. Inició tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis peritoneal en septiembre de 1998 y se le practicó un trasplante renal de donante cadáver en febrero de 1999 con buena evolución funcional bajo tratamiento triple con tacrolimus, micofenolato mofetil y prednisona. Como complicaciones relacionadas con el trasplante presentó múltiples infecciones urinarias que concluyeron con la realización de uretero-cistografía para corrección de una estenosis ureteral distal. En febrero del 2000 presentó una pancitopenia periférica siendo diagnosticado a partir del aspirado de médula ósea de infección medular por *Rhodotorula spp.* Después de 15 días de tratamiento con anfotericina B y de suspender el micofenolato mofetil se consiguió la remisión del cuadro clínico. A mediados del mes de julio del 2000 refiere un cuadro de mal estado general, con astenia y debilidad presentando una úlcera de gran tamaño, dolorosa y maloliente, en el suelo de la boca y en la cara ventral de la lengua con

una adenopatía inflamatoria submandibular (fig. 1). Unos días antes había notado la aparición de una lesión puntiforme en el dedo índice de la mano derecha con celulitis que se extendía a carpo y antebrazo. La exploración física del enfermo mostraba las lesiones anteriormente citadas y una hepato-esplenomegalia homogénea. La analítica practicada demostró una glucosa de 200 mg/100 ml (posteriormente inferiores a 120 mg/dl), una creatinina de 107 mmols/l, una urea de 11 mmols/l, unos iones incluidos calcio, fósforo y magnesio normales, un colesterol de 183 mg/100 ml, unos triglicéridos de 82 mg/100 ml, unas proteínas totales de 50 g/l, una albúmina de 30 g/l y un proteinograma con hipoalbuminemia. La dosificación de inmunoglobulinas demostró una disminución de IgG (406 mg/dl). La bilirrubina fue de 0,2 mg/100 ml, las GOT y GPT de 9 y 23 U/l respectivamente, la gamma-gt de 318 U/l y la fosfatasa alcalina de 130 U/l. Los niveles de tacrolimus estaban dentro de la normalidad. El hemograma mostró 3.700 leucocitos con una fórmula normal, las plaquetas fueron de 150.000 y la hemoglobina fue de 11,5 g/l con un hematocrito de 36%. El análisis de subpoblaciones linfocitarias mostró unos CD4 de 715 cél/microl. Se realizó un aspirado de médula ósea sin obtener suficiente muestra para realizar un diagnóstico. La serología luética fue negativa. Los hemocultivos practicados fueron negativos. La determinación de anticuerpos frente al VHB, VHC y HIV fueron negativos reiteradamente. El sedimento de orina fue normal y la proteinuria de 24 horas de 0,9 g/24 h. La radiografía de tórax fue normal y la ecografía abdominal mostró una hepato-esplenomegalia sin otros hallazgos patológicos. Se realizó un frotis de la lesión oral del que se aislaron diferentes bacterias por lo que inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Posteriormente se realizó una biopsia quirúrgica de la lesión oral y un punch de las lesiones del brazo. Los resultados anatómo-patológicos demostraron a nivel lingual una ulceración epitelial con tejido de granulación e inflamación aguda y crónica con granulomas a nivel de la submucosa. La tinción de Zhiel-Nielsen y el cultivo en medio de Löwenstein fueron negativos. El punch dermatológico demostró igualmente inflamación aguda y crónica con granulomas en dermis y tejido subcutáneo con necrosis de la hipodermis. Del cultivo de la lesión cutánea y de la lengua se aisló *Histoplasma capsulatum*. Se realizó un ecocardiograma que resultó normal y un TAC torácico que objetivó nódulos de aproximadamente 1 cm periféricos múltiples. La fibrobroncoscopia practi-

Tabla I. Evolución de la serología de histoplasmosis por técnica de inmunodifusión con gel de agar (ID) y fijación del complemento (CF)

	Donante		Paciente		
	ID	CF (Y)	CF (H)	CF (Y)	
Antes del trasplante	Negativo	1/2	Negativo	Negativo	1/8
Después del trasplante y antes de la infección	–	–	Negativo	Negativo	1/64
Infección	–	–	No suero disponible	No suero disponible	No suero disponible
Un año después de la infección	–	–	Negativo	Negativo	1/8

ID: técnica de inmunodifusión con gel de agar.
 CF: técnica de fijación de complemento.
 Y: forma esporulada de histoplasma.
 H: antígeno micelar de histoplasmina.

cada no encontró lesiones morfológicas y el cultivo del BAL fue positivo para *Histoplasma capsulatum*. Se inició tratamiento con anfotericina B durante 15 días con desaparición de las lesiones del antebrazo y de la lengua, clínicas y por resonancia magnética cervical. Posteriormente ha seguido tratamiento con itraconazol durante 1 año sin reaparición de la clínica. A mediados de 2004 el paciente sigue asintomático.

La donante del riñón trasplantado fue una mujer de 50 años, natural y residente en España, muerta de hemorragia cerebral. En el momento de la donación los riñones eran morfológicamente normales y se implantaron a 2 receptores. El primer de ellos (caso clínico) desarrolló una histoplasmosis y el segundo trasplantado renal así como el receptor del hígado hasta la fecha (5 años de seguimiento) no han desarrollado la enfermedad. El paciente no mantenía contacto con inmigrantes de zonas endémicas de histoplasmosis, vivía en una población cercana a Girona y tampoco había viajado a zonas endémicas.

MÉTODOS Y RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS DETALLADOS

El *Histoplasma capsulatum* fue aislado de las muestras procedentes de la cavidad oral, antebrazo y lavado broncoalveolar siendo identificado por la morfología de las colonias.

Retrospectivamente y con el fin de intentar averiguar cual la fuente de contagio de la histoplasmosis en este enfermo se realizó una determinación de

anticuerpos antihistoplasma capsulatum con suero del donante pre-implante y del receptor en distintos momentos de la evolución.

Los anticuerpos anti *Histoplasma capsulatum* se determinaron por 2 métodos:

- 1) Inmunodifusión con gel de agar (ID) usando histoplasmina como antígeno. Esta técnica es muy específica y la positividad se mantiene durante largos períodos de tiempo.
- 2) Técnica de fijación de complemento (CF) con el antígeno micelar histoplasmina (H) y con la forma esporulada del histoplasma (Y). Los títulos bajos por técnica CF con esporas como antígeno no suelen ser específicos.

Los resultados de las muestras del donante y el paciente antes del trasplante, 6 meses antes del inicio de los síntomas y un año después del diagnóstico se resumen en la tabla I.

DISCUSIÓN

El encuentro de un huésped inmunocompetente con *Histoplasma capsulatum* resulta en una infección localizada y relativamente benigna. La forma pulmonar primaria es la más común y suele cursar de forma asintomática. La radiografía de tórax demuestra habitualmente la presencia de adenopatías mediastínicas o hiliares acompañadas con infiltrados pulmonares⁷. Alrededor de un 10% de pacientes desarrollan una enfermedad progresiva y diseminada. Este hecho puede ocurrir después de una infección primaria o después de una reactiva-

ción de una infección latente. La incidencia de este tipo de infección está en aumento en poblaciones de pacientes inmunodeprimidos⁵⁻⁹. Las manifestaciones clínicas de una histoplasmosis diseminada varían desde formas muy agudas a formas indolentes. A efectos prácticos estos enfermos se clasifican en 4 categorías: histoplasmosis fulminante de los niños y enfermedades leve, moderada y fulminante de los adultos.

La enfermedad leve de los adultos es la forma más común de histoplasmosis diseminada. Su curso es lento y los síntomas principales suelen ser la fiebre intermitente, la pérdida de peso y la astenia. La lesión más característica de este tipo de afectación son las úlceras de la cavidad oral. Con menor frecuencia puede presentarse como afectación de las meninges, cerebelo, suprarrenales, válvulas cardíacas e intestino. A nivel de la exploración física frecuentemente se constatar una hepato-esplenomegalia. La anemia, la trombocitopenia y la leucopenia también son bastante frecuentes. Nosotros presentamos el caso de un paciente inmunodeprimido afecto de una forma diseminada del adulto. La forma de presentación fue la clásica salvo la presencia de la afectación cutánea en forma de nódulos que es más rara y cabe considerada como metastásica y no como la puerta de entrada de la infección. Esta localización ha sido previamente descrita en pacientes con histoplasmosis diseminada trasplantados renales¹⁰⁻¹³.

Jha y cols.¹⁰ revisaron recientemente la literatura y encontraron 44 casos de histoplasmosis en pacientes trasplantados renales. De ellos, prácticamente la totalidad residían en áreas endémicas de esta infección. El 65% de los casos la histoplasmosis de esta serie se diagnosticó después del primer año de trasplante y solo en un 15% (7/44) antes de los 6 meses (período considerado como el de máximo riesgo de infecciones oportunistas). El estudio de los factores de riesgo de contraer esta infección permitió evidenciar que la intensidad de la inmunodepresión no es un factor de riesgo importante y que en el 80% de los casos los pacientes estaban bajo tratamiento de mantenimiento con azatioprina y prednisona.

Nuestro paciente desarrolló unos meses antes de sufrir la histoplasmosis, una infección fúngica por *Rhodotorula spp* que motivó la suspensión del micofenolato mofetil y desde entonces recibía tratamiento con tacrolimus y prednisona. Recientemente se han descrito casos de histoplasmosis en pacientes tratados con tacrolimus¹⁴. El estudio de la inmunidad practicado a nuestro enfermo demostró una disminución de CD4 y una

disminución global de los niveles de inmunoglobulinas que motivaron la disminución de la dosis de tacrolimus y la administración de inmunoglobulinas iv.

La incidencia de infecciones por histoplasma capsulatum entre los pacientes trasplantados residentes en áreas endémicas de este hongo se está incrementando pero en España no se han descrito casos de histoplasmosis en trasplantados renales sin antecedentes epidemiológicos de exposición. Respecto al mecanismo de adquisición de la infección no está claro si se trata de primoinfecciones o de reactivaciones de infecciones latentes. La agregación en el tiempo de diferentes casos de esta infección coincidiendo con brotes epidémicos relacionados con movimientos de tierras sugiere que la primoinfección es un mecanismo de adquisición importante^{5,9}. Epidemiológicamente el paciente que presentamos había nacido en Cataluña y no había viajado fuera del estado ni había entrado en contacto con grupos de inmigrantes de zonas endémicas de la enfermedad. La histoplasmosis es una enfermedad rara en Europa y en España no se conocen regiones endémicas. La gran mayoría de casos diagnosticados en nuestro continente corresponden a pacientes que previamente han viajado a áreas endémicas de esta infección y sólo excepcionalmente se han descrito en España, Italia y Francia casos en los cuales no se constata el antecedente epidemiológico y aparente han contraído la infección en Europa¹⁵. Respecto a la población de pacientes trasplantados se han descrito casos de histoplasmosis transmitida a través del injerto¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁷. Limaye y cols.¹⁴ reportaron 2 casos de pacientes trasplantados renales con anticuerpos anti-histoplasma pre-trasplante negativos que desarrollaron una histoplasmosis al entre 8 y 9 meses post-trasplante. El análisis retrospectivo del suero del donante permitió confirmar que la transmisión del hongo se produjo vía órgano trasplantado.

Para intentar aclarar el mecanismo de adquisición de la histoplasmosis en nuestro caso hemos procedido a la determinación serológica de anticuerpos anti *H. capsulatum* del donante y el receptor en diferentes momentos del seguimiento. La determinación de anticuerpos por ID se considera muy específica mientras que la detección por CFY es un método más sensible pero menos específico, especialmente cuando los pacientes tienen títulos bajos de anticuerpos (> 1:16). Títulos superiores a 1/16 se consideran siempre positivos y algunos autores postulan utilizar como punto de corte títulos superiores o iguales a 1:8^{5,14}. En nuestro caso hemos detectado títulos

muy bajos en el donante que se pueden considerar como residuales o como una reacción cruzada con otros anticuerpos (1:2). El título de anticuerpos del receptor en el momento del trasplante era de 1:8. La determinación de anticuerpos 6 meses antes del momento del diagnóstico demuestra un incremento significativo de los títulos por YCF (x4) si bien seguían siendo negativos por MCF y por la ID. El suero del ingreso hospitalario que motivó el diagnóstico de la histoplasmosis no se pudo testar por estar hemolizado. Finalmente al cabo de aproximadamente un año y bajo tratamiento con itraconazol los títulos de anticuerpos han retornado al nivel basal pre-trasplante. Con todos estos datos no podemos establecer con seguridad el mecanismo de transmisión de la histoplasmosis en este paciente. No podemos excluir totalmente que la transmisión sea vía órgano trasplantado pero los títulos del donante eran muy bajos, el donante no procedía de un área endémica y los otros dos receptores no han desarrollado la enfermedad después de 2,5 años de seguimiento. El hecho de que el paciente tuviese un título de anticuerpos pre-trasplante de 1:8 con ID negativa no nos permite afirmar con seguridad que el donante hubiese estado en contacto con el hongo previamente al trasplante. La falta de antecedentes epidemiológicos tampoco nos lo permite suponer. Además, la mayoría de casos de infección diseminada como la que presentó nuestro paciente se relacionan con infecciones exógenas o reinfecciones más que con reactivaciones de una infección latente, sobretudo si se presentan condiciones de inmunodepresión paralelas¹⁸. Finalmente, aunque excepcional podría tratarse de una histoplasmosis diseminada autóctona. Recientemente en España (Andalucía) ya se ha descrito un caso de histoplasmosis aparentemente autóctona (falta de antecedentes epidemiológicos) en una paciente inmunodeprimida tratada con azatioprina y corticoides¹⁵.

En resumen presentamos el primer caso diagnosticado en España de histoplasmosis diseminada en un trasplante renal sin antecedentes epidemiológicos de exposición que evolucionó favorablemente bajo tratamiento con itraconazol. Creemos importante dar a conocer este caso con la finalidad de familiarizarse con una enfermedad excepcional en nuestro medio cuyo curso clínico depende de la prontitud con la que se llega al diagnóstico y se inicie el tratamiento, y de la cual podemos tener en un futuro más casos dado el aumento de población nacida en áreas endémicas que vive y trabaja en nuestro país.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento al Dr. Mark Lindsley del laboratorio de diagnóstico inmunológico del «Center for Disease Control and Prevention» (U.S.A.) por la realización de los tests serológicos del enfermo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sweny P, Burrough AK: Infections in solid renal transplantation. *Current Opinion of Infection Disease* 7: 436-443, 1994.
2. Paya CV: Fungal infections in solid organ transplantation. *Clinical Infection Disease* 16: 677-687, 1993.
3. Rubin RH: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney International* 44: 221-236, 1993.
4. Rippon JW: Histoplasmosis (histoplasma capsulati). En: Rippon JW: Medical micology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 3th edition. Saunders and Co. Philadelphia, Chapter 15 pp 381-423, 1988.
5. Wheat LJ, Smith EJ, Sathapatayavongs B y cols.: Histoplasmosis in renal allograft recipients: two large urban outbreaks. *Archives of Internal Medicine* 143: 703-707, 1983.
6. Davies SF, Sarosi GA, Peterson PK y cols.: Disseminated histoplasmosis in renal transplant recipients. *American Journal of Surgery* 137: 686-691, 1979.
7. Bordsky AL, Gregg MB, Kaufman L, Mallisson GF: Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *American Journal of Medicine* 54: 333-342, 1973.
8. Kauffman CA, Israel KS, Smith JW, White AC, Schwarz J, Brooks DG: Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *American Journal of Medicine* 64: 923-932, 1978.
9. Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French MLV, Bisessecker JL: A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Annals of Internal Medicine* 94: 331-337, 1981.
10. Jha V, Sree Krishna V, varma N, Varma S, Chakrabarti A, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Sakhuja V: Disseminated histoplasmosis 19 years after renal transplantation. *Clinical Nephrology* 51: 373-378, 1999.
11. Daman LA, Hashimoto K, kaplan RJ, Trent WG: Disseminated histoplasmosis in an immunosuppressed patient. *South Medical Journal* 70: 355-356, 1977.
12. Davies SF, Sarosi GA, Peterson PK, Khan M, Howard RJ, Simmons RL, Najarian JS: Disseminated histoplasmosis in renal transplant patients. *American Journal of Surgery* 137: 686-691, 1979.
13. King RW, Kraikitanpanith S, Linderman RD: Subcutaneous nodules caused by histoplasma capsulatum. *Annals of Internal Medicine* 86: 586-587, 1977.
14. Limaye AP Connolly PA, Sagar M, Fritsche TR, Cookson B, Wheat J, Stamm W: Transmission of histoplasma capsulatum by organ transplantation. *New England Journal of Medicine* 343: 1163-1166, 2000.
15. Poveda F, García-Alegria J, Nieves MA, Villar E, Montiel N, Del Arco A: Disseminated histoplasmosis successfully treated with liposomal amphotericin B following azathioprine therapy in a patient from a nonendemic area. *European Journal of Microbiology and Infection Disease* 17: 357-359. 1998.

16. Watanabe M, Hotchi M, Nagasaki M: Autopsy case of disseminated histoplasmosis probably due to infection from a renal allograft. *Acta Pathologica Japonese* 38: 769-780, 1998.
17. Wong SY, Allen DM: Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: case report. *Clinical Infection Disease* 14: 232-234, 1992.
18. Wheat LJ: Diagnosis and management of histoplasmosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infection Disease* 8: 480-489, 1989.