

Histoplasmosis Asociada A Cueva En Venezuela

Suarez J., Torres J, Naranjo L*, Torres Viera C**, Abdul S**, Rios A***, Franciosi J****,
Dolande M *****, Rodríguez S, Zerpa N. y Capino J*******

*Hospital J.M. de los Ríos

**Instituto de Medicina Tropical. UCV

***Servicio de Micología. Hospital Vargas,

****Servicio de Emergencia Pediátrica. Policlínica Metropolitana, Caracas

*****Instituto Nacional de Higiene. MSDS

*****Sociedad Venezolana de Espeleología

Resumen

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa de distribución mundial, descrita en todos los continentes - con excepción de la Antártica - y causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, el cual se adquiere por inhalación de conidias, que se transforman dentro del hospedero en levaduras ^(1,2). En la literatura han sido reseñadas diversas epidemias de histoplasmosis asociadas con la exposición común a la fase infectante del hongo, en actividades tales como visitas a cuevas, limpieza de parques o demolición de edificios. Una extensa epidemia de histoplasmosis pulmonar aguda fue documentada entre un grupo de estudiantes de bachillerato quienes en forma simultánea visitaron, en el mes de marzo del 2000, dos cámaras de la Cueva "Alfredo Jahn" (Estado Miranda), la cual constituye una de las cavernas más grandes del país.

Palabras clave: histoplasmosis, *H.Capsulatum*, histoplasmosis pulmonar asintomática, infección pulmonar aguda.

Introducción

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa de distribución mundial, descrita en todos los continentes - con excepción de la Antártica - y causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, el cual se adquiere por inhalación de conidias, que se transforman dentro del hospedero en levaduras ^(1,2). Hay condiciones ambientales que favorecen el desarrollo del hongo como son: temperatura entre 22°C y 29°C, precipitación anual entre 800 y 1200 mm y humedad atmosférica relativa entre 67 y 87%.^(1,3)

En la literatura han sido reseñadas diversas epidemias de histoplasmosis asociadas con la exposición común a la fase infectante del hongo, en actividades tales como visitas a cuevas, limpieza de parques o demolición de edificios. La severidad de la enfermedad va a depender de la intensidad de la exposición y la inmunidad previa del huésped, siendo el órgano de choque principal los pulmones. La misma puede clasificarse en pulmonar asintomática (subclínica) o infección pulmonar difusa. La diseminación hematógena, desde los pulmones a otros tejidos, probablemente ocurre en todos los individuos infectados durante las dos primeras semanas antes de que la inmunidad específica se haya desarrollado. Pero en la mayoría de los casos no es progresiva, lo que lleva al desarrollo de granulomas calcificados en el hígado y/o bazo. La

diseminación progresiva ocurre primariamente en aquellas personas con inmunosupresión y en las edades extremas de la vida. ⁽³⁾

El diagnóstico es epidemiológico, clínico y de laboratorio, el cual puede ser hecho por métodos directos (examen microscópico, cultivo e inoculación en animales) e indirectos relacionados con la respuesta específica inmune del paciente e incluye la determinación de anticuerpos en suero del paciente y la prueba intradérmica con Histoplasmina (intradermoreacción). ⁽¹⁾

Una extensa epidemia de histoplasmosis pulmonar aguda fue documentada entre un grupo de estudiantes de bachillerato quienes en forma simultánea visitaron, en el mes de marzo del 2000, dos cámaras de la Cueva "Alfredo Jahn" (Estado Miranda), la cual constituye una de las cavernas más grandes del país.

Objetivo

Describir un inusual brote de histoplasmosis pulmonar aguda en pacientes inmunocompetentes, asociado a una exposición única durante la visita a una cueva.

Materiales y Métodos

Treinta y cuatro estudiantes y un profesor penetraron en la Cueva "Alfredo Jahn", permaneciendo en ella aproximadamente 20 minutos. Veintiocho de los estudiantes (17 hembras, 11 varones; con un rango de edad entre 15-18 años, media: 17 años) pudieron ser estudiados desde el punto de vista clínico, radiológico e inmunológico.

Resultados

De los 28 estudiantes evaluados, 20 (71.4%) desarrollaron enfermedad aguda y 64.3% de éstos la presentaron dentro de los 10-28 días (con una mediana de 14 días) posteriores a la exposición. En 2 (7.1%) de los casos que permanecieron asintomáticos, fue posible demostrar alteraciones en la Rx de tórax y/o en la serología para histoplasmosis. El profesor de 39 años de edad, un hombre previamente sano, también enfermó 14 días después de la exposición.

Los signos y síntomas entre los 20 estudiantes enfermos incluyeron fiebre (77.7%), tos no productiva (72.2%), cefalea (66.6%), náuseas y vómitos (50%), rash (38.8%), dolor abdominal (38.8%), astenia (33.3%), dolor torácico (22.2%), disnea (16.6%), mialgias (16.6%) y en un caso (5.5%) eritema nodoso. El 46.4% de los 28 estudiantes y el 65% de aquellos que desarrollaron anomalías clínicas o de laboratorio mostraron un test de inmunodifusión doble en gel específico positivo dentro de las siguientes 6-12 semanas.

Siete pacientes requirieron tratamiento ambulatorio a base de itraconazol V.O. 200 mg/día, durante 4-6 semanas, debido a la severidad y/o persistencia de las manifestaciones clínicas originales, o el desarrollo de complicaciones, observándose la remisión completa de los síntomas, en el transcurso de las primeras dos semanas de tratamiento.

Discusión

La histoplasmosis fue descrita originalmente por Samuel Darling en Panamá en 1905, en un paciente muerto por un supuesto Kala-azar, encontrándose en el interior de los macrófagos parásitos semejantes a un plasmodium encapsulado, el cual fue denominado *H. capsulatum*. En Venezuela se conoce la enfermedad desde 1949, por encuestas epidemiológicas y en 1953 se realizó el primer aislamiento de un paciente que muere a causa de una histoplasmosis diseminada. Posteriormente se realizan nuevos aislamientos en pacientes y se comunica una epidemia en escolares que entran en la Cueva de la Vieja Sanare (Edo Lara), aislándose en el suelo de la misma al *H. capsulatum* por primera vez en Venezuela. Luego fueron comunicados otros aislamientos de los alrededores de Caracas (Edo. Miranda) y Cueva del Guácharo (Edo Monagas).⁽¹⁾

A nivel mundial se han presentado varios reportes de epidemias de histoplasmosis relacionadas a visitas a cuevas. En tales ambientes, el microorganismo se encuentra típicamente en los 20 cm superiores de la capa superficial del suelo y prefiere los terrenos ácidos, con alto contenido de nitrógeno, generalmente asociado a la acumulación de excrementos de pájaros y murciélagos, lo que hace que se produzca una acelerada esporulación y explica en parte el desarrollo del *H. capsulatum* en los llamados nichos ecológicos o microfocos^(1,3). El hongo es encontrado más comúnmente en las áreas en las que el guano está en descomposición y mezclado con el suelo^(4,5,6), pudiendo alcanzar concentraciones las cuales exceden 10^5 partículas por gramo de suelo.⁽⁷⁾ El guano fresco es menos probable que contenga una concentración elevada de partículas infecciosas. A diferencia de las aves, infectadas naturalmente por el hongo, los murciélagos son capaces de albergar el microorganismo en su tracto digestivo, originándose ulceraciones crónicas y siendo diseminado a través de las deyecciones.⁽⁸⁾ Las partículas infectantes presentes en el suelo son fácilmente liberadas y aerosolizadas como consecuencia de cualquier actividad que remueva o perturbe las capas superficiales del terreno

En 1976, se reportó una epidemia de 16 casos de histoplasmosis inhalatoria benigna aguda después de una visita a una cueva, confirmándose el diagnóstico en 13 pacientes por radiología de tórax, histoplasmina y serología específica para histoplasma.⁽⁹⁾ En Costa Rica hubo una epidemia, en 1988, en la cual 17 estudiantes entraron a una cueva, donde 15 de ellos se enfermaron y de éstos, 12 tuvieron evidencia de histoplasmosis por fijación de complemento, test de inmunodifusión o detección de antígeno urinario.⁽¹⁰⁾ Otro reporte, en 1995, señala una epidemia de histoplasmosis pulmonar aguda en un grupo de 24 personas que visitaron una cueva en Nueva Caledonia, donde 21 de las 24 personas expuestas enfermaron.⁽¹¹⁾ En noviembre de 1999, se reportó una epidemia en 6 jóvenes chilenos que viajaron a Ecuador y visitaron una cueva de murciélagos, permaneciendo 5-10 minutos en el interior de la misma. Los afectados tuvieron síntomas respiratorios y Rx de tórax con infiltrados nodulares múltiples, así como histoplasmina positiva, realizándose serología para histoplasma en dos, de los cuales una fue negativa y otra positiva con títulos bajos. A todos se les trató con Itraconazol por tres semanas volviéndose asintomáticos y regresando a lo normal la Rx de tórax.⁽¹²⁾

La Cueva Alfredo Jahn se encuentra a 4 Km al Oeste del pueblo de Birongo y a 7 Km de Curiepe en el Estado Miranda, a dos horas de Caracas. La exploración científica de esta caverna se inició el 19 de marzo de 1952 por Juan Antonio Trochoni, Eugenio De Bellard y Roberto Contreras. La cueva posee 15 bocas o entradas con una longitud de trayecto horizontal de 4.292 mts y un

desnivel de 67 mts y está relacionada con la Quebrada Cambural, que la atraviesa de punta a punta, lo que la hace ser considerada de bajo riesgo para la infección por *H. capsulatum*. La temperatura de la cueva descrita en la literatura oscila entre 22°C y 26°C, siendo corroborada por nuestro grupo de estudio al conseguir en todo el trayecto de la cueva un promedio de 24°C. La fauna de la cueva es muy diversa. Se puede encontrar al menos 3 especies de Murciélagos, entre ellos el vampiro clásico (*Desmodus rotundus*), una especie insectívora común (*Pteronotus parnellii*) y una especie omnívora (*Phyllostomus hastatus*), numerosos insectos, arácnidos y crustáceos. El suelo en las áreas donde se ubican las colonias de murciélagos está cubierto por una cantidad considerable de guano. ^(13,14)

La gran mayoría (>90%) de las infecciones primarias no son reconocidas por el médico ya que corresponden a formas asintomáticas o a procesos moderados tipo influenza. En general, los individuos de edad avanzada, los menores de 2 años y aquellos cuyo sistema inmunológico está comprometido, tienen mayor tendencia a desarrollar síntomas por la infección aguda.

Al igual que lo observado en nuestra serie de casos, el periodo de incubación de la enfermedad es de 7 a 21 días, y en muchos individuos las manifestaciones son evidentes a partir del día 14 ^(15, 16, 17). Fiebre elevada (hasta 42°C), cefalea, tos no productiva, escalofríos y dolor torácico, usualmente retroesternal, el cual se piensa que es causado por el aumento de tamaño de los ganglios mediastinales y/o parahiliares, son los síntomas más comunes ⁽¹⁸⁾. La mayor parte de los síntomas desaparece al cabo de 10 días, pero pueden persistir durante varias semanas si el inóculo es masivo. La infección pulmonar aguda puede acompañarse de manifestaciones reumatológicas como artralgias, eritema nodoso y eritema multiforme en cerca del 6% de los pacientes, en su mayoría mujeres ^(19, 20). Por otro lado, tal como se observó en uno de nuestros casos, las manifestaciones reumatológicas pueden ser los síntomas iniciales de la infección.

Usualmente, los hallazgos al examen físico en la histoplasmosis pulmonar aguda son mínimos. Es posible auscultar crepitantes y raramente se constata hepatoesplenomegalia. Las alteraciones radiológicas más típicas son las de neumonitis intersticial en áreas aisladas, que eventualmente calcifican, y adenopatías parahiliares. Los derrames pleurales son infrecuentes. El conteo de leucocitos usualmente es normal, pero en aproximadamente un tercio de los casos se observa leucocitosis o leucopenia. ⁽²⁰⁾ Otra alteración de laboratorio común es la elevación transitoria de los niveles de séricos de fosfatasa alcalina. En los casos que evolucionan a la curación es común observar el desarrollo de un complejo de Ghon y calcificaciones pulmonares. Adicionalmente, pueden observarse calcificaciones esplénicas o hepáticas.

La histoplasmosis pulmonar aguda debe diferenciarse de la influenza y otras formas de neumonía adquirida en la comunidad. En los casos con adenopatías mediastinales, el diagnóstico diferencial debe incluir también a neoplasias hematológicas y la sarcoidosis. En ausencia de una historia franca de exposición, no siempre es fácil establecer la relación con el agente causal y los síntomas del paciente, aun en áreas de conocida endemicidad.

Llama la atención la, relativamente, baja tasa de positividad de las pruebas serológicas de inmunodifusión doble en los pacientes estudiados, la cual alcanzó apenas el 65% de aquellos individuos que desarrollaron alteraciones clínicas o de laboratorio, a pesar de haberse practicado cerca de 6 semanas después de la exposición inicial y haber sido repetidas al cabo de 12 semanas

en los casos cuyos resultados fueron originalmente negativos. Esta situación dificulta la confirmación de la etiología en esta forma de la enfermedad, en la cual frecuentemente no se dispone de otras muestras que permitan la demostración directa del agente causal.

Conclusiones:

1.- Aunque la cueva no es considerada ambientalmente favorable para la transmisión de histoplasmosis, debido a la elevada humedad interna predominante durante gran parte del año, el gran porcentaje de personas del grupo estudiado que desarrolló infección y enfermedad clínica en relación con una exposición ambiental relativamente breve, es indicativo de la ocurrencia de un elevado inóculo.

2.- Este reporte constituye uno de los más grandes registrados en la literatura local y mundial.

3.- Se resaltan las dificultades para el diagnóstico etiológico de la forma pulmonar aguda de la enfermedad en los casos en los cuales no es posible identificar una exposición franca a la infección.

4.- En vista que la cueva Alfredo Jahn es frecuentemente visitada por venezolanos y extranjeros por su alto atractivo turístico y sus bellezas naturales, se recomienda orientar a los visitantes potenciales sobre el riesgo de adquirir histoplasmosis, con el fin de que se tomen las medidas preventivas necesarias.

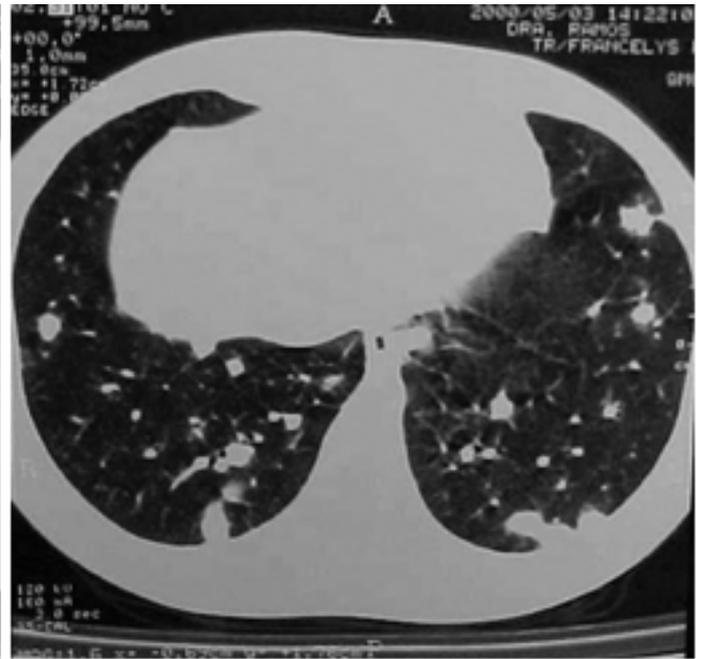
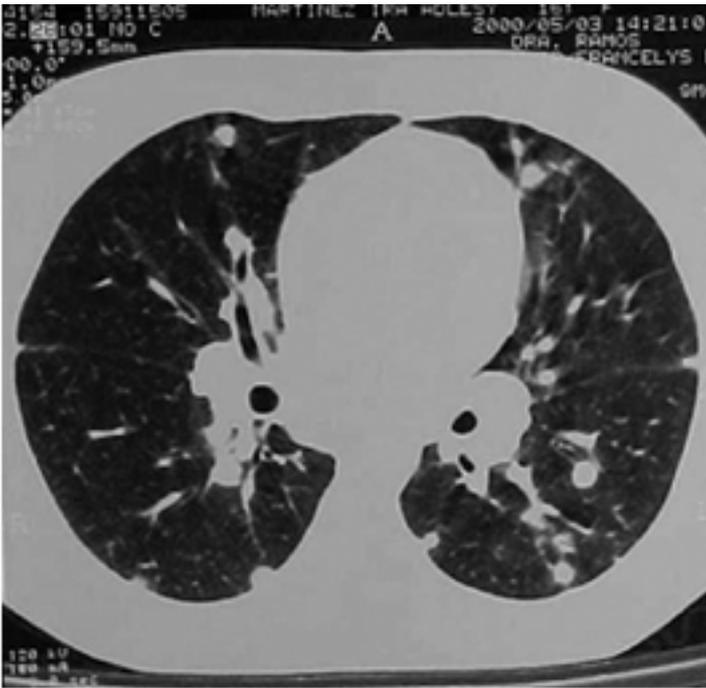
Bibliografía

1. **Vargas-Montiel, H.** Histoplasmosis. *Temas de Micología Médica*. Capítulo 13. Enero 1996. Caracas-Venezuela.
2. **Rios-Fabra, A., Restrepo, A. and Istúriz R.** Fungal Infection in Latin American Countries. *Infect Dis Clin North Am* 8 1994, (1): 129-1544
3. **Wheat, J., Sarosi, G., McKinsey, D., Hamill, R., Bradsher, R., Johnson, P., Loyd, J. and Kauffman C.** Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis. *CID* 2000; 30 (April) .
4. **Brandesberg JW.** Fungi found in association with *Histoplasma capsulatum* in a naturally contaminated site in Clarksburg, Maryland. *Sabouraudia*. 1968, 6: 246-254.
5. **Rippon JW.** Histoplasmosis. In: *Medical Mycology: The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1982: 342.
6. **Zeidberg LD, Ajello L, Webster RH.** Physical and chemical factors in relation to *Histoplasma capsulatum* in soil. *Science*. 1955, 122:33-34.
7. **Weeks RJ, Tosh FE, Chin TDY.** Estimation of the number of viable particles of *Histoplasma capsulatum* in soil. *Mycopathologia*. 1968, 35:233-238.
8. **DiSalvo AF, Ajello L, Palmer JW, Winkler WG.** Isolation of *Histoplasma capsulatum* from Arizona bats. *Am J Epidemiol*. 1969, 89:606-614.
9. **Isbister, J., Elliot, M. and Nogrady, S.** Histoplasmosis: an outbreak occurring among young men who visited one cave. *Med J Aust* 1976, 14:243-8
10. **Johnson J, et al.** International Notes Cave-Associated Histoplasmosis—Costa Rica. *MMWR* may 27,1988, 37: 312-3.
11. **Noel, M., Levenes, H., Duval, P., Barbe C, Ramognino P and Verhaegen F.** Epidemic of pulmonary histoplasmosis after visiting a cave in New Caledonia. *Sante* 1995, 5:219-25.

12. **Wolff, M.** Outbreak of Acute Histoplasmosis in Chilean Travelers to the Ecuadorian Jungle: An Example of Geographic Medicine. *Rev Med Chil* 1999, 127: 1359-64
13. Catastro Espeleológico de Venezuela. *Bol Soc Ven Espel* 1973, 4: 39-88
14. Cueva Alfredo Jahn. <http://www.geocities.com/climbdave/Jahn.htm>
15. **Goodwin RA Jr, Loyd JE, Des Prez RM.** Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* (Baltimore). 1981, 60:231-266.
16. **Goodwin RA Jr, Des Prez RM.** Histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis.* 1978, 117: 929-956.
17. **Storch G, Burford JG, George RB, et al.** Acute histoplasmosis: Description of an outbreak in northern Louisiana. *Chest.* 1980, 77: 38-42.
18. **Wergin WP.** Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *Am J Med.* 1973, 54: 333-342.
19. **Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, et al.** Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum.* 1983, 26: 1065-1070.
20. **Wheat J.** Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine* (Baltimore). 1997, 76: 339-353.



Figura 1
Rayos X de Tórax en proyección PA muestra múltiples imágenes nodulares bilateralmente, todas menor a 2 cm, mas notoras en las bases. No hay consolidados focales. no hay derrame pleural, ni alteraciones en el mediastino



2



3

Figuras 2, 3 y 4
Cortes de Tomografía axial computarizada en ventana pulmonar muestran múltiples nódulos de 1 a 2 cm de diámetro dispersos en ambos pulmones, sin calcificaciones, no están cavitados.