

HISTOPLASMOMA PULMONAR EN PACIENTES CON TUMOR DE WILMS. REVISIÓN DE TRES CASOS

AUGUSTO PEREIRA, MARÍA C GÓMEZ, YASMÍN MILLÁN M, CARGINA ROMERO G, GUILLERMO BRICEÑO, BELKIS MONSALVE

HOSPITAL DE NIÑOS DR. "JOSÉ MANUEL DE LOS RÍOS" SERVICIO DE ONCOLOGÍA. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El histoplasmosis es una forma de infección primaria pulmonar cicatrizada, nodular, ubicado en porciones periféricas del pulmón. Aparece como una lesión solitaria, bien circunscrita, cercana a 3 cm de diámetro, la cual puede incluso presentar cavitación y deberán diferenciarse de lesiones de tipo metastásico. Puede manifestarse como adenomegalias hiliares, mediastinales o intraparenquimatosas que a menudo se calcifican, pudiendo en ocasiones, ser manifestación única de la enfermedad. La terapia de supresión con itraconazol (5,0 mg/kg/día, hasta 200 mg/día) puede ser necesaria en pacientes inmunodeprimidos. **CASOS CLÍNICOS:** Se describen tres casos clínicos de pacientes femeninas de 7 a 15 años de edad, con diagnóstico de tumor de Wilms, quienes presentan en tomografías control, imágenes sugestivas de infiltración secundaria vs., histoplasmosis, las mismas se encontraban en control anual posterior a respuesta completa al tratamiento, se solicitan estudios de revaloración incluyendo TAC de tórax reportando en los 3 casos imagen nodular única sugestiva de infiltración secundaria, ameritando intervención quirúrgica donde se realiza extracción de muestra para biopsia, reportando en todos los casos la presencia de *Histoplasma* sp, por lo que se asocia diagnóstico de histoplasmosis y reciben tratamiento con Itraconazol de 6 a 12 meses lográndose serologías negativas para hongos y TAC de tórax control sin alteraciones, siendo satisfactorio el manejo. **CONCLUSIÓN:** La importancia de realizar diagnóstico diferencial de la patología pulmonar en pacientes con diagnóstico oncológico previo, tomando en cuenta la edad del paciente.

PALABRAS CLAVE: Histoplasmosis, histoplasmosis, oncológica pediátrica, tumor de Wilm's

Recibido: 30/01/2017 Revisado: 23/03/2017

Aceptado para publicación: 30/05/2017

Correspondencia: Dra. Cargina Romero González
Av. Vollmer, Hospital Dr. "J.M. De Los Ríos", San

SUMMARY

OBJECTIVES: The histoplasmosis is endemic in the central of United States and other parts of the world with warm, moist soil and large populations of bird's migrators'. The histoplasmosis is a form of scarred, nodular primary pulmonary infection located in peripheral portions of the lung. Appears as a well circumscribed, close to 3 cm in diameter, solitary lesion which may even present cavitation and must be differentiated metastatic lesions type. It may manifest as hilar lymphadenopathy intraparenchymal, or mediastinal often calcify and can sometimes be only manifestation of disease.9 suppressive therapy with itraconazole (5.0 mg / kg / day to 200 mg / day) can be necessary in patients immunosuppressed. **CLINICAL CASES:** Three clinical cases of female patients 7 to 15 years old, diagnosed with Wilms tumor who presented in tomograms control images suggestive of secondary infiltration vs histoplasmosis, are described them were in control annual after complete response to treatment, studies reappraisal including chest CT scan reported in 3 cases only suggestive of secondary infiltration nodular image, meriting surgery where being performed extraction biopsy sample, reporting in all cases the presence of requested *Histoplasma* sp, making diagnosis histoplasmosis associated itraconazole and treated with 6 to 12 months were seronegative for achieving fungi and chest CT control without alterations, satisfactory handling. **CONCLUSION:** The importance of differential diagnostic of pulmonary pathology in patients with previous oncological diagnostic in the pediatric age of patients.

KEYWORDS: Histoplasmosis, histoplasmosis, pediatric oncology, Wilms's tumor.

Bernardino Caracas. 0426-3374589. E- mail: cargir@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una infección micótica causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. El hongo crece y desarrolla saprofiticamente micelios con macronidias y microconidias. La forma parasitaria se caracteriza por la producción de levaduras de 2 mc-4 mc de diámetro. La histoplasmosis es endémica en el centro de EE.UU y en otras partes del mundo con el suelo húmedo y cálido y grandes poblaciones de aves migratorias ⁽¹⁾. Otras regiones endémicas de histoplasmosis se encuentran en América Central y del Sur, en el Caribe, en África y en Asia. Sin embargo, se cree que micro-focos pueden ocurrir en cualquier parte del mundo donde las condiciones del suelo son apropiadas para apoyar el crecimiento de *H. capsulatum* ⁽²⁾. Histoplasmosis pulmonar crónica ocurre con mayor frecuencia en adultos con enfermedad pulmonar subyacente (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y representa el 10 % de los casos sintomáticos. La histoplasmosis pulmonar es rara en niños ^(1,2). La extensión de la enfermedad se determina mediante el inóculo de los conidios inhalado en los pulmones y la respuesta inmune del huésped. Una vez que los microconidios o fragmentos de *H. capsulatum* se inhalan, se someten a la transición a una fase de levadura en la parte baja tracto respiratorio. La capacidad del organismo para causar síntomas depende del estado inmune del huésped y del tamaño de la inóculo inhalado, la inmunidad de células T desempeña un papel importante en este proceso ⁽³⁾. La infección humana se produce cuando se inhalan las esporas en el aire de *H. capsulatum*. Los elementos infecciosos (microconidios) entran en las vías respiratorias (punto de entrada) y, al llegar a los alvéolos, son fagocitados, multiplicándose, en forma parasitaria, en el interior de los macrófagos

alveolares que resulta en neumonitis focal o neumonitis debido a la inoculación. A través de los ganglios linfáticos, los hongos alcanzan el ganglio satélite regional, llevando a la formación del complejo pulmonar bipolar, similar al complejo Ghon de tuberculosis. El hongo puede difundir luego, a través de la sangre, a cualquier órgano o sistema. Este tipo de infección primaria, por lo general se presenta en individuos inmunocompetentes. En huéspedes inmunodeprimidos, la infección primaria y reinfecciones pueden asumir carácter progresivo de gravedad variable. La curación ocurre frecuentemente con la calcificación o formación de una cápsula fibrosa alrededor del foco inflamatorio ⁽⁴⁾. El histoplasmodoma es una forma de infección primaria pulmonar cicatrizada, de aspecto nodular, ubicado en porciones periféricas del pulmón. A pesar de que la lesión que no tiene levaduras activas, aumenta de tamaño con el tiempo lo que hace pensar en patología tumoral por lo cual es frecuente su resección quirúrgica; puede presentarse como nódulo solitario o múltiple. Los casos en niños son raros ⁽⁵⁾. El diagnóstico de histoplasmosis es problemático debido al pequeño tamaño de la levadura que se pierde con frecuencia sin un cuidadoso examen. El examen citológico del lavado bronco-alveolar fluido o esputo generalmente no muestra las diminutas levaduras de *H. capsulatum*. El aislamiento de *H. capsulatum* es el método más contundente para el diagnóstico ⁽⁶⁾. El examen directo muestra células de levadura ovalada de 2 mm-4 mm de diámetro, sugestivo de *H. capsulatum*, puede verse por tinción de hongos a través de biopsia en muestras de tejidos pulmonar, mediastino o extra pulmonar. Con menos frecuencia, los organismos pueden ser observados por tinción para hongos en esputo, fluidos corporales estériles o frotis de sangre periférica ⁽⁷⁾. Las pruebas serológicas son positivas en el 90 % de los pacientes sintomáticos. La prueba es

positiva después de 4-6 semanas y los picos a los 2-3 meses, después de la infección ⁽³⁾. No se requiere ningún tratamiento para las personas que son asintomáticas. En pacientes con síntomas prolongados (> 4 semanas) o aquellos con afectación pulmonar, se debe iniciar un tratamiento con itraconazol durante 6-12 semanas. La respuesta al tratamiento debe ser monitoreada a través de imágenes del tórax. Los pacientes deben ser monitorizados durante varios años después del tratamiento vigilando posible recaída. Los pacientes con infección severa deben ser tratados con anfotericina B durante 1-2 semanas; una vez que el paciente está estable, la anfotericina B puede ser cambiado al itraconazol y debe continuarse durante 1 año. Los pacientes con síntomas de dificultad respiratoria aguda pueden requerir metilprednisolona durante 1-2 semanas ⁽⁸⁾. Los agentes antifúngicos que han demostrado ser eficaces y son recomendados para el tratamiento de la histoplasmosis incluyen anfotericina B, anfotericina B liposomal, complejo lipídico de anfotericina B, e itraconazol. En los niños, el curso de un mes de anfotericina B, por lo general, es curativa. Las indicaciones del tratamiento y regímenes son similares a los de adultos, excepto anfotericina B desoxicolato (1,0 mg / kg al día) es por lo general, bien tolerado, y se prefiere a la preparaciones lípidos. El tratamiento antifúngico se ha recomendado en pacientes cuyos síntomas no mejoran dentro de 1 mes. La terapia prolongada puede ser necesaria para los pacientes con enfermedad grave, inmunosupresión, o síndromes de inmunodeficiencia primaria. La terapia de supresión con itraconazol (5,0 mg / kg al día, hasta 200 mg al día) puede ser necesaria en pacientes inmunodeprimidos si la inmunosupresión no se pueden revertir y en pacientes que experimentan recaídas a pesar de tener la terapia apropiada. Niveles sanguíneos de itraconazol pueden obtenerse para asegurar adecuada exposición al fármaco, los niveles de

antígeno no debería ser monitoreados durante el tratamiento sino hasta 12 meses después de la terapia se determinan para controlar la recaída ⁽³⁾.

Se describen 3 casos clínicos de pacientes con tumor de Wilm's, quienes presentan en tomografías control, imágenes sugestivas de histoplasmosis.

CASO 1

Escolar femenina de 7 años de edad, con diagnóstico de tumor de Wilm's en riñón derecho estadio III, nefrectomizada, quien cumplió protocolo de quimioterapia AREN 0321, evidenciándose en estudios de revaloración respuesta completa, permaneciendo en control en el que se realiza TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis la cual reporta nódulo no calcificado en lóbulo medio de 15,1 mm, sugestivo de infiltración secundaria, por lo que es llevada a acto quirúrgico donde realizan toracotomía lateral derecha más biopsia en cuña de nódulo pulmonar solitario en segmento lateral de lóbulo medio, Se realiza biopsia de dicho nódulo la cual reporta levaduras de hongos intra-citoplasmáticas correspondientes a *Histoplasma sp*, llevando al diagnóstico de histoplasmosis. Por lo que recibe tratamiento con itraconazol por 6 meses posterior a los cuales presenta serologías negativas para histoplasma y TAC de tórax sin alteraciones.

CASO 2

Paciente femenina de 7 años de edad con diagnóstico de tumor de Wilm's estadio III, extra renal, quien cumplió protocolo de quimioterapia AREN 0532, evidenciándose en estudios de revaloración respuesta completa, permaneciendo en control en el cual se realiza TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis reportando imagen nodular de 5,6 mm en segmento póstero-basal derecho de localización subpleural, se indica y se lleva a cabo toracotomía póstero-lateral derecha más resección de nódulo pulmonar de lóbulo inferior derecho, se realiza biopsia de dicha lesión

la cual mediante tinción para hongos mostraron escasas gemas micóticas pequeñas compatibles con histoplasmosis, inmunohistoquímica reportó hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos compatibles con histoplasmosis pulmonar, para lo cual recibió itraconazol por 12 meses, posteriormente se realiza TAC de tórax sin evidencia de imágenes sugestivas de histoplasmosis.

CASO 3

Escolar femenina de 15 años de edad, con diagnóstico de tumor de Wilm's en riñón derecho estadio IV, nefrectomizada, quien cumplió protocolo de quimioterapia NWTS V, evidenciándose en estudios de revaloración respuesta completa, permaneciendo en control en el que se realiza TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis la cual reporta imagen nodular de bordes irregulares de 1 cm de diámetro localizado en lóbulo anterior basal derecho por lo que es llevada a acto quirúrgico donde realizan toracotomía lateral derecha más biopsia en cuña de nódulo pulmonar solitario en segmento lateral de lóbulo medio. Se realiza biopsia de dicho nódulo la cual reporta levaduras de hongos intracitoplasmáticas correspondientes a *Histoplasma sp.*, llevando al diagnóstico de histoplasmosis. Por lo que recibe tratamiento con itraconazol por 12 meses posterior a los cuales presenta serologías negativas para histoplasmosis, cultivo de esputo negativo para hongos y TAC de tórax sin alteraciones.

DISCUSIÓN

La histoplasmosis es endémica áreas con suelo húmedo y cálido y grandes poblaciones de aves migratorias. Estas regiones endémicas de histoplasmosis se encuentran en América Central y del Sur, en el Caribe^(1,2), encontrándose Venezuela ubicada dentro de dicha zona y con

características climáticas aptas para el desarrollo del histoplasma, pudiendo en el caso de estos pacientes, representar micro-focos urbanos o suburbanos que aunque pocos frecuentes también son importantes. En huéspedes inmunodeprimidos, la infección primaria y reinfecciones pueden asumir carácter progresivo de gravedad variable⁽⁴⁾ lo cual no fue lo evidenciado en los casos descritos probablemente debido a no presentar enfermedad activa ni tratamiento inmunosupresor al momento de la infección. El histoplasmosis es una forma de infección primaria pulmonar cicatrizada, de aspecto nodular, ubicado en porciones periféricas del pulmón. A pesar de que la lesión que no tiene levaduras activas, aumenta de tamaño con el tiempo lo que hace pensar en patología tumoral por lo cual es frecuente su resección quirúrgica; puede presentarse como nódulo solitario o múltiple⁽⁵⁾. En los casos descritos la forma de presentación fue de una lesión única de característica nodular, la cual fue interpretada topográficamente con posible lesión metastásica por lo que se toracotomía abierta para toma de muestra para biopsia, siendo este el mejor método para el aislamiento del histoplasma y con ello el establecimiento del diagnóstico. Las pruebas serológicas son positivas en el 90 % de los pacientes sintomáticos⁽³⁾. A pesar de que estos pacientes no presentaban clínica respiratoria al momento del diagnóstico, ante la sospecha se les realizó pruebas serológicas resultando positivas pudiendo encontrarse entre 1 a 3 meses posterior a infección; se describe que dicha prueba es positiva después de 4-6 semanas y los picos a los 2-3 meses, después de la infección⁽³⁾. En cuanto al sexo los tres casos expuestos fueron de pacientes femeninos, aunque no se ha descrito ninguna predilección por género en niños ni diferencias clínicas evidenciadas en adultos.

La terapia antifúngica fue iniciada en estos pacientes a pesar de permanecer asintomáticos debido a ser pacientes pediátricos con patología

de base y tratamiento previo inmunosupresor, como se ha recomendado en pacientes con enfermedad grave, inmunosupresión, o síndromes de inmunodeficiencia primaria, siendo sugerida terapia de supresión con itraconazol (5,0 mg/kg al día, hasta 200 mg al día) ⁽³⁾. Los niveles de antígeno no fueron monitoreados durante el tratamiento sino hasta 12 meses después de la terapia resultando negativos al final del tratamiento. Es necesario realizar controles de estas serologías para vigilar posibles recaídas. Con lo anteriormente expuesto se pone de manifiesto la importancia de realizar diagnóstico diferencial de la patología pulmonar en pacientes con diagnóstico oncológico previo, tomando en cuenta la edad del paciente, características clínicas y patología de base, realizando un adecuado seguimiento de pacientes en respuesta completa con o sin síntomas y una vez documentado imaginológicamente lesiones sospechosas, cumplir con el estudio completo y adecuado de las mismas para de esta manera brindar un tratamiento específico y correcto, seguimiento adecuado y así lograr un resultado satisfactorio en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Lo MM, Mo JQ, Dixon BP, Czech KA. Disseminated histoplasmosis associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(3):687-691.
2. Hagood JS, Steele RW. Pediatric Histoplasmosis. Disponible en: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/1002185-overview>.
3. Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira Fde M, Xavier MO, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Pediatr Respir Rev.* 2009;10:172-177.
4. Aidé MA. Chapter 4--histoplasmosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(11):1145-1151.
5. Madero OD, Ojeda P, Garcia J. Histoplasmosis pulmonar en niños. Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia. Disponible en: URL: <http://www.neumologia-pediatria.cl/PDF/201272/congreso-neumo-2012.pdf>.
6. Kauffman CA. Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):115-32.
7. Kleiman MB, Histoplasma capsulatum (Histoplasmosis) En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3ª edición. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2008.
8. Hagood JS. Pediatric Histoplasmosis treatment & management. Disponible en: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1002185-treatment>.
9. Briones N, Saldivar D. Imaginología del aparato respiratorio. 3ª edición. México: Editorial el manual moderno; 2011.