

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

**"HISTOPLASMOSIS ESPLÉNICA MANIFESTADA
COMO FIEBRE DE ORIGEN OSCURO"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:
ROBERTO KURI EXSOME

ASESOR:
DR. JOSÉ MALAGÓN RANGEL



MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DOCTOR
ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI





DOCTOR
JOSÉ MALAGÓN RANGEL
ASESOR
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO
MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI




SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DOCTOR
JOSÉ HALABE CHEREM
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HISTOPLASMOSIS ESPLÉNICA MANIFESTADA COMO FIEBRE DE ORIGEN OSCURO

Kuri-Exsome Roberto, Malagón-Rangel José, Flores-Rivera José, Flores-Guerrero Edaitza.

Servicio de Medicina Interna. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Caso Clínico

Mujer de 44 años que ingresa al hospital por fiebre, escalofríos y diaforesis profusa.

Residente de México, DF, con viajes frecuentes a Nayarit, cuenta con carga genética para diabetes mellitus tipo 2 (madre, hermana), polimiositis (padre), cáncer de mama (hermana, tía materna), cáncer de hígado (tío materno), miomatosis uterina (hermana). Combe positivo durante su infancia por padecer su abuelo de tuberculosis pulmonar. Es fumadora desde los 35 años a razón de 4 cigarrillos al día. Alcoholismo ocasional. Antecedente de alergia a sulfas. Ha sido intervenida quirúrgicamente de salpingoclasia bilateral (hace 18 años), colecistectomía convencional (hace 15 años), dos resecciones de fibroadenomas en mama izquierda (hace 7 meses el último evento). Portadora de diabetes

mellitus tipo 2 de un año de diagnóstico en tratamiento dietético. Sangrado transvaginal desde hace 3 meses con diagnóstico de miomatosis uterina, requiriendo legrado uterino instrumentado.

Inició su padecimiento 50 días previos a su ingreso con un cuadro manifestado por fiebre de predominio vespertino y nocturno de hasta 39°C, que se acompañó de escalofríos y diaforesis profusa, así como artralgias generalizadas. Posteriormente, se agregó al cuadro tos seca ocasional y pérdida de 4.5kg de peso corporal en un mes. Fue estudiada en su hospital de zona durante un mes donde se manejó a base de gentamicina por 4 días y posteriormente con cloranfenicol por 11 días. El cuadro remitió parcialmente pero los episodios febriles continuaron, por lo que se inició un nuevo esquema antibiótico a base de ceftazidima cumpliendo 10 días de tratamiento.

Al interrogatorio dirigido, refiere un cuadro similar hace 15 años que duró 45 días. Se diagnosticó en ese entonces salmonelosis y un probable lupus eritematoso sistémico (LES), siendo manejada con antibioticoterapia y esteroides por 6 meses. El caso fue revalorado, descartando el diagnóstico de LES por falta de pruebas confirmatorias.

Por persistencia de la fiebre, es enviada a Centro Médico Nacional. No se evidencian adenos o visceromegalias, ictericia, dermatosis o datos de foco infeccioso evidente. Los exámenes paraclínicos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

Hb=8g/dL	Hto=26.7%	VCM=77.2fL	CMHC=30g%
Leu=4400/mm ³	Neu=3200/mm ³	Linf=900/mm ³	Plaq=342000/mm ³
Glu=96mg/dL	Urea=27mg/dL	BUN=12.62mg/dL	Cr=0.6mg/dL
Bil.Totales=0.42mg/dL	ALT=22UI/L	AST=25UI/L	FA=182UI/L
DHL=323UI/L			
TP=12.4/12seg	TTP=30.8/30seg		
Tífico O=Neg	Tífico H=Neg	<i>Brucella</i> <i>Abortus</i> =Neg	
PCR=12.6mg/dL	VSG=30mm/h		
IgA=383mg/dL	IgG=1712mg/dL	IgM=135mg/dL	
C3=181mg/dL	C4=31mg/dL		
VDRL=Neg.			
Hemocultivos=Neg.			

Se le realizó radiografía de tórax en la que se observó una atelectasia subsegmentaria basal derecha y una opacidad homogénea redondeada basal derecha menor de 3 cm. La tomografía axial computada (TAC) de tórax solo mostró un patrón intersticial basal derecho (en resolución descartando tal nódulo). La TAC de abdomen evidenció engrosamiento significativo del estómago en su pared, así como conglomerado ganglionar retroperitoneal, discreta esplenomegalia, probables miomas uterinos y un quiste ovárico derecho.

Comentario. (dx diferencial)

El diagnóstico diferencial de fiebre de origen oscuro (FOO) con síntomas constitucionales no específicos incluye neoplasias, infecciones, enfermedades granulomatosas, padecimientos inmunológicos, entre otras. Dado lo inespecífico de la sintomatología, así como la ausencia de hallazgos relevantes a la exploración física y los estudios de laboratorio, nos inclinamos a descartar proceso neoplásico o infeccioso (principalmente tuberculosis) dados los hallazgos en los

estudios de imagen así como la incidencia de dichas patologías.(1, 12, 13) En primer lugar hay que recordar que la FOO es un reto diagnóstico, Petersdorf y Beeson (2) definieron esta entidad como temperatura rectal mayor de 38.3°C en al menos tres determinaciones, una evolución de al menos 3 semanas y sin encontrar el diagnóstico durante una semana de estancia intrahospitalaria; excluyendo a pacientes con neutropenia o inmunosuprimidos de esta definición. El espectro de enfermedades que ocasionan FOO no sólo es determinado por factores demográficos sino también cambia con el tiempo y la evolución de las herramientas diagnósticas al alcance del personal médico. Se han propuesto diferentes protocolos de abordaje diagnóstico para dichos pacientes con la finalidad de obtener los mejores resultados en el menor tiempo.

En las diferentes series internacionales, las infecciones se sitúan entre las primeras causas de FOO, llegando a representar hasta el 30%. En México, especialmente, se informan incidencias hasta del 40% (12, 13), siendo la de mayor relevancia, por su frecuencia y su dificultad diagnóstica en algunas situaciones, la tuberculosis (25% del total de causas infecciosas). (12, 13). En segunda posición en cuanto a incidencia se refiere en nuestro país, encontramos a las neoplasias, llegando a representar alrededor del 20% (12, 13), con enfermedad de Hodgkin como la entidad más frecuente. Resalta que el tercer puesto esté entre las collagenopatías y la fiebre de origen no determinado, siendo para el primer ejemplo el LES como su principal exponente.

Existen estudios que apoyan el uso de pistas diagnósticas para dirigir el protocolo de investigación y que han demostrado la utilidad. (3) En el caso que nos ocupa realizaremos las siguientes consideraciones:

Fig. 1



Aspecto macroscópico del bazo.

Los linfomas representan la sexta causa de cáncer en los Estados Unidos, siendo más comunes los no Hodgkin que la enfermedad de Hodgkin (situación contraria en el caso de México). En los últimos tiempos, hay un aumento en la incidencia de esta neoplasia por su prevalencia en pacientes inmunosuprimidos. La edad media de diagnóstico es a los 56 años. Son usualmente asociados con hepatoesplenomegalia y/o linfadenopatía clínica o radiológicamente evidente, lo cual está presente en este caso y los datos indirectos bioquímicos como DHL elevada sugerirían este diagnóstico. Otro punto que apoya esta sospecha es la positividad de la prueba y antiprueba con naproxen. De acuerdo a esto y a que el diagnóstico definitivo se establece por medio de estudio histopatológico el

siguiente paso es la biopsia de tejido,(5) la cual en esta paciente estamos obligados a descartar dada la evidencia radiológica de engrosamiento de la pared gástrica y el conglomerado ganglionar retroperitoneal.

Dentro de los procesos infecciosos a considerar en este paciente están: *paludismo* que siempre debe ser considerado como diagnóstico diferencial en los pacientes epidemiológicamente en riesgo y que se presentan con sintomatología poco específica, sin embargo, los frotis de sangre realizados a la paciente resultaron negativos y el patrón de la fiebre no sugieren dicho diagnóstico. La *leishmaniasis* visceral puede presentarse con fiebre y síntomas poco específicos y visceromegalias pero la enfermedad tiende a ser progresiva conforme los amastigotos proliferan dentro de los macrófagos desarrollando las megalias características, el diagnóstico consiste en la demostración del organismo dentro del macrófago, por lo que el obtener una muestra de tejido se hace esencial en el abordaje diagnóstico, sin embargo, epidemiológicamente la paciente en cuestión parece no tener factores de riesgo para presentar dicha patología.(6) La *esquistosomiasis* crónica puede presentarse como FOD y signos clínicos mínimos, sin embargo, el dolor abdominal, los niveles elevados de transaminasas y las pérdidas sanguíneas gastrointestinales son hallazgos frecuentes; la historia de exposición a fuentes de agua al aire libre en una zona de importancia epidemiológica para esta enfermedad debe llevar a considerar esta posibilidad etiológica de la fiebre y la demostración de huevecillos de *Schistosoma* en heces hace el diagnóstico.(7) La *endocarditis infecciosa* siempre debe ser considerada parte del diagnóstico diferencial del paciente con FOD; sin embargo, los hallazgos

a la exploración cardiológica, sin hemocultivos positivos y con estudio ecocardiográfico negativo para la demostración de vegetaciones hace este diagnóstico poco probable. La *tuberculosis* posee importancia epidemiológica en nuestro país y debe considerarse como posibilidad diagnóstica en esta paciente; de tener esta enfermedad sería reactivación de una infección pasada con diseminación a través del sistema reticuloendotelial a hígado, bazo, riñón, etc. Dadas las características de la reactivación, esperaríamos encontrar ciertas alteraciones en la radiografía de tórax como fibrosis, cavitaciones o calcificaciones y mayor compromiso sistémico y datos de afección a otros órganos, el diagnóstico se haría demostrando la presencia del bacilo con tinciones de Ziehl-Nielsen en los órganos involucrados, por lo que la obtención de tejido adquiere importancia fundamental. La diseminación de la tuberculosis actualmente debe hacer sospechar en algún tipo de inmunocompromiso y en esta paciente el resultado del PPD, BAAR y ELISA para VIH no orientan a esta posibilidad. Dentro de las infecciones bacterianas que pueden ocasionar FOD tenemos *salmonellosis* (*S. typhi*, *S. paratyphi A*, *S. schottmuelleri* o *S. hirschfeldii*), sin embargo, la ausencia de dolor abdominal y la larga evolución en el padecimiento de esta paciente hacen el diagnóstico poco probable pues generalmente resuelve en el curso de 4 semanas; *tularemia* (*Francisella tularensis*) es otro caso similar en el que existe resolución de los síntomas en 4-6 semanas, sin embargo, habría de realizarse pruebas serológicas para la demostración de la exposición al microorganismo. Hemos querido dejar al final el comentario de las infecciones fúngicas, en México son muy frecuentes y las que más se presentan son *histoplasmosis* y *coccidioidomicosis*. Dichas micosis se presentan en zonas húmedas como

Veracruz, Puebla, Michoacán, Morelos, Guerrero, Chiapas, y en las costas del Pacífico. Para la *paracoccidioidomycosis* en el 51-100% de los pacientes hay manifestaciones pulmonares inespecíficas (tos, expectoración, hemoptoicos), clínicamente se ha descrito la "boca de tapir": lesiones nodulares subcutáneas en región peribucal; el diagnóstico se establece por observación directa en lugol mostrando la imagen clásica de "ratón Miguelito".(8) La coccidioidomycosis se adquiere por inhalación y en formas diseminadas puede afectar piel, huesos, articulaciones y otras vísceras, en este padecimiento la radiografía de tórax es muy importante pues se observan imágenes que van desde derrame pleural hasta francas condensaciones, el examen directo permite observar la esférula en tejido, la IDR con coiccidina es útil y es positiva a los 4 días después de aparecer los síntomas, en este caso fue negativa.(9) La histoplasmosis es causada por *Histoplasma capsulatum* que se encuentra en los suelos y crece en forma de micelio en zonas húmedas, en términos generales, la patogenia y el cuadro clínico es muy similar a la tuberculosis. La primoinfección es asintomática en el 80% de los casos, existen 3 formas de presentación clínica, la aguda, la pulmonar crónica y la diseminada. La última forma es la más grave y ocurre en sujetos con cierto grado de inmunodeficiencia, clínicamente puede ir desde una enfermedad rápida y fatal hasta una forma crónica, existe una rápida proliferación del hongo en las células del sistema reticuloendotelial, expresándose clínicamente como adenomegalias periféricas, hepatomegalia y esplenomegalia. El diagnóstico se hace por búsqueda directa de las esporas y la ausencia de BAAR, siendo a veces necesaria la toma de muestras tisulares para su identificación. (4,10)

Anatomía patológica.

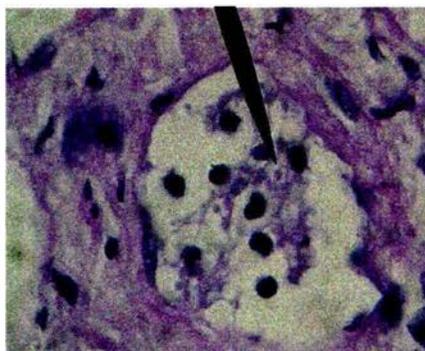
Se obtuvieron tres muestras de tejido gástrico, reportándose datos compatibles con gastritis crónica folicular activa asociada a *H. pylori* en cuerpo, fondo y cisura. Además se obtuvieron muestras de hígado (cambios secundarios a manipulación quirúrgica), ovario derecho (quiste folicular hemorrágico), ganglio de mesenterio y bazo (275g, hiperplasia de pulpa blanca e inflamación crónica compatible con histoplasmosis).

Las tinciones PAS, Grocott, Giemsa, Ziehl-Nielsen y Gram resultaron negativas.

Correlación clinicopatológica.

Tras iniciar el abordaje diagnóstico y por los hallazgos de la TAC de abdomen, que nos hacía incluir entre los diagnósticos una enfermedad linfoproliferativa por el engrosamiento gástrico y el conglomerado ganglionar retroperitoneal, fue necesaria la realización de una laparotomía exploratoria más enfocada a la búsqueda de fenómenos neoplásicos, aunque a pesar de que la laparotomía exploratoria tiene efectividad en tan sólo el 13% de los casos (definitoria de diagnóstico).(12) En el transquirúrgico se evidenció el bazo con un puntilleo blanco

FIG. 2



Histoplasma capsulatum dentro de macrófago. (Puntero)

por lo que requirió de esplenectomía, así como de toma de biopsias: ganglio mesentérico (perteneciente al conglomerado retroperitoneal), hígado y estómago (fondo, cuerpo y cisura). El reporte de anatomía patológica muestra datos compatibles con histoplasmosis y una gastritis crónica asociada a *H. pylori*. Se le realizó como estudio complementario un ecocardiograma transesofágico que descartó la presencia de endocarditis infecciosa. Una vez recolectado todos los elementos, se inició manejo a base de anfotericina B, logrando remitir los cuadros febriles. Una vez mejorado el cuadro, se cambió el manejo por itraconazol 200mg vía oral al día. Por mejoría clínica, la paciente se dio de alta a su domicilio con seguimiento en la consulta externa de medicina interna de este hospital. Igualmente se inició tratamiento para erradicar el *H. pylori*. A los 3 meses de ser dada de alta de esta unidad hospitalaria, la paciente se mantiene asintomática y afebril, sin presentarse los síntomas constitucionales o algún otro dato resaltable al interrogatorio y/o la exploración física.

Comentario final.

La paciente presentó un cuadro definitorio de fiebre de origen desconocido. Por sus antecedentes y por los reportes de las distintas series (donde las infecciones cubren hasta una tercera parte de las causas de FOD), inicialmente sospechamos en una reactivación de tuberculosis dada su alta prevalencia así como Combe positivo en la infancia, pero consideramos como primer diagnóstico diferencial una enfermedad linfoproliferativa dados los hallazgos en la TAC de abdomen así como la prueba y antiprueba positivas con naproxen y la presencia de síntomas B. Como tercer sospecha diagnóstica consideramos una micosis profunda como la histoplasmosis o la coccidioidomicosis, dado principalmente el antecedente de sus viajes a Nayarit, zona marcada epidemiológicamente para esta primera entidad. Por los resultados en los estudios de imagen y que la paciente respondió de forma positiva a la prueba y antiprueba con naproxen, fue necesaria al realización de una laparotomía exploradora con el fin de descartar neoplasia. Los reportes de anatomía patológica definieron infección por *Histoplasma capsulatum* y *Helicobacter pylori*. La histoplasmosis es una entidad frecuente en algunos estados del país como Veracruz, Chiapas y estados colindantes con el océano Pacífico. Su principal manifestación clínica y la más frecuente es un ataque a las vías respiratorias altas, aunque en la mayoría de los pacientes se presenta de forma asintomática o con datos clínicos leves, con resolución espontánea dentro de las 2 primeras semanas de iniciado el cuadro en el paciente inmunocompetente. En ciertos pacientes, la infección adquiere un sentido latente, logrando reactivarse al cabo de los años y principalmente ante un estado comórbido de inmunosupresión,(11) presentándose nuevamente con síntomas

respiratorios más severos o con síntomas generales que involucra a estructuras extrapulmonares. Para fundamentar lo anterior, nos basamos en sus antecedentes epidemiológicos, el cuadro febril padecido hace 15 años, que probablemente correspondió a un cuadro de histoplasmosis, además de recibir esteroides por 6 meses; un antecedente de importancia en este caso es el diagnóstico de un año de evolución de diabetes mellitus, que por sí mismo lleva a un ambiente inmunosuprimido. El diagnóstico se hace en base a demostrar el microorganismo en un cultivo, pero a veces esto resulta difícil, en especial porque puede tardar hasta 4 semanas en crecer y en pacientes con infección diseminada. La tinción de Giemsa es de utilidad pero no se demuestra en todos los casos. El manejo de la forma diseminada es a base de anfotericina B en pacientes inmunosuprimidos o con afección a sistema nervioso central, y se puede cambiar el tratamiento por itraconazol (mejor que el fluconazol) una vez que hayan mejorado los síntomas. El manejo es por 10 semanas con anfotericina B o por 6-12 meses con itraconazol. Hay un alto índice de recidivas, por lo que el seguimiento durante el primer año es de gran importancia.

Referencias.

- 1.- De Klein E.M.H.A, Vanderbroucke J.P., Van Der Mer J.W.M. et al. Fever of unknown origin (FUO) I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997;76:392-400.
- 2.- Petersdorf RG. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
- 3.- De Klein E.M.H.A, Vanderbroucke J.P., Van Der Mer J.W.M. et al. Fever of unknown origin (FUO) II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 1997;76:401-414.
- 4.- Pérez Tamayo R. Principios de patología. 3a edición. Ed. Panamericana. 1990. Pp. 538.
- 5.- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
- 6.- Pearson RD, Sousa AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996;22:1-13.
- 7.- Mahmoud AAF, Abdel Wahad MF. Schistosomiasis. In:Warren KS, Mahmoud AAF, eds. *Tropical and geographical medicine*. 2nd ed. New York:McGraw-Hill, 1990:458-73.
- 8.- Franco MF, Montenegro MRG, Mendes RP, et al. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev Soc Bras Med Trop* 1987;20:129-132.
- 9.- Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1996;2:192-199.

- 10.- Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis; clinical and pathological correlations. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:1-33.
- 11.- Woods JP. *Histoplasma capsulatum* molecular genetics, pathogenesis, and responsiveness to its environment. *Fungal genetics and biology* 2002;35:81-97.
- 12.- Frati-Munari AC, Ariza-Andraca R, González-Gutiérrez T, et al. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. *Gac Med Mex* 1988;124:426-434.
- 13.- Morán S, Carcaño M, Halabe J, Lifshitz A. Más allá de la fiebre de origen oscuro. Un estudio de casos atendidos en el tercer nivel. *Gac Med Mex* 1992;128:387-391