

Histoplasmosis hepática y peritoneal simulando otra patología

Lourdes Mollard¹  · Magalí Chahdi Beltrame^{1,2}  · Valeria Luján Salutto²  · José Gabriel Cervantes¹  · María Luján Del Bueno¹  · Emilio Gastón Quiñonez¹  · Marcelo Enrique Lenz Virreira¹  · Silvia Rausch²  · Francisco Juan Mattera¹ 

¹ Unidad de Cirugía Hepatobiliar Compleja y Trasplante Hepático, Hospital El Cruce. Prov. Buenos Aires, Argentina.

² Instituto de Investigaciones Médicas Dr. Alfredo Lanari. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(4):506-511

Recibido: 28/09/2022 / Aceptado: 08/12/2022 / Publicado online: 21/12/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i4.259>

Resumen

La histoplasmosis es la micosis sistémica endémica más frecuente en Argentina. La mayoría de los casos son asintomáticos o presentan manifestaciones respiratorias leves, que resuelven espontáneamente; sin embargo, puede cursar con formas clínicas graves cuando la inmunidad se halla comprometida. Si bien el compromiso hepático en la infección diseminada es bien conocido, la histoplasmosis hepática focal es extremadamente rara. Presentamos el caso de una paciente con hepatitis granulomatosa focal y compromiso peritoneal por *Histoplasma capsulatum* simulando una neoplasia primaria de hígado, que fue intervenida quirúrgicamente.

Palabras claves. Histoplasmosis, hepatitis granulomatosa, hepatectomía.

Hepatic and Peritoneal Histoplasmosis Simulating Another Pathology

Summary

Histoplasmosis is the most frequent endemic systemic mycosis in Argentina. Most cases are asymptomatic or present mild respiratory manifestations, which resolve spontaneously; however, occasionally they present severe clinical forms when immunity is compromised. Although liver involvement in disseminated infection is well known, focal hepatic histoplasmosis is extremely rare. We present the case of a patient with focal granulomatous hepatitis and peritoneal involvement due to *Histoplasma capsulatum* simulating a primary liver neoplasm, who underwent surgery.

Keywords. Histoplasmosis, granulomatous hepatitis, hepatectomy.

Abreviaturas

H. capsulatum: *Histoplasma capsulatum*.
AChRA: Anticuerpo antirreceptor de acetilcolina.
vs.: Versus.
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
PAS: Ácido periódico de Schiff.
IgG: Inmunoglobulina G.

Introducción

La infección por *Histoplasma capsulatum* (*H. capsula-*

Correspondencia: Lourdes Mollard
Correo electrónico: lourdes.mollard@gmail.com

tum) es una micosis sistémica endémica ampliamente distribuida en América Latina, y la más frecuente en nuestro país.¹ Las áreas endémicas son zonas de clima templado, subtropical o tropical húmedo, próximas a cursos de agua dulce. Su distribución afecta principalmente La Pampa húmeda y la provincia de Buenos Aires. La mayoría de las infecciones que origina son asintomáticas o presentan manifestaciones respiratorias leves, que se resuelven espontáneamente. Las formas clínicas graves pueden producirse por inhalación masiva de esporas en la infección primaria, o por fallas en los mecanismos locales o generales de la inmunidad.² Si bien el compromiso hepático en la infección diseminada es bien conocido, la histoplasmosis hepática focal es extremadamente rara, y la información disponible corresponde a reportes de casos limitados. Presentamos el cuadro clínico de una paciente con hepatitis granulomatosa focal y compromiso peritoneal por *H. capsulatum* simulando una neoplasia primaria de hígado.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 57 años, oriunda de la provincia de Buenos Aires; con antecedentes patológicos de miastenia gravis generalizada con anticuerpo antirreceptor de acetilcolina (AChRA) positivo, no timomatoso, de inicio tardío y 19 años de evolución; correspondiente a la clase máxima V de acuerdo a la clasificación de la *Myasthenia Gravis Foundation of America*,³ con patrón oculobulbar predominante. La paciente permaneció 7 años en estado de manifestaciones mínimas, en tratamiento con azatioprina, meprednisona y piridostigmina. A partir de 2015 comenzó a presentar parámetros inflamatorios en los controles de laboratorio, exacerbaciones y crisis miasténicas, con múltiples internaciones. En 2020 se suspende la azatioprina por la presencia de un proceso abdominopélvico inflamatorio infeccioso vs. neoplásico. Como antecedente quirúrgico, se realizó una anexohisterectomía y resección de íleon terminal por un absceso ovárico en 2017.

Es derivada a nuestro centro con diagnóstico de lesión focal hepática de características inespecíficas en el segmento lateral izquierdo, de 4 años de evolución, que en el último estudio de imagen presentaba progresión de tamaño y ocasionaba dilatación segmentaria de la vía biliar intrahepática izquierda. En su hospital de origen se realizó una punción biopsia con aguja fina de la lesión; los resultados resultaron inconcluyentes en dos oportunidades. Presentó episodios de fiebre, ictericia y dolor abdominal asociados a alteraciones del hepatograma, que fueron interpretados como debidos a una colangitis segmentaria. Al momento de la consulta en nuestro nosocomio se encontraba asintomática, con piel y mucosas normocoloreadas, negando registros febriles o síntomas canaliculares.

Los resultados de laboratorio arrojan como datos de relevancia una anemia crónica con hematocrito de 28%, hemoglobina de 9,2 g/dl, glóbulos blancos de 17000/mm³ con un 85% de neutrófilos, y plaquetas de 786000/mm³. Un tiempo de protrombina, creatinina, transaminasas y bilirrubina normales, con elevación de la fosfatasa alcalina a 362 mg/dl (valor normal < 150 mg/dl), y de Ca 19.9 a 129 U/ml (valor normal < 37 U/ml), para un resultado normal en los estudios previos. Presenta serologías negativas para VIH y virus hepatotropos.

En la resonancia magnética nuclear se observa una imagen difusa de señal hipointensa en T1, levemente hiperintensa en T2, que restringe en difusión y presenta realce progresivo, comprometiendo el lóbulo hepático izquierdo, que condiciona la dilatación de las ramas segmentarias de la vía biliar intrahepática, considerándose el diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático (Figura 1A-B).

Figura 1A. Resonancia magnética nuclear en la que se aprecia el defecto de perfusión y la dilatación de la vía biliar intrahepática izquierda

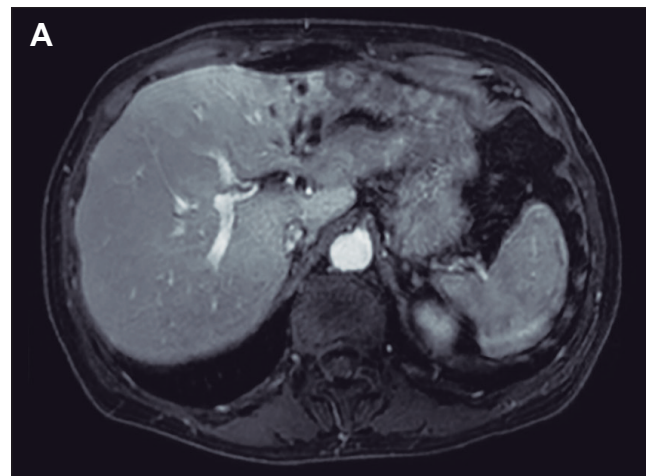
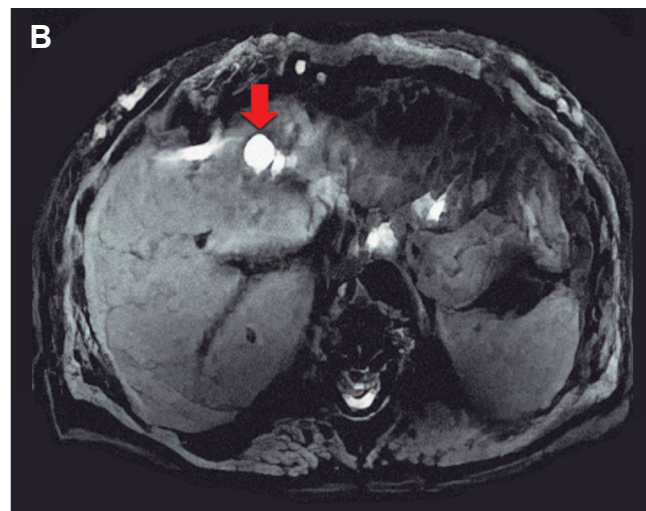


Figura 1B. Restricción de la lesión en secuencia de difusión



Por tomografía computada con contraste endovenoso se observa realce tardío de la misma, asociado a trastornos de perfusión perilesionales y dilatación segmentaria de la vía biliar; así como imágenes hipodensas ovaladas, la de mayor tamaño de 15 x 11 mm (Figura 1C). A nivel torácico, presenta una masa en el lóbulo inferior derecho de 22,7 mm de diámetro, que contacta con la pleura y se continúa con tractos fibrosos secuelares (Figura 1D). A su vez, se observa una imagen con densidad de partes blandas a nivel de los planos grasos presacros en el área parasagital izquierda, en íntimo contacto con los vasos ilíacos, a la que se asocia dilatación del sistema uroexcretor homolateral.

El caso de la paciente es discutido en un ateneo multidisciplinario. Si bien el prolongado tiempo de evolución del cuadro y la elevación de los reactantes de fase aguda son compatibles con una patología inflamatoria benigna, el aumento de tamaño de la lesión hepática torna imperativo descartar la etiología neoplásica; por lo que se decide realizar una intervención quirúrgica. La exploración

revela la presencia de un hígado izquierdo atrófico con cambio de coloración secundario a la infiltración vascular (Figura 2A). A su vez, se observan múltiples nódulos de aspecto granulomatoso en peritoneo, adheridos a diafragma, epiplón menor y epiplón mayor (Figura 2B). Estos nódulos son enviados a anatomía patológica por congelación, y el resultado es negativo para células neoplásicas. A nivel pélvico se objetivan adherencias y fibrosis relacionadas con la intervención quirúrgica previa. Descartada la presencia de carcinomatosis, se decide proseguir con la cirugía, realizando una hepatectomía izquierda y resección del lóbulo caudado.

Figura 2A. Se observa atrofia del lóbulo hepático izquierdo y trastorno de perfusión

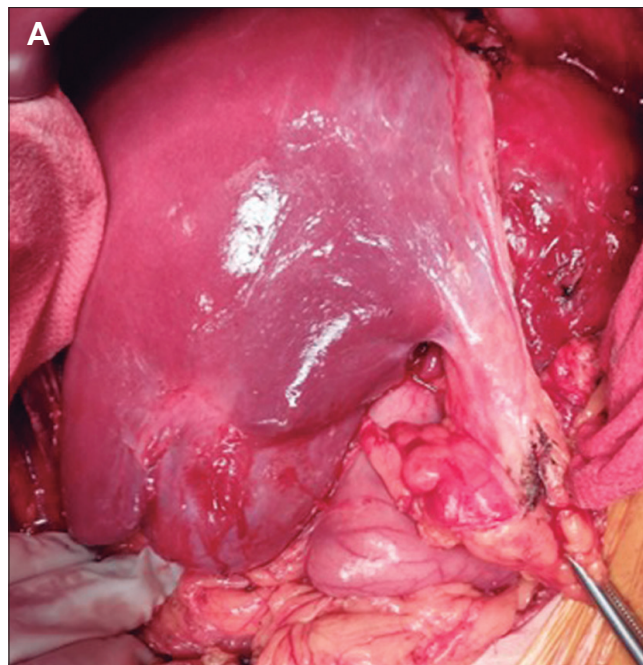


Figura 2B. Nódulo granulomatoso con centro caseoso

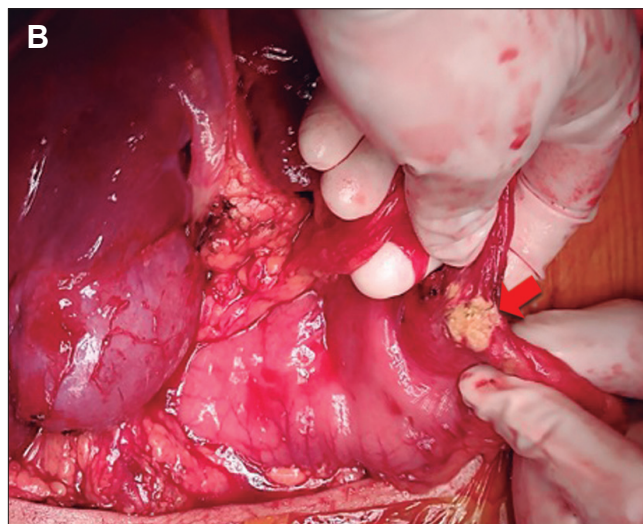


Figura 1C. Tomografía computada en la que se observa la lesión nodular delimitada

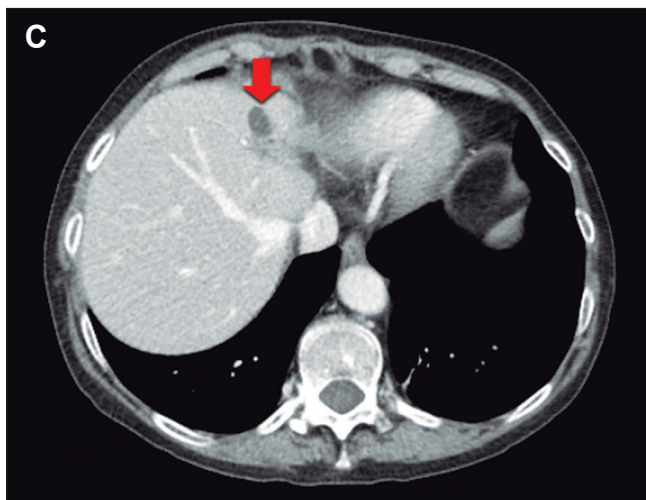
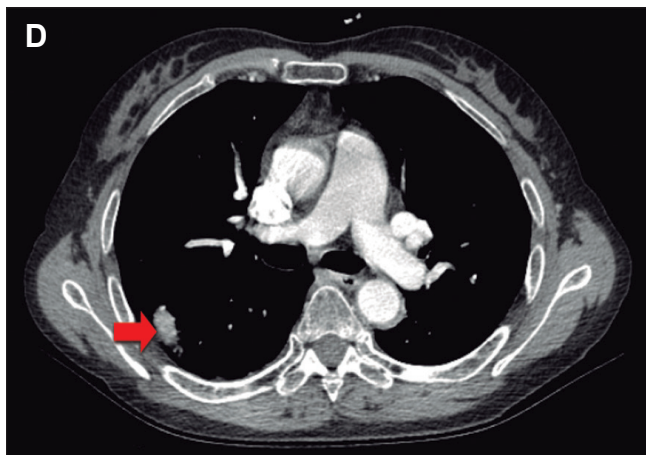


Figura 1D. Nódulo pulmonar en lóbulo inferior derecho



En el postoperatorio la paciente evoluciona favorablemente, egresando de la internación al 12° día. Concorre a controles ambulatorios con normalidad. En el estudio diferido de la anatomía patológica se informa la presencia de tejido hepático con grados variables de fibrosis anárquica (Figura 3A) granulomas pobremente conformados, compuestos por abundantes macrófagos, linfocitos, plasmocitos, células epitelioides y ocasionales células gigantes multinucleadas. Los macrófagos contienen en sus citoplasmas elementos levaduriformes que se tiñen con PAS, Grocott y débilmente con Giemsa (Figura 3B). Hallazgos similares se observan en la biopsia de tejido peritoneal, siendo compatibles con el diagnóstico de histoplasmosis hepática y peritoneal. En consenso con Infectología se decide iniciar un tratamiento farmacológico prolongado con itraconazol 200 mg cada 12 horas. Actualmente, la paciente se encuentra asintomática y continúa en seguimiento interdisciplinario, realizando controles periódicos.

Figura 3. Biopsia hepática con tricrómico de Masson, se observan extensas áreas de coloración azulada que corresponden a fibras colágenas

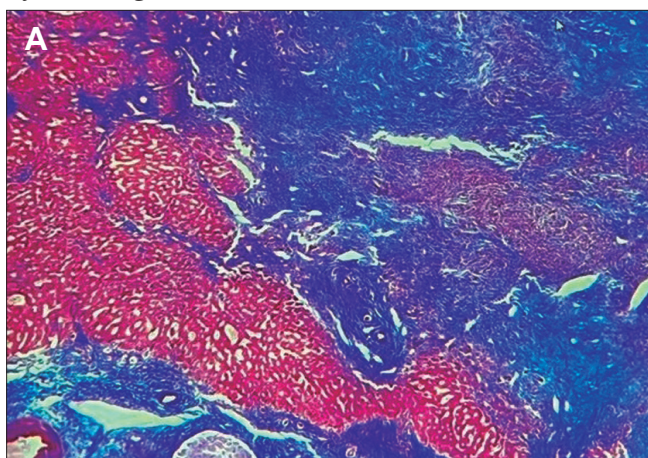
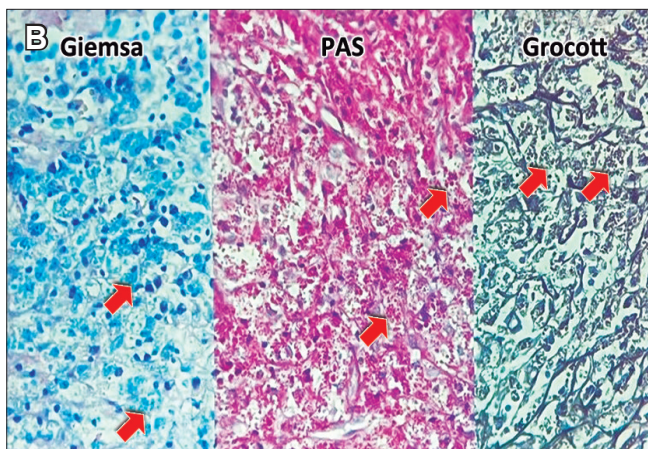


Figura 3. Biopsia hepática con tinciones de Giemsa, PAS y Grocott donde se aprecian macrófagos con múltiples elementos levaduriformes



Discusión

En 1905, Samuel Taylor Darling identificó por casualidad un microorganismo parecido a un protozooario en una muestra de autopsia mientras intentaba comprender la malaria, enfermedad que prevalecía durante la construcción del Canal de Panamá. Llamó a este microorganismo *Histoplasma capsulatum* porque invadía el citoplasma (“plasma”) de las células similares a histiocitos (“Histo”) y tenía un halo refractivo que simulaba una cápsula (“capsulatum”), un nombre inapropiado.⁴

H. capsulatum es un hongo dimórfico, es decir, que puede presentar un estado micelial o levaduriforme de acuerdo a la etapa de su desarrollo. Los micelios se encuentran en la tierra, proliferando con facilidad en las deyecciones de aves. Allí, la construcción o excavación de los suelos genera aerosolización de las esporas, que constituyen la forma infectiva. Por otro lado, en los tejidos animales parasitados se encuentra en forma de levadura.

Luego de la inhalación de esporas, *H. capsulatum* es fagocitado por los macrófagos tisulares. Puede proliferar en su interior, infiltrar ganglios linfáticos regionales o diseminarse por vía linfática o hematogena a los órganos del sistema retículo-endotelial, hasta el desarrollo de la inmunidad mediada por células. Ésta puede resultar en la eliminación completa del microorganismo o su contención a través de la formación de granulomas.⁵ En el caso de nuestra paciente, el impacto multifocal a nivel abdominal resulta compatible con un cuadro de diseminación sistémica; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico por el cual no presentó síntomas de una afección respiratoria en primera instancia, pese a observarse un nódulo pulmonar, no resulta del todo claro. Es sabido que la histoplasmosis diseminada progresiva se presenta con mucha mayor frecuencia en pacientes con inmunosupresión, representando la asociación con VIH el 90% de los casos en nuestra región; seguida en frecuencia por enfermedades oncohematológicas, uso prolongado de corticoides en altas dosis, receptores de trasplantes de órganos sólidos con rechazo crónico, y enfermedades autoinmunes.² En algunos individuos que cursan una primoinfección subclínica, puede ocurrir una reactivación cuando reciben inmunosupresión.⁶ Suponemos que éste podría ser el caso de nuestra paciente, debido al largo tiempo de evolución de la lesión y a sus manifestaciones clínicas esporádicas, que podrían tener como desencadenante la medicación inmunosupresora administrada a causa de la miastenia gravis.

Los pacientes con compromiso hepático se presentan con síntomas inespecíficos, como fiebre de origen desconocido, náuseas y vómitos, dolor abdominal, ictericia y alteración del hepatograma.⁷⁻⁹ Los hallazgos patológicos

más habituales incluyen hepatomegalia marcada o infiltración parcheada, siendo infrecuente la presencia de lesiones nodulares o pseudotumorales a este nivel.¹⁰ Por ende, son escasos los reportes en la literatura sobre resecciones hepáticas en ese contexto.¹¹ En cuanto a la histoplasmosis peritoneal, se manifiesta como nódulos o masas de tamaño variable, que en la tomografía presentan densidad de partes blandas y ocasional realce con contraste endovenoso. Puede cursar con ascitis, emulando un cuadro de peritonitis secundaria, llevando con frecuencia a una exploración quirúrgica de emergencia. En esos casos, macroscópicamente resulta indistinguible de la tuberculosis diseminada peritoneal, patología con la que frecuentemente es confundida, dada su mayor incidencia.^{10,12-14} Otro diagnóstico diferencial a tener en cuenta es la colangiopatía por IgG4, que se relaciona con el antecedente de miastenia gravis, dado que esta última enfermedad también es mediada por anticuerpos; si bien se trata predominantemente de IgG1 e IgG3, también se han encontrado IgG2 e isotipos IgG4.¹⁵ En este caso, se realizó la marcación de la biopsia para IgG4, que resultó negativa. Además, existe una amplia variedad de patologías a descartar; desde enfermedades autoinmunes como la sarcoidosis y la cirrosis biliar primaria, hasta lesiones malignas o infecciones sistémicas como otras micosis, o brucelosis.¹⁶ La realización de serologías y detección de galactomananos en sangre y orina pueden orientar el diagnóstico, sin embargo la ausencia de un resultado positivo no descarta la infección. Por estos motivos, su interpretación requiere un alto índice de sospecha.

Conclusión

La afección peritoneal y hepática focal por *Histoplasma capsulatum* es una entidad sumamente infrecuente, pero que debe considerarse frente a un paciente con ictericia, fiebre y hallazgos imagenológicos inespecíficos. Esperamos que el reporte de este caso permita concientizar sobre su incidencia y aumentar el índice de sospecha en la práctica clínica.

Consentimiento para la publicación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Mollard L, Chahdi Beltrame M, Salutto V L y col. Histoplasmosis hepática y peritoneal simulando otra patología. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(4):506-511. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i4.259>

Referencias

- Davel G., Canteros CE. Situación de las micosis en la República Argentina. Rev. argent. microbiol. [Internet]. 2007 Mar [citado 2022 Jul 18];39(1):28-33. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412007000100008&lng=es
- Negrón R. Histoplasmosis en América Latina. Biomédica [Internet]. 1 [citado 18 de julio de 2022];31(3):301-4. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/597>
- Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Neurology [Internet]. 2000 [citado el 26 de septiembre de 2022];55(1):16-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891897/4>
- Mahajan M. Etimología: Histoplasma capsulatum. Emerg Infect Dis [Internet]. 2021 [citado el 26 de septiembre de 2022];27(3):969-969. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2703.et2703>
- Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. Medicine (Baltimore) [Internet]. 1981 [citado el 9 de diciembre de 2022];60(4):231-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7017339/>
- Wheat J. Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. Medicine (Baltimore) [Internet]. 1997 [citado el 9 de diciembre de 2022];76(5):339-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9352737/7/>. Rihana NA, Kandula M, Velez A, Dahal K, O'Neill EB. Histoplasmosis presenting as granulomatous hepatitis: case report and review of the literature. Case Rep Med. 2014 Jun 9;2014:879535.

7. Rihana NA, Kandula M, Velez A, Dahal K, O'Neill EB. Histoplasmosis presenting as granulomatous hepatitis: case report and review of the literature. *Case Rep Med* [Internet]. 2014 [citado el 9 de diciembre de 2022];2014:879535. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25013413/>
8. Muhanna A, Nimri FM, Almomani ZA, Al Momani L, Likhitsup A. Granulomatous hepatitis secondary to histoplasmosis in an immunocompetent patient. *Cureus* [Internet]. 2021 [citado el 9 de diciembre de 2022];13(9):e17631. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34513533/>
9. Kibria R, Bari K, Ali SA, Barde CJ. "Ohio River valley fever" presenting as isolated granulomatous hepatitis: a case report. *South Med J* [Internet]. 2009 [citado el 9 de diciembre de 2022];102(6):656-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434026/>
10. Lamps LW, Molina CP, West AB, Haggitt RC, Scott MA. The pathologic spectrum of gastrointestinal and hepatic histoplasmosis. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2000 [citado el 9 de diciembre de 2022];113(1):64-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10631859/>
11. Martin RC 2nd, Edwards MJ, McMasters KM. Histoplasmosis as an isolated liver lesion: review and surgical therapy. *Am Surg* [Internet]. 2001 [citado el 9 de diciembre de 2022];67(5):430-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11379642/>
12. Arlet JB, Furco-Mazzantini A, Huerre M, Neuville S, Molina JM. African histoplasmosis infection with peritoneal involvement. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2004 [citado el 9 de diciembre de 2022];23(4):342-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15015032/>
13. Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* [Internet]. 2009 [citado el 9 de diciembre de 2022];29(2):347-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325052/>
14. Rimtepathip PP, Erickson A, Katner H, Bakri Y. Disseminated histoplasmosis presenting as pelvic inflammatory disease. *Clin Case Rep* [Internet]. 2016 [citado el 9 de diciembre de 2022];4(1):76-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26783441/>
15. Rødgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1987 [citado el 26 de septiembre de 2022];67(1):82-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3621677/>
16. Drebber U, Kasper H-U, Ratering J, Wedemeyer I, Schirmacher P, Dienes H-P, *et al.* Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis-a study of 442 cases: Hepatic granulomas. *Liver Int* [Internet]. 2008 [citado el 9 de diciembre de 2022];28(6):828-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18312287/>