

# Histoplasmosis diseminada: estudio retrospectivo de 10 años en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica

## Disseminated histoplasmosis: a 10-year retrospective study at the National Children's Hospital of Costa Rica

Santiago Batalla-Garrido<sup>1</sup>, Oscar Hidalgo-Mora<sup>2</sup>, Rodrigo Zumbado-Morales<sup>3</sup>, Helena Brenes-Chacón<sup>1,4,5</sup> y Gabriela Ivankovich-Escoto<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Costa Rica.

<sup>2</sup>Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). San José, Costa Rica.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

<sup>4</sup>Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Costa Rica.

<sup>5</sup>Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

<sup>6</sup>Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Costa Rica.

Se declara la ausencia de conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: ninguna.

Recibido: 10 de mayo de 2023 / Aceptado: 10 de marzo de 2024

### Resumen

**Introducción:** Histoplasmosis es una enfermedad infecciosa causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico endémico en Costa Rica. En niños sanos la enfermedad suele ser asintomática y raramente requiere tratamiento, mientras que los pacientes con inmunodeficiencia tienen mayor posibilidad de desarrollar diseminación y complicaciones clínicas mortales. **Objetivo:** Caracterizar pacientes con enfermedad diseminada por *H. capsulatum* diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". **Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de una serie de casos confirmados de enfermedad diseminada por *H. capsulatum*, en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" entre el 1 enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019. **Resultados:** Se incluyeron 18 pacientes, de quienes 13 (72%) eran varones, con edad promedio de 12 meses. La manifestación clínica más frecuente al diagnóstico fue la hepatomegalia (89%), seguida por esplenomegalia (83%) y fiebre (78%). La identificación de *Histoplasma* sp. fue realizada en la mitad de los casos en muestras de médula ósea. Todos recibieron tratamiento intravenoso con anfotericina B deoxicolato. Se registraron 3 muertes (16,7%) y la complicación de linfocitosis hemofagocítica en 3 pacientes. **Discusión:** Pacientes bajo 2 años de edad presentan un riesgo aumentado de enfermedad diseminada, trayendo consigo una amplia gama de manifestación clínicas y complicaciones graves. Estas características determinan que realizar el diagnóstico sea un reto en estos pacientes y que se requiera un alto índice de sospecha para instaurar tratamiento etiológico de manera oportuna.

**Palabras clave:** histoplasmosis; diseminada; niños; pediatría.

### Abstract

**Background:** Histoplasmosis is an infectious disease caused by *Histoplasma capsulatum*, a dimorphic fungus endemic to Costa Rica. In healthy children, this disease is usually asymptomatic and rarely requires treatment, while patients with primary or secondary immunodeficiency have a greater risk of dissemination and fatal outcomes. **Aim:** To characterize patients with disseminated disease by *H. capsulatum*, in the Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". **Methods:** Retrospective, observational, descriptive study of a series of confirmed cases of disseminated *H. capsulatum*, at the National Children's Hospital "Dr. Carlos Sáenz Herrera" between January 1, 2010 and December 31, 2019. **Results:** 18 patients were included, where 13 (72%) were male, with a mean age of 12 months. The most frequent clinical findings at diagnosis were hepatomegaly (89%), splenomegaly (83%), and fever (78%). Identification of *Histoplasma* sp. was observed in bone marrow samples in half of the cases. All patients received intravenous treatment with deoxycholate amphotericin B. There were three reported deaths (16.7%) and three diagnoses of hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Discussion:** Patients under 2 years of age have an increased risk of disseminated disease, with a wide range of clinical manifestations. These characteristics provide a diagnostic challenge, where a high suspicion is necessary to provide early and effective treatment.

**Keywords:** histoplasmosis; disseminated; children; pediatrics

### Correspondencia a:

Santiago Batalla-Garrido  
santiago.batalla@gmail.com

## Introducción

En 1905, Samuel Taylor Darling describió la histoplasmosis, inicialmente como un protozoo, en un paciente de Martinica con enfermedad diseminada en la zona del canal de Panamá<sup>1</sup>. Luego, Dodd y Tompkins en 1934 describieron el primer caso en una niña viva de 6 meses<sup>2</sup>. Hoy, se sabe que es causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico endémico de ciertas áreas de América, África y Asia, que también puede tener una distribución mundial. Su reservorio principal es la tierra con excremento de gallinas, palomas o murciélagos<sup>3</sup>. Actualmente, su incidencia global oscila entre 0,1 y 1 caso por 100.000 hab. por año en climas templados, 10 a 100 casos por 100.000 hab. en el trópico húmedo y más de 100 casos por 100.000 hab. en grupos de alto riesgo y durante brotes<sup>4</sup>. La variedad clásica de Costa Rica, así como del continente americano, es la var. *capsulatum*<sup>5</sup>.

La infección se produce por inhalación de esporas, las que se propagan por vía linfática o hematogena, con focos de infección en esos sitios, caracterizados por necrosis caseosa o fibrosis y calcificación<sup>6</sup>. Usualmente, la diseminación hematogena es asintomática y la enfermedad es autolimitada. Algunos síntomas que se han descrito son fiebre, tos, malestar general, linfadenopatías y visceromegalias<sup>7</sup>. Una complicación infrecuente es la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria<sup>8</sup>.

En niños, el cuadro clínico varía según la edad, describiéndose la enfermedad diseminada principalmente en lactantes, la enfermedad pulmonar aguda en preescolares y la forma subaguda en escolares y adolescentes. En niños sanos suele resolverse sin tratamientos, pero en aquellos con algún grado de inmunodeficiencia el curso puede ser más agresivo<sup>3</sup>.

El diagnóstico definitivo amerita aislamiento del histoplasma en fluidos corporales o tejidos. Las mejores tasas de identificación se logran en los hemocultivos o cultivo de aspirado de médula ósea, con porcentajes de positividad de 50 a 75%. Otros métodos son la detección de antígenos en sangre y orina, las pruebas serológicas y los métodos de biología molecular<sup>5</sup>.

La población pediátrica, especialmente aquella bajo 2 años de edad, presenta un riesgo aumentado de progresión de la infección a su forma diseminada, trayendo consigo una amplia gama de manifestaciones clínicas y complicaciones graves. Estas características determinan que realizar el diagnóstico sea un reto en estos pacientes, por lo que un alto índice de sospecha permite instaurar el tratamiento de manera oportuna. La extensión de la enfermedad por histoplasma puede traducir una alteración inmunitaria que obliga a descartar una inmunodeficiencia primaria, pero que bien puede ser explicada por inmadurez de la actividad celular o por inmunodeficiencia secundaria a malnutrición, entre otros.

El objetivo de este estudio consiste en caracterizar pacientes con enfermedad diseminada por *H. capsulatum* diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

## Pacientes y Métodos

### Diseño del estudio y escenario

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de una serie de casos. Se revisaron expedientes (digitales y físicos) de pacientes bajo 13 años de edad entre el 1 enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019. El primer filtro se hizo a través de los diagnósticos de egreso hospitalario.

### Criterios de inclusión

Paciente con diagnóstico de histoplasmosis diseminada por recuperación del hongo en muestra biológica (cultivo, observación directa en médula ósea y/o biopsia de tejidos).

### Criterios de exclusión

Paciente con diagnóstico de histoplasmosis localizada, inmunodeficiencia primaria, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer e historia de haber recibido quimioterapia, y aquellos en que los expedientes médicos tuvieran menos de 70% de la información. Se excluyeron estos pacientes, ya que es bien conocido que los pacientes con infección por VIH y quimioterapia tienen más riesgo de este tipo de infección, pero no es usual que los niños sanos presenten estas infecciones. Se escogió solo niños sanos por esta razón.

### Variables

Se analizaron variables sociodemográficas, manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, pruebas diagnósticas, tratamientos específicos, complicaciones y desenlace.

### Análisis de la información

Se diseñó una base de datos y se realizó un análisis descriptivo mediante el programa Microsoft Excel 2019.

### Tamaño del estudio

Para la selección del tamaño de la muestra se partió de un primer filtro donde se tomó en cuenta los diagnósticos de egreso hospitalario de histoplasmosis diseminada. Posteriormente se filtraron los pacientes que cumplieran con todos los criterios de inclusión y exclusión.

### Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” con el código CEC-HNN-015-2019. Se respetaron los principios éticos estipulados en el informe de Belmont y se

**Tabla 1. Características demográficas, clínicas y evolución de pacientes con diagnóstico de enfermedad diseminada por *Histoplasma capsulatum***

|   | Pacientes (n = 18) |
|---|--------------------|
| Edad, meses [IQ 25-75%]                           | 12.4 [4.5-86.9]    |
| Residencia, n (%)                                 |                    |
| Limón   | 7 (38.9)           |
| Alajuela  | 6 (33.3)           |
| Cartago   | 2 (11.1)           |
| Guanacaste  | 2 (11.1)           |
| Heredia   | 1 (5.6)            |
| San José  | 0                  |
| Puntarenas  | 0                  |
| Estado nutricional, n (%)                         |                    |
| Eutrofia  | 10 (55.6)          |
| Bajo peso   | 8 (44.4)           |
| Nexo epidemiológico <sup>1</sup> , n (%)          | 14 (77.8)          |
| Presentación clínica, n (%)                       |                    |
| Hepatomegalia                                     | 16 (88.9)          |
| Esplenomegalia                                    | 15 (83.3)          |
| Fiebre  | 14 (77.8)          |
| Palidez   | 11 (61.1)          |
| Síntomas gastrointestinales                       | 11 (61.1)          |
| Anorexia  | 10 (55.6)          |
| Síntomatología respiratoria                       | 7 (38.9)           |
| Adenopatías                                       | 7 (38.9)           |
| Pérdida de peso                                   | 6 (33.3)           |
| Brote cutáneo                                     | 5 (27.8)           |
| Alteración neurológica                            | 4 (22.2)           |
| Sangrado  | 2 (11.1)           |
| Mialgias  | 2 (11.1)           |
| Artralgias  | 2 (11.1)           |
| Hospitalización, n (%)                            | 18 (100)           |
| Soporte ventilatorio, n (%)                       | 8 (44.4)           |
| Infección asociada a los cuidados de salud, n (%) | 10 (55.6)          |
| Soporte inotrópico, n (%)                         | 5 (27.8)           |
| Diagnóstico, n (%)                                |                    |
| Patología   | 10 (55.6)          |
| Pulmonar  | 3                  |
| Lavado broncoalveolar (LBA)                       | 1                  |
| Médula ósea (MO)                                  | 2                  |
| Ganglionar  | 3                  |
| Sistema Nervioso Central                          | 1                  |
| Observación directa MO                            | 7 (38.9)           |
| Cultivo LBA                                       | 2 (11.1)           |
| Hemocultivo                                       | 1 (5.6)            |
| Serología   | 1 (5.6)            |
| Antígeno en orina                                 | 0                  |
| Hallazgos estudios de gabinete, n (%)             |                    |
| Ultrasonido anormal                               | 16 (88.9)          |
| Radiografía de tórax anormal                      | 12 (66.7)          |
| HLH secundario, n (%)                             | 3 (16.7)           |
| Mortalidad, n (%)                                 | 3 (16.7)           |

<sup>1</sup>contacto prolongado con otros casos de histoplasmosis, contacto con animales (gallinas, palomas, murciélagos, cavernas, otros). HLH: linfocitosis hemofagocítica

realizó de acuerdo con las guías institucionales, nacionales e internacionales correspondientes a la investigación observacional y a las buenas prácticas clínicas. La base de datos fue codificada y se omitió cualquier información que permitiera identificar a las personas.

## Resultados

Se recopilaron 33 expedientes con diagnóstico de egreso hospitalario de histoplasmosis diseminada; 6 se excluyeron por historia de cáncer, 2 por inmunodeficiencia primaria, en 2 no se recuperó el hongo en muestra biológica, 1 se colocó en el diagnóstico de egreso histoplasmosis por error, 3 no tenían histoplasmosis diseminada (era local pulmonar) y 1 tenía historia previa de histoplasmosis; por lo que la muestra final fue de 18 pacientes.

De esta muestra final, 13 pacientes (72%) eran varones, con edad promedio de 12 meses [RIQ 4,5-87]. Basado en la clasificación antropométrica de la Organización Mundial de la Salud<sup>9</sup>, 10 pacientes eran eutróficos (56%) y 8 pacientes (44%) tenían bajo peso. Se logró establecer la presencia de algún nexo epidemiológico en 14 (78%) de los pacientes, principalmente el contacto con gallinas o murciélagos (Tabla 1).

La manifestación clínica más frecuente al momento del diagnóstico fue hepatomegalia, presente en 16 pacientes (89%), seguida por esplenomegalia (15 pacientes, 83%) y fiebre (14 pacientes, 78%). La presencia de síntomas gastrointestinales (como vómito y diarrea) fue descrita en 11 pacientes (61%) mientras que los síntomas respiratorios, desde tos crónica únicamente hasta dificultad respiratoria, fueron reportados en menor proporción (39%). En 11 pacientes se reportó la presencia de palidez, 10 niños (56%) habían presentado anorexia y 7 pacientes (39%) tenían adenopatías, entre los hallazgos a la historia clínica y al examen físico. Un total de 6 pacientes tuvo pérdida de peso reportada a su ingreso (33%), 5 niños se manifestaron con brote cutáneo (28%), 4 tuvieron alteración neurológica (22%) y mialgias o artralgias formaron parte del cuadro clínico de 2 pacientes cada una (11%).

Todos los pacientes requirieron hospitalización, y 8 de ellos (44%) presentaron complicaciones que ameritaron soporte ventilatorio y estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, incluyendo el soporte inotrópico en 28% de los casos. En 10 pacientes (56%) se documentó alguna infección asociada a los cuidados de salud durante la hospitalización.

La identificación de *Histoplasma* sp fue realizada en tejido de biopsias analizadas por patología en 10 de los 18 pacientes (56%). En 3 de estos pacientes la identificación se dio en tejido pulmonar y 3 en tejido ganglionar. La biopsia de médula ósea identificó a 2 pacientes con la infección, mientras que un cultivo de lavado bronquio-

alveolar (LBA) y una muestra de tejido meningoencefálico arrojaron también un resultado positivo. La observación directa del aspirado de médula ósea logró la identificación del microorganismo en 7 de los 18 casos (39%).

Al momento de interpretar las radiografías de tórax, se describieron 12 pacientes con anomalías (67%); 11 de ellos con infiltrados y solamente 1 con consolidado. Los otros 6 estudios (33%) fueron reportados como normales.

Con respecto a los hallazgos del ultrasonido 16 tenían hepatoesplenomegalia y 2 solamente hepatomegalia.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento intravenoso con anfotericina B deoxicolato (única forma farmacéutica disponible en nuestro medio) en dosis de 1 mg/kg/día, con una duración promedio de 34 días (28-45 días) en aquellos en los que se logró completar el curso antifúngico sin complicaciones. Hubo 2 eventos adversos asociados al fármaco (11%): un paciente con lesión renal aguda por lo cual se tuvo que cambiar a itraconazol y otro con hipokalemia por lo que se cambió a fluconazol.

Se documentó un total de 3 casos con linfocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria. Todos presentaron fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia y elevación de ferritina como parte de los criterios. No se realizó la medición de actividad NK ni de CD25+ soluble ya que no se cuenta con este recurso en Costa Rica. En 2 de ellos se logró observar además la hemofagocitosis en la médula ósea. Se registraron 3 muertes (16,7%), 2 de ellos con diagnóstico de HLH.

Con respecto a los tiempos desde el ingreso al momento del diagnóstico, fueron de 0 a 57 días, con una mediana de 11 días; sobre los tiempos desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fueron de -1 día (se inició empíricamente antes del diagnóstico) hasta 27 días posterior al diagnóstico, con una mediana de 0 días.

## Discusión

Hay tres series de casos de infección diseminada por *H. capsulatum* en Costa Rica publicadas, la primera en 1969 y la última en 1999<sup>10,11</sup>. La edad promedio de presentación de 12 meses es comparable con la de 15 meses obtenida por C. Odio y cols; sin embargo, difiere mucho de los otros reportes que se han realizado en Latinoamérica (7 a 9 años). Los reportes de la región latinoamericana han incluido entre sus cohortes a pacientes con enfermedad, tanto localizada como diseminada<sup>12-15</sup>, por lo que las diferencias de edad con nuestros resultados podrían estar relacionados a la población escogida para nuestro estudio. Dos terceras partes de los pacientes corresponden a niños bajo 2 años de edad a la hora de realizar el diagnóstico; de esos, 75% (n: 9) tenían menos de 12 meses. Estos grupos

etarios son los más susceptibles a presentar cuadros de histoplasmosis diseminada, probablemente en relación con un sistema inmunitario inmaduro<sup>5</sup> donde la célula T no es completamente funcional aún. Por otra parte, en pacientes mayores de 6 años (6 de 18) las principales manifestaciones de infección diseminada se observaron a nivel ganglionar y pulmonar.

Costa Rica se considera zona endémica para histoplasmosis en toda la extensión de su territorio debido a las condiciones climáticas y las características del suelo que permiten el crecimiento del hongo<sup>16</sup>. Un 78% de los pacientes tenía un contacto epidemiológico documentado, en comparación con 100% de los reportados en el estudio de C. Odio y cols.. Esto obliga a resaltar la importancia de preguntar específicamente por los contactos en los casos sospechoso<sup>10</sup>.

Todos los pacientes fueron hospitalizados, en congruencia con lo que se espera de una patología que requiere una evaluación amplia y detallada para lograr su diagnóstico, que puede presentarse con múltiples complicaciones y que además es progresiva sin el tratamiento parenteral adecuado<sup>17</sup>. No hay datos nacionales sobre la incidencia o prevalencia de histoplasmosis en la población general. El reactivo de prueba cutánea de histoplasmina fue fundamental para definir el área donde *H. capsulatum* es endémico y la alta frecuencia insospechada de infección asintomática en diferentes áreas. Sin embargo, no está disponible comercialmente en Costa Rica.

La desnutrición se ha descrito como factor de riesgo porque produce inmunosupresión secundaria, con mayor mortalidad infantil y peor pronóstico ante enfermedades infecciosas<sup>17</sup>. Un 45% de los pacientes tenía bajo peso al ingreso. Dos series de casos publicadas de Colombia y Panamá consignan un 37% de pacientes desnutridos, con la salvedad que se incluye una población más amplia de enfermos por histoplasma y no solamente los que presentan la forma diseminada<sup>12,15</sup>.

Fiebre en el contexto de hepato-esplenomegalia y citopenias, nos debe hacer sospechar dentro del diagnóstico diferencial en neoplasia hematológica<sup>18</sup>. El 78% de los pacientes se presentó con historia de fiebre y la totalidad de los pacientes presentaba alguna alteración hematológica. Esto recuerda la importancia de esta tríada: fiebre, visceromegalias y citopenias descrita previamente por Odio en la casuística costarricense<sup>10</sup>.

En este estudio, hay pocos pacientes con síntomas respiratorios. No obstante, las anomalías en la radiografía de tórax sí se describieron, siendo esta proporción congruente con los datos descritos por C. Odio y cols (60%)<sup>10</sup>. A pesar de ser la vía respiratoria el principal foco de entrada del hongo, cabe destacar que las infecciones localizadas iniciales pueden ser silentes y los síntomas y signos más evidentes de histoplasmosis aparecen después de la diseminación hematológica<sup>19</sup>. La afectación del trac-

to gastrointestinal es parte importante de la diseminación del histoplasma, aunque en la mayoría no se documentan síntomas a este nivel, o estos son leves e inespecíficos y solamente evidenciados en reportes de autopsias<sup>5</sup>. Se describe historia de diarrea o dolor abdominal sin mayor repercusión clínica al momento de la consulta, en congruencia con lo detallado por la literatura médica.

Para el diagnóstico, la médula ósea fue el sitio de mayor identificación del histoplasma, en la mitad de los pacientes. Este hallazgo es similar a los publicados donde se reporta entre 25 y 75% de afectación medular<sup>10,14,15</sup>. Aquí juega un papel importante la edad del paciente y la inmadurez del sistema inmune celular, que permiten la infiltración de médula ósea y posterior diseminación al sistema reticuloendotelial<sup>5</sup>.

El compromiso neurológico fue infrecuente, solo se presentó en un caso donde se identificó el hongo en una biopsia de tejido de meningoencefálico. En la experiencia latinoamericana, los rangos de compromiso meníngeo por histoplasma van desde 10 hasta 48% del total de pacientes incluidos en los reportes<sup>10,12,14</sup>, muy por encima de nuestros hallazgos (5%). Los reportes en Estados Unidos de América colocan la afectación meníngeo entre 10 y 20% de los pacientes con histoplasmosis diseminada, con la salvedad de que esta información corresponde a la población general y no solamente a la pediátrica<sup>20</sup>. Este diagnóstico siempre debe incluirse a la hora de analizar pacientes con líquido cefalorraquídeo (LCR) sospechosos de tuberculosis meníngeo, ya que las características de las muestras y la presentación clínica son muy similares<sup>6</sup>. Los mejores métodos de detección en este sitio son los inmunológicos o los moleculares<sup>8</sup>.

De los pacientes reclutados para este estudio, solamente uno presentó serología positiva por histoplasma (quien también tenía diagnóstico por tejido pulmonar) y esta prueba no se realizó en todos los individuos. Tanto C. Odio en Costa Rica, como LF López y cols. en Colombia y S. Mata y cols. en Venezuela, reportan tasas elevadas de positividad en los ensayos inmunológicos (93- 95 y 68%, respectivamente), por lo que se considera una herramienta complementaria importante ante la sospecha de histoplasmosis debido a la rapidez con la que se puede obtener un resultado en comparación con los cultivos de los diferentes tejidos<sup>10,12,13</sup>.

Para el tratamiento, la formulación de anfotericina B deoxicolato fue utilizada en todos los pacientes por al menos 28 días, en concordancia con lo establecido por las guías internacionales para casos de histoplasmosis diseminada y adaptándose a los medicamentos disponibles en la seguridad social del país<sup>21</sup>. Los efectos adversos con el uso de antifúngicos no fueron significativos en nuestra población estudiada, reportando diferencias con respecto a lo reportado en el pasado en Costa Rica, donde 95% de los pacientes presentaron eventos adver-

sos por anfotericina B deoxicolato<sup>10</sup>. El avance se debe probablemente a un mejor manejo por parte de todos los profesionales involucrados, tanto en la prescripción como en la administración del medicamento, permitiendo utilizarlo de manera más segura.

El diagnóstico de HLH secundario en pacientes con histoplasmosis diseminada está ampliamente descrito en la literatura<sup>7,19,22,23</sup>. La histoplasmosis diseminada y el HLH comparten no sólo características clínicas a la hora de su presentación, sino que ambas tienen estrecha relación al traducir desórdenes en la inmunomodulación, por lo que en ocasiones son entidades que se pueden traslapar y difícil de diferenciar<sup>22</sup>. Esto también complica la decisión de si se debe recibir un tratamiento específico o si se debe esperar primero a observar la respuesta que tenga el paciente al tratamiento antifúngico<sup>24</sup>. En nuestro estudio, menos de 20% tuvieron esta complicación, y la mayoría ameritó tratamiento para esta condición. Sin embargo, internacionalmente no existe un consenso del mejor tratamiento de manejo del HLH secundario a infección. No existen al momento de presentar esta casuística series publicadas que describan la incidencia de HLH en niños con histoplasmosis, por lo que no se puede realizar comparación con nuestros datos. Las publicaciones que involucran pacientes adultos reportan mortalidad de hasta 90%, siendo más frecuente en paciente infectado por VIH<sup>25</sup>. Estos hallazgos cimentan la necesidad de evaluar el estado inmunitario de los pacientes con histoplasmosis diseminada y aún más de los que se presentan con HLH, debido que deficiencias en las funciones citotóxicas de los diferentes componentes de defensa pueden llevar a la presentación de ambas patologías<sup>7</sup>.

La letalidad para esta enfermedad en el período de estudio fue menor a 20%, con tasas de curación cercanas a 85%, ambas cifras similares a las obtenidas en el periodo reportado por C. Odio y cols.<sup>10</sup>. Sin embargo, en países como Panamá se reporta una letalidad de más de la mitad de los pacientes, mientras que Argentina y Colombia la describen por encima de 20%, recordando que ahí se incluyen pacientes con enfermedad localizada, lo cual probablemente signifique que la letalidad en los que tienen diseminación sea más alta<sup>12,14,15</sup>.

## Conclusiones

La histoplasmosis es una enfermedad endémica en Costa Rica cuyo curso suele ser silente en la mayoría de los pacientes. Tal como se describe en la literatura médica, la población pediátrica, especialmente aquella menor a 2 años, presenta un riesgo aumentado de progresión a la forma diseminada, con complicaciones clínicas que pueden llevar a la muerte. Sin embargo, debido a la metodología descriptiva de nuestro estudio, no podemos llegar esta

conclusión, ya que tendríamos que generar con nuestro resultado un análisis comparativo por rangos de edad y evaluar así su significancia estadística.

Por la variedad de síntomas, el diagnóstico es difícil, resultando necesario un alto índice de sospecha a fin de instaurar el tratamiento de la manera más pronta posible para tratar de evitar complicaciones y fatalidades. Se debe realizar un cuestionario exhaustivo con respecto a los nexos epidemiológicos que confieren mayor probabilidad de estar en contacto con grandes inóculos de *H. capsulatum*. Es relevante recordar la triada de fiebre, visceromegalias y alteraciones hematológicas como forma más frecuente

de presentación, lo cual justifica el análisis temprano de la médula ósea de estos pacientes.

La extensión de la enfermedad por histoplasma traduce una alteración inmunitaria que obliga a descartar en primera instancia una inmunodeficiencia primaria, pero que bien puede ser explicada por la inmadurez de la actividad celular o por inmunodeficiencia secundaria a malnutrición.

Por último, estos pacientes requieren de seguimiento a mediano o largo plazo para asegurarse de que la función inmune se normalice y que la infección se haya logrado erradicar por completo.

## Referencias bibliográficas

- Darling ST. A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphnodes. *JAMA*. 1906; 46(1): 1283-5. doi: 10.1001/jama.1906.62510440037003
- Dodd K, Tompkins EH. A case of Histoplasmosis of Darling in an infant. *Am J Trop Med*. 1934; s1-14: 127-37. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1934.s1-14.127>
- Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira F de M, Xavier MO, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Pediatr Respir Rev*. 2009; 10(4): 172-7. <https://doi.org/10.1016/j.prv.2009.08.002>
- Rodrigues AM, Beale MA, Hagen F, Fisher MC, Terra PPD, de Hoog S, et al. The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Stud Mycol*. 2020; 97: 100095. doi: 10.1016/j.simyco.2020.02.001
- Deepe GS. *Histoplasma capsulatum* (Histoplasmosis). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9.ª ed. Elsevier; 2019. p. 3162-3176.e1.
- Goodwin Jr. RA, Des Prez RM. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. *South Med J*. 1973;66(1): 13-25. doi: <https://doi.org/10.1097/00007611-197301000-00004>
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(1): 115-32. doi: <https://doi.org/10.1128/cmr.00027-06>
- Townsend J L, Shanbhag S, Hancock J, Bowman K, Nijhawan A E. Histoplasmosis-induced hemophagocytic syndrome: a case series and review of the literature. *Open Forum Infect Dis* 2, ofv055-ofv055 (2015). doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv055>
- World Health Organization. (2006). WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/item/924154693X>
- Odio C, Navarrete M, Carrillo JM, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(12): 1065-8. doi: <https://doi.org/10.1097/00006454-199912000-00007>
- Mohs E, Jiménez E, Lizano C. Histoplasmosis generalizada en niños. *Bol. Méd. Hosp. Infantil*. 1975; 32(5): 779-86. PMID: 1174429
- López LF, Valencia Y, Tobón ÁM, Velásquez O, Santa CD, Cáceres DH, et al. Childhood histoplasmosis in Colombia: clinical and laboratory observations of 45 patients. *Med Myco*. 2016; 54(7): 677-83. doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myw020>
- Mata Essayag S, Colella MT, Landaeta ME, Roselló A, Hartung C, Garrido L, et al. Estudio de 40 casos de histoplasmosis en niños y revisión de la literatura. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 2006; 69(2): 53-59. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=367935533003>
- Voto C, Guadalupe Pérez M, Gómez S, Epelbaum C, Sarkis C, Santos P, et al. Histoplasmosis en Argentina: serie de casos en niños. *Rev Iberoam Micol*. 2020; 37(1): 34-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2019.10.005>
- Ávila de Morales I, Castrejón MM, Dutari JE. Morbi-letalidad de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes hospitalizados. *Período 1998-2006*. *Hospital del Niño*. Panamá. *Pediatrics de Panamá*. 2007; 36(2): 82-9.
- Lyon GM, Bravo AV, Espino A, Lindsley MD, Gutierrez RE, Rodriguez I, et al. Histoplasmosis associated with exploring a bat-inhabited cave in Costa Rica, 1998-1999. *ASTMH Am J Trop Med Hyg* 2004; 70(4): 438-42. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.70.438>
- Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30(1): 207-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.009>
- Bathia S, Robinson L. Epidemiology of leukemia in childhood. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8ª ed. Elsevier; 2015. Hardback ISBN: 9781455754144. eBook ISBN: 9780323291774
- Ouellette CP, Stanek JR, Leber A, Ardura MI. Pediatric Histoplasmosis in an area of endemicity: a contemporary analysis. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2019; 8(5): 400-7. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piy073>
- Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine*. 1990; 69(4): 244-60. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-199007000-00006>
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45(7): 807-25. doi: <https://doi.org/10.1086/521259>
- Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020; 135(16): 1332-43. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000936>
- Phillips J, Staszewski H, Garrison M. Successful treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with disseminated histoplasmosis. *Hematology*. 2008; 13(5): 282-5. doi: <https://doi.org/10.1179/102453308x316013>
- Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2): 124-31. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- Townsend JL, Shanbhag S, Hancock J, Bowman K, Nijhawan AE. Histoplasmosis-induced hemophagocytic syndrome: a case series and review of the literature. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(2): 1-9. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv055>