
REPORTE CLINICO: HISTOPLASMOSIS DISEMINADA ALOCTONA EN UN PACIENTE CON SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

(Clinical report: Disseminated allocthonous histoplasmosis in a acquired immunodeficiency syndrome patient)

***Rodrigo Cruz; **Héctor Opazo; *** Elizabeth Barthel;
****Silvia Campos & *Eduardo Piontelli**

*Univ. de Valparaíso, Esc. de Medicina, Cátedra de Micología, Casilla 92 V Valparaíso, Chile.

**Univ. de Valparaíso, Esc. de Medicina, Cátedra de Anatomía Patológica,

*** Hospital Carlos van Buren, Unidad de Infectología, Valparaíso;

**** Hospital Eduardo Pereira, Servicio Medicina Interna, Valparaíso

Palabras clave: *Histoplasma capsulatum*, alóctono, SIDA, Chile.

Key words: *Histoplasma capsulatum*, allocthonous, AIDS, Chile.

RESUMEN

Se describe un caso de histoplasmosis diseminada alóctona en un paciente con SIDA, de nacionalidad colombiana, quien ingresó al país en Marzo del 2006. Consultó por cuadro clínico de 2 meses de evolución, con dolor abdominal intenso, vómitos, baja de peso, diaforesis, fiebre vespertina, adenopatías múltiples y candidosis oral. De los exámenes destacó radiografía de tórax con infiltrado intersticial, pancitopenia, ELISA para VIH positivo y cultivos microbiológicos negativos. El paciente evolucionó desfavorablemente a pesar del tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro; se tomó biopsia de ganglio cervical cuyo informe reveló presencia de levaduras gemantes en focos de necrosis, por lo que se inició tratamiento con anfotericina B y se repitió la biopsia para cultivo micológico cuyo informe fue *Histoplasma capsulatum*. Posteriormente evolucionó favorablemente, afebril y con parcial mejoría del estado general, sin embargo, el día 17/11/06 cursa con agitación, desaturación y un día después fallece por causa indeterminada. Se comenta este inhabitual caso nacional con algunos aportes epidemiológicos, de diagnóstico y sistemáticos.

INTRODUCCION

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* Darling, es uno de los hongos patógenos dimórficos mejor estudiados, cuya variación morfológica (hifas/levaduras) está fuertemente asociada a su estilo de vida y patogénesis. Este hongo cosmopolita tiene una mayor distribución en zonas

ABSTRACT

A case of disseminated allocthonous histoplasmosis in a Colombian AIDS patient who came to the country in March 2006 is described. He consulted for a clinic syndrome which had started two months before and which was characterized by intense abdominal pain, vomits, weight loss, diaphoresis, evening fever, multiple adenopathies and oral candidosis. Among the exams he was submitted to it is noteworthy a thorax X-rays with interstitial infiltrate, pancitopenia, ELISA to detect positive VIH and negative microbiological cultures. The patient reacted unsatisfactorily in spite of the empirical, broad spectrum antimicrobial treatment; the cervical ganglion was biopsied revealing the presence of gemant yeasts in necrosis focuses after which a treatment with anfotericine B was started, byopsia was repeated to get a mycological culture resulting *Histoplasma capsulatum*. Later on he reacted satisfactorily, he had no fever and showed a partial improvement in his general state, however on 11/17/06 he undergoes agitation, desaturation and he dies the following day due to an undetermined cause. This rarely frequent national case is commented together with the delivery of some epidemiological as well as diagnostic and systematic information.

templadas y tropicales, siendo endémico en NorteAmérica en el valle de Ohio, Mississippi (Rippon, 1988) y en algunos países de Centroamérica (Puerto Rico, El Salvador, Costa Rica, República Dominicana), SudAmérica (Venezuela, Ecuador, Brazil, Paraguay, Uruguay y Argentina, Fig. 1), Sudeste Asiático, Africa y Europa (Unis, *et al.*, 2004;



Figura 1. Distribución geográfica de la Histoplasmosis en Sud América (áreas claras). La flecha indica la ubicación de los 2 casos autóctonos nacionales (Modificado de Guimarães et al., 2006).

Caplivski et al., 2005; Guimarães et al., 2006). Las cepas de Centro América y Sud América pertenecen a otras poblaciones en base a sus de mtDNA (Vincent et al., 1986). Sus otras variedades son: *H. capsulatum* var. *duboisii*, descrito sólo en África y *H. capsulatum* var. *farcinosum*, común en el Lejano Oeste y que produce linfangitis epizótica en caballos y mulas. El hábitat de la variedad *capsulatum* en su forma micelial (20-30°C), son los suelos húmedos, ácidos y con alto contenido de nitrógeno; en especial, los excrementos de pájaros y murciélagos favorecen su crecimiento y esporulación (Lottenberg et al., 1979; Kwon-Chung & Bennet, 1992; Sutton et al., 1998).

La presencia autóctona de este agente en Chile parece ser rara, con sólo 2 casos en la literatura (Olivareas et al., 1952; Moyano et al., 1977), siendo la mayoría de los casos confirmados en personas que han viajado a zonas endémicas (turismo) expuestas a los ambientes donde la concentración del agente es alta ya sea en el suelo o en el aire, tales como: cuevas, galerías, minas subterráneas o los diversos lugares donde anidan murciélagos (McKinsey et al., 1997; Corbalán, 1970; Oddo & Lobos, 1988; Oddó, et al., 1983, 1990; Wolff, 1999; Cabello et al., 2002).

La histoplasmosis es considerada la más común de

las micosis endémicas en pacientes con SIDA después de la criptococosis (McKinsey et al., 1997; Cahn, 2004) y el primer caso registrado en el país en un paciente con esta enfermedad fue en la década de los 90 (Pérez et al., 1993).

Nuestros objetivos se limitan a comentar, junto a los aspectos clínicos del caso, los actuales alcances ecológicos, patológicos, morfológicos y genéticos de este agente fúngico dimórfico.

CASO CLINICO

Paciente de 29 años, colombiano, heterosexual, con antecedentes de promiscuidad, que llega a Chile en Marzo del 2006. El 15/10/06 consulta en la Unidad de Emergencia del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso por un cuadro clínico de aproximadamente dos meses de evolución caracterizado por dolor abdominal intenso, vómitos a repetición, baja de peso de aproximadamente 20 kilos, diaforesis y fiebre de predominio vespertino. Se decide hospitalización para estudio, pero por falta de camas en dicho recinto se traslada al Hospital Eduardo Pereira de Valparaíso.

Dentro del examen físico destacó la presencia de adenopatías cervicales, supraclaviculares e inguinales, candidosis oral y fistula anal. De los exámenes de laboratorio destacó un hematocrito de 26%, leucocitos de 2300 células y 63000 plaquetas, además de una radiografía con infiltrado intersticial paracardíaco derecho (Fig. 2).

Posterior a su ingreso permanece febril (38°C), soporoso, con desorientación temporoespacial, se mantiene la pancitopenia, VHS: 2.18, fosfatasa alcalina de 914, LDH en sangre de 1328, hemocultivos negativos, urocultivos negativos, monotest negativo, baciloscopia de expectoración negativa y VDRL en sangre negativo. La ecotomografía abdominal mostró hepatoesplenomegalia y ascitis en fosa iliaca derecha e hipogastrio, radiografía de tórax que mostró derrame pleural izquierdo, además de ELISA para VIH positivo. Se decide iniciar terapia con

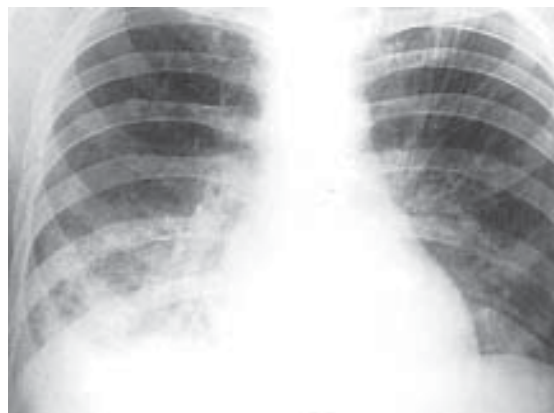


Figura 2.- Radiografía de tórax con infiltrado intersticial difuso con predominio paracardíaco derecho

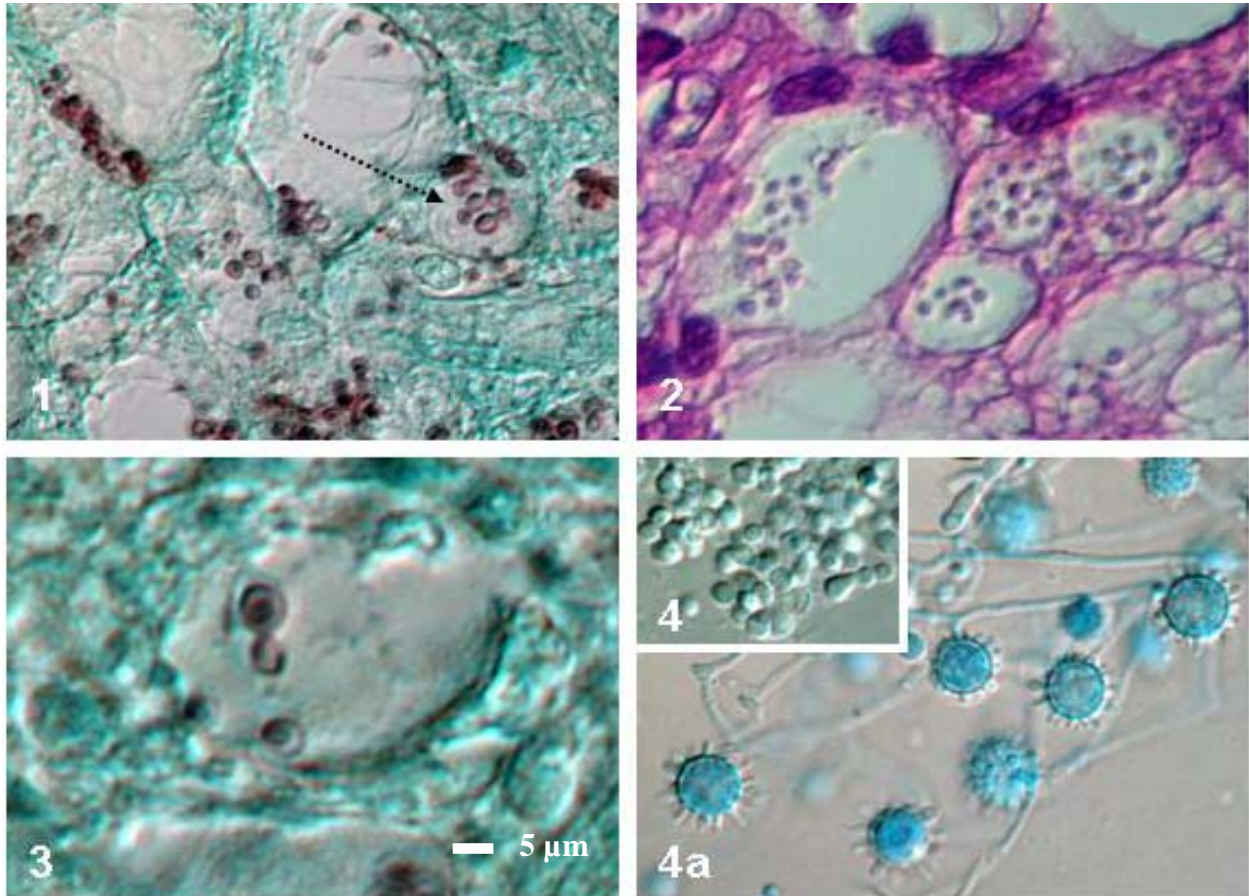


Figura 3. 1-4a, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. 1. Levaduras gemando en foco de necrosis de ganglio cervical (Gomori Grocott) 1000X. 2. Levaduras gemando en foco de necrosis de ganglio cervical (Hematoxilina Eosina) 1000x. 3. Blastoconidio mostrando un halo claro citoplasmático simulando una cápsula (Gomori Grocott). 4. Fase levaduriforme en cultivo agar cerebro corazón + extracto de levadura a 37°C, 1000x. 4a. Macroconidios tuberculados en agar Sabouraud a 25°C, 1000x.

cotrimoxazol, cefotaxima y clindamicina, además de biopsia de un ganglio cervical.

En los días siguientes evoluciona tórpidamente, con fiebre, taquicardia, disnea y alto requerimiento de oxígeno. El día 27/11/06, anatomía patológica informa la biopsia del ganglio cervical como: linfadenitis necrotizante micótica por levaduras (Fig. 1-2-3), se tomó nueva muestra de ganglio y se envió al laboratorio de Micología de la Universidad de Valparaíso para identificación del agente. Se inicia tratamiento con anfotericina B por catéter venoso central a dosis de 1 mg/K al día y se mantuvo el tratamiento con cotrimoxazol, anti TBC empírico, cefotaxima y clindamicina endovenosa, además de azitromicina (1 g semanal).

Posteriormente el paciente evoluciona favorablemente, cede la falla respiratoria y la fiebre, regresa parcialmente la pancitopenia y mejoran las pruebas hepáticas, por tal motivo se decide traslado al hospital Carlos Van Buren.

El 7/11/06, desde el laboratorio de Micología se informa del crecimiento de un hongo dimórfico correspon-

diente a *Histoplasma capsulatum*; se decide continuar con anfotericina B y se suspende la clindamicina y el tratamiento anti TBC. Posteriormente continua su mejoría clínica, con Hto: 21%, rcto. leuc.: 4200 células y plaquetas: 111000 células, por lo que fue transfundido con dos unidades de glóbulos rojos. El día 16/11/2006, completando 915 mg de anfotericina B, 23 días de cotrimoxazol y 20 días de cefotaxima, se decidió cambio a Itraconazol oral y se solicitó albendazol debido a informe coproparasitario de presencia de *Strongyloides stercoralis*.

El TAC de tórax y abdomen mostró infiltrados intersticiales bilaterales sugerentes de infección por germen atípico, además de atelectasia parcial del lóbulo inferior izquierdo, derrame pleural bilateral y cardiomegalia. En abdomen se observaron múltiples infartos en el bazo y colección subcapsular secundaria, leve hepatomegalia y moderada cantidad de líquido libre intraabdominal.

El día 17/11/06, cursa con agitación y desaturación, se indica hidrocortisona y haldol. El día 18/11/2006, a las

07:00 am fallece; se solicita la autopsia, la cual es rechazada por los familiares, razón por la cual la causa de muerte queda indeterminada.

COMENTARIOS GENERALES

La esporádica presentación clínica de la histoplasmosis en Chile como de otros hongos dimórficos, constituye un problema de diagnóstico por la falta de experiencia de la comunidad médica y por presentar un cuadro clínico inespecífico similar a otras enfermedades infecciosas, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. A pesar de que nuestras barreras geográficas favorables impiden el asentamiento de la mayoría de los patógenos primarios fúngicos, la globalización industrial, el intercambio de productos alimenticios y las aberturas de las fronteras para un turismo masivo desde y hacia zonas endémicas, podría permitir pequeños asentamientos de algunos agentes fúngicos aloctonos en los diversos microclimas que posee Chile.

Si bien es cierto que la mayoría de los casos de histoplasmosis diagnosticados en Chile, provienen de países donde este agente es endémico o simplemente presente en algunos hábitat particulares, existen al parecer sólo 2 casos autóctonos descritos y la existencia de otros no ha sido diagnosticada o se encuentra en forma de literatura gris (no publicada o sólo presentada a congresos).

La existencia de muchas aves y en especial de murciélagos en nuestra región costera, con un clima templado cálido favorable al crecimiento de *H.capsulatum* (20-27°C), una alta humedad relativa por la presencia del mar y neblinas frecuentes en la costa, suelos ácidos por las plantaciones forestales de *Pinus* y *Eucalyptus* que rodean el litoral, son situaciones que podrían aportar las condiciones favorables a la adaptación de este hongo en los suelos.

Obtención de las muestras

Las muestras clínicas analizadas para el diagnóstico de *H.capsulatum* pueden ser muy variadas, desde aspirado bronquial, lavado broncoalveolar, esputo, orina, lesiones en piel y mucosas, biopsias de ganglios o de médula ósea. Estas 2 últimas como exámenes histopatológicos, se consideran un método rápido para el diagnóstico de histoplasmosis invasiva mediante el uso de tinciones de PAS y Grocott Metenamina plata (GMS) (Wheat, 2003). Los hemocultivos son también de utilidad con porcentajes de más de un 50% de positividad, principalmente en los pacientes con histoplasmosis crónica o diseminada, ya sea mediante lisis centrifugación modificada, la que resulta más efectiva que los cultivos bifásicos (Santiago et al., 2004). Actualmente las máquinas BACTEC permiten muy buena eficiencia en aislamientos

de muchos tipos de especímenes bacterianos o fúngicos presentes en el torrente circulatorio.

La histopatología de un ganglio cervical fue en nuestro caso el primer aviso de esta micosis, la cual se ratificó posteriormente mediante el cultivo de otra biopsia en agar Sabouraud.

Aspectos morfo-fisiológicos en cultivos

H.capsulatum var. *capsulatum*, es un organismo dimórfico, filamentosos a temperaturas inferiores a 30°C, pero en las células de los mamíferos o en medios especiales a 35-37°C crece como una pequeña levadura gemante.

En las zonas endémicas o no endémicas, donde la histoplasmosis es una enfermedad registrada esporádicamente, los métodos convencionales de identificación se basan aún en el aislamiento del agente desde muestras clínicas mediante el cultivo del espécimen a 37°C durante 2 a 4 semanas; generalmente en medios enriquecidos usados en los laboratorios de hospitales, como agar cerebro corazón, agar sangre o agar chocolate, que permiten el desarrollo de ambas fases, levaduriforme y filamentosos a distintas temperaturas. También puede usarse agar al 2% de glucosa +1% de extracto de levadura, agar papa dextrosa + cisteína o en agar Sabouraud. Se conoce la lentitud de crecimiento de esta especie, situación que debe considerarse para no eliminar los cultivos antes de las 4-6 semanas. Deben efectuarse cultivos adicionales en los varios medios mencionados para obtener la morfología característica de las colonias y los patrones de esporulación que permitan demostrar las características macroconidias tuberculadas de la fase asexual de esta especie (Fig. 4a). *H. capsulatum*, no esporula bien en todos los cultivos, algunas cepas no lo hacen y un 10% produce sólo macroconidios de paredes lisas. Varias cepas no se convierten fácilmente en levaduras en medios especiales enriquecidos con cisteína debido a sus características fisiológicas intrínsecas y son necesarios varios trasposos a intervalos de 3-5 días. (Eisemberg & Goldman, 1991).

Debemos tener presente que en su fase levaduriforme este hongo presenta semejanzas con otras levaduras, especialmente en las preparaciones histológicas como en los cultivos, que pueden llevar a errores en el diagnóstico, principalmente con *Candida glabrata*, *Penicillium marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*. Por ende es necesario estar familiarizado con la morfología y el empleo de tinciones diferenciales (Guimarães et al., 2006).

Con respecto a su fase filamentosos, también pueden observarse similitudes con otros hongos anamórficos no relacionados, pero que presentan similar esporulación, como: *Blastomyces dermatitidis*, *Renispora flavissima* y algunas especies del género *Sepedonium* y *Chryso-*

porium (Kwon-Chung & Bennet, 1992), incluyendo la reciente especie descrita en Francia bajo el nombre de *Chrysosporium chiropterum* Beguin & Larcher (2004), aislada de excrementos de murciélagos y con una morfología similar a *H.capsulatum*. Se diferencia por su rápido crecimiento en cultivo, la producción de colonias rosadas a verdes, sin microconidios y no revierte a levadura a los 37°C.

La morfología de nuestra cepa de *H. capsulatum* var. *capsulatum* en cultivos enriquecidos como agar cerebro corazón + extracto de levadura, fue de lento crecimiento con colonias a los 12 días (25°C) de color blanco a crema, lanosas a granulosas con reverso crema, cuyos diámetros no superaron los 11 mm. Entre los 30-33°C, midieron entre los 9 y 10 mm y a los 36-37°C no sobrepasaron los 6 mm, adquiriendo un aspecto cremoso mucoide, de color blanco, que a la observación microscópica estaban integradas por levaduras gemando y algunas formas de transición especialmente en los bordes de las colonias (Fig.4). En agar Sabouraud glucosado con Caf., el medio usado para la siembra directa de trozos del ganglio cervical del enfermo, se observó un crecimiento medianamente lento en los primeros 6 días de incubación a 37°C que alrededor de la muestra formaron colonias cremosas, pequeñas, de aspecto mucoide. Al incubarse posteriormente a 25-27°C, rápidamente tomaron un aspecto algodonoso a francamente granular (4 días), lo que permitió observar mediante preparaciones con lactofenol y azul de algodón, los típicos macroconidios tuberculados de 9 a 14 µm (Fig. 4a), con proyecciones digitiformes en los de mayor tiempo de desarrollo. Estos aleuroconidios hialinos, de paredes gruesas, esféricos, terminales o laterales semejan clamidosporas. También observamos microconidios, subglobosos a ovoides 2-4 x 2,5-6 µm, sésiles o sobre un corto pedicelo en hifas indiferenciadas.

En los cultivos viejos (+de 25 días) en agar Sabouraud, las colonias adquirieron tonalidades de color ante con reverso cafésoso.

Destacamos el rápido crecimiento y la capacidad de esporulación de los primeros cultivos de la cepa estudiada (10-12 días), que no presentó caracteres aberrantes como se describen algunos casos en la literatura (Lacaz, *et al.*, 1999; Zuiani *et al.*, 2006).

La diversidad fenotípica y genotípica de *H. capsulatum* var. *capsulatum* es otro aspecto ampliamente conocido (ver. Romero-Martínez *et al.*, 2004), apoyando el concepto de que es una especie críptica o sea «un conjunto de especies» que se agrupan, pero con diferencias biológicas por su elevado polimorfismo genético (Kazuga *et al.*, 1999).

La capacidad de recombinación entre las cepas de áreas endémicas (Indiana, USA) es otra característica de esta especie, originando nuevas subpoblaciones, pero sin evidencias de correlación entre un particular genotipo

clonal, la severidad de la enfermedad o el estado inmune del hospedador (Carter *et al.*, 1996).

Algunas cepas de *H.capsulatum* difieren en su termotolerancia, en especial las cepas «Downs» (de bajo nivel de virulencia) que son más patógenas en hospederos con temperaturas corporales menores que 37°C y que se han aislado de pacientes con SIDA en USA (sin excluir que pueden infectarse también con las cepas tipo más comunes, G217 o G222B). Estas cepas de fenotipo Down, probablemente no producen infecciones sintomáticas en pacientes sanos (Spitzer *et al.*, 1990).

Diagnóstico no basado en cultivos

El cultivo positivo obtenido de un paciente con histoplasmosis es una de las mejores evidencias de la enfermedad, sin embargo, en aquellos pacientes asintomáticos que presentan su forma leve, los cultivos son negativos. Debido a esto, en zonas endémicas, se han desarrollado técnicas rápidas, que mencionaremos brevemente, aunque muchas de ellas no pueden efectuarse por falta de reactivos, lo costoso de algunas metodologías y los esporádicos casos en las zonas no endémicas.

1). Detección de anticuerpos.

a). La fijación de complemento ya sea con el antígeno de la fase levaduriforme o la fase micelial tiene un 70-80% de especificidad. Títulos entre 1:8 y 1:16 son considerados positivos débiles e indican infección antigua, pero pueden observarse también en personas sanas que viven en zonas endémicas. Títulos superiores a 1:32 son indicativos de histoplasmosis activa (Bauman & Smith, 1972; Kaufman *et al.*, 1972).

b). La inmunodifusión, mide cuantitativamente los anticuerpos precipitantes (precipitina H y M), es un método rápido, sencillo y efectivo, bastante común en los laboratorios en zonas endémicas, con una sensibilidad entre 70-100%. La presencia de ambas bandas de precipitinas H y M es conclusiva para el diagnóstico de histoplasmosis (Johnson *et al.*, 1984; Wheat, 2003).

c). La aglutinación del látex es una técnica con poca especificidad ya que algunos resultados falsos positivos se pueden dar en pacientes con tuberculosis y no discrimina bien entre anticuerpos de *H.capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis* (Khansari *et al.*, 1982).

d). Western blot y ELISA, ambas técnicas con buena sensibilidad y relativamente alta especificidad 70-95% según la metodología empleada (como la de histoplasmina purificada y deglicolisada) y la evolución de la enfermedad (Zancope-Oliveira *et al.*, 1994; Guimarães *et al.*, 2004).

2). Detección de antígenos.

La detección de antígenos es más efectiva que la

detección de anticuerpos en la histoplasmosis. Estos antígenos se encuentran en suero, orina, fluido pleural, lavado broncoalveolar, líquido cefaloraquídeo, etc. y son muy útiles en la enfermedad aguda, especialmente en los individuos con SIDA que no tienen generalmente anticuerpos detectables. Se puede emplear la detección del antígeno mediante anticuerpos fluorescentes en el esputo del paciente o en test inmunohistoquímicos. El radioinmuno ensayo es otra técnica para detectar antígenos (polisacárido) en suero y orina. La disminución de los títulos del antígeno se relacionan directamente con las condiciones clínicas del paciente y casos de falsos positivos pueden ocurrir en blastomycosis y paracoccidiomycosis (Wheat *et al.*, 1992, 2002; Wheat, 2003).

3). Test cutáneos. Se emplean para evaluar la reactividad de los pacientes con histoplasmosis y son usados para estudios epidemiológicos en individuos que visitan zonas no endémicas o endémicas y durante las epidemias (Edwards & Billings, 1971; Torres-Rodríguez *et al.*, 1999).

En Chile estos test cutáneos se efectuaron en la década de 1950 por varios investigadores y permitieron establecer que los índices de sensibilización de la población chilena frente a la histoplasmina en la zona central, fueron muy bajos y varios de los casos positivos, también lo eran frente a la tuberculina (en : Piontelli, 1982).

4). Exoantígenos. La presencia de antígenos únicos en los hongos permite identificaciones específicas mediante test de inmunodifusión y son de utilidad y gran sensibilidad para la identificación de las formas atípicas de *H. capsulatum*, permitiendo su separación de otros hongos saprófitos semejantes (Reiss *et al.*, 2000).

5). Métodos moleculares. El diagnóstico molecular ha adquirido gran importancia por su rapidez y sensibilidad y es una herramienta adicional de diagnóstico especialmente en las zonas no endémicas. Existen diferentes técnicas de PCR y la más nueva de PCR anidada, puede detectar *H. capsulatum* en los tejidos, sangre, trozos de biopsia en parafina (procedimientos histopatológicos), tejidos en formalina, etc. (Bialek *et al.*, 2001, 2002; Bracca, *et al.*, 2003). En general, los centros hospitalarios nacionales no cuentan con sistemas de diagnóstico molecular específicos para esta micosis primaria.

Aspectos filogenéticos.

El primer caso autóctono de histoplasmosis (Olivarez *et al.*, 1952), describe ampliamente los aspectos etiológicos, epidemiológicos y clínicos de la época, pero la literatura nacional posterior no comenta mayormente los aspectos sistemáticos y filogenéticos actualmente vigentes de *H. capsulatum* y su fase sexual *Ajellomyces*

capsulatum, por lo que consideramos aportar algunos comentarios.

Pertenece al Orden Onygenales (Ascomycota), con especies que presentan teleomorfos (fase sexual) con ascoma en gimnotecios o cleistotecios, ascos evanescentes, ascosporas unicelulares y anamorfos con aleuroconidios o arthroconidios. Por tradición incluye 4 familias (Onigenaceae, Arthrodermataceae, Gymnoascaceae y Myxotrichaceae), que se separan en base a sus propiedades enzimáticas como el de degradar la celulosa o la queratina (Currah 1985, 1994). La última familia se ha excluido en la actualidad del Orden, por reconocerse más cercana a las Leotiales (Ascomycota) (Sugiyama *et al.* 1999), pero el concepto de Onygenales se ha mantenido por los estudios ecológicos, morfológicos y moleculares en 2 de las familias. Sin embargo, la estructura filogenética de las Onygenaceae es polifilética según estudios recientes (Sugiyama & Mikawa., 2001; Untereiner, *et al.*, 2002), e incluye anamorfos de los géneros *Blastomyces*, *Emmonsia*, *Histoplasma*, *Chrysosporium*, *Malbranchea* y *Paracoccidioides* (los 3 primeros con teleomorfos en *Ajellomyces*). Posteriormente, Untereiner *et al.*, 2004, con nuevos estudios moleculares, separaron una clade distinta dentro de las Onygenaceae, en especial la que incluye los patógenos dimórficos (*Ajellomyces*, *Emmonsia* y *Paracoccidioides*) y propusieron la nueva familia *Ajellomycetaceae*, cuyos miembros son saprófitos y patogénicos para los vertebrados y poseen ascomata globosos y apéndices espiralados, ascosporas globosas u obladas, ausencia de actividad queratinolítica, con anamorfos con conidios solitarios equinulados a tuberculados (*H. capsulatum*) o en arthroconidios irregularmente alternados.

Al parecer *Paracoccidioides brasiliensis*, parece estar filogenéticamente relacionado con las especies de *Ajellomyces*, pero aún con posición incierta al igual que *A. capsulatum* (y su fase asexual o anamorfo *Histoplasma capsulatum*) que requieren mayores estudios (Untereiner *et al.*, 2004).

CONCLUSIONES

La histoplasmosis diseminada, es una rara micosis en zonas no endémicas que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos. De los 3 casos descritos en Chile, dos son autóctonos y uno alóctono (paciente con SIDA), además de otros sólo con compromiso pulmonar en pacientes inmunocompetentes que visitaron zonas endémicas. Por su escasa frecuencia clínica en nuestro ambiente, es probable que no se sospeche precozmente y se confunda con otras infecciones de similar sintomatología, tal como sucedió en nuestro caso.

El desconocer que el paciente era portador de VIH SIDA, impidió la sospecha, su diagnóstico precoz y por lo tanto un tratamiento oportuno. Se debe recordar que *Histoplasma capsulatum* es un patógeno primario y no se deben manipular en el laboratorio sus cultivos si no se cuenta con medidas de seguridad biológicas clase II.

El constante flujo migratorio y turístico entre las zonas endémicas y nuestro país, nos obliga a pensar en histoplasmosis, por lo que además del cultivo y la histología, se podrían implementar algunas de las técnicas rápidas para su diagnóstico precoz.

REFERENCIAS

- Bautman, D.S. & Smith, C.D. (1976). Comparison of immunodiffusion and complement fixation test in the diagnosis of histoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 2:77-80
- Beguín, H.; Larcher, G.; Nolard, N. & Chabasse, D. (2004). *Chryso sporium chiropterum* sp. nov., isolates in France resembling *Chryso sporium* state of *Ajellomyces capsulatum* (*Histoplasma capsulatum*) *Medical Mycology* 43:161-169
- Bialek, R.; Fischer, J.; Feuth, A.; Najvar, L.K.; Dietz, K.; Knobloch, J.; Graybill, J.R. (2001). Diagnosis and monitoring of murine histoplasmosis by nested PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 39:1506-1509
- Bialek, R.; Feuth, A.; Aepinus, C.; Just-Nubling, G.; Robertson, V.J.; Knobloch, J.; Hohle, R. (2002). Evaluation of two nested PCR assay for detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human tissue. *J. Clin. Microbiol.* 40:1644-1647
- Bracca, A.; Tosello, M.E.; Girardini, J.E.; Amigot, S.L.; Gómez, C.; Serra, E. (2003). Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in human clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 41:1753-1755
- Cabello, H.A.; Manieú, D.M.; Noriega, M.R.; Mendoza, M.; Peralta, M.M.; Larraguibel, C.H. (2002). Histoplasmosis pulmonar. *Rev. chil. infectol.* 19:54-59
- Cahan, P. (2004). Histoplasmosis en pacientes infectados por VIH en la era «HAART». *Enf. Emerg.* 6:5-7
- Caplivski, D.; Salama, C.; Huppikar, S. & Bottone, E.J. (2005). Disseminate histoplasmosis in five immunosuppressed patient: clinical, diagnostic and therapeutic perspective. *Rev. Med. Microbiol.* 16:1-7
- Corvalán, G. (1970). Histoplasmosis pulmonar. Cartas a la redacción. *Rev. Méd. Chile* 80: 45-46
- Currah, R.S. (1985). Taxonomy of the Onygenales: Arthrodermataceae, Gymnoascaceae, Myxotrichaceae, and Onygenaceae. *Mycotaxon* 14:1-216
- Currah, R.S. (1994). Peridial morphology and evolution in the prototunicate ascomycetes. In: Hawsorth, D.L. (ed.) *Ascomycete systematic: problems and perspectives in the nineties*. N.York: Plenum Press. pp. 281-293
- Edwards, P.Q. & Billings, E.L. (1971). Worldwide pattern of skin sensitivity to histoplasmin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20:288-319
- Eissenberg, L.G. & Goldman, L.G. (1991). *Histoplasma* variation and adaptative strategies for parasitism: new perspective on histoplasmosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 4:411-421
- Guimaraes, A.J.; Pizzini, C.V.; De Matos Guedes, H.L.; Albuquerque, P.C.; Peralta, J.M.; Hamilton, A.J.; Zancopé-Oliveira, R.M. (2004). ELISA for early diagnosis of histoplasmosis. *J. Med. Microbiol.* 53:509-514
- Guimaraes, A.J.; Nosanchuk, J.D. & Zancopé-Oliveira, R.M. (2006). Diagnosis of Histoplasmosis. *Braz. J. Microbiol.* 37:1-13
- Johnson, J.E.; Jeffery, B. & Huppert, M. (1984). evaluation of five commercially available immunodiffusion kit for detection *Coccidioides immitis* and *Histoplasma capsulatum* antibodies. *J. Clin. Microbiol.* 20:530-532
- Khansari, N.; Segre, D. & Segre, M. (1982). Diagnosis of histoplasmosis and blastomycosis by antiglobulin hemagglutination test. *Am. J. Vet. Res.* 43:2279-2283
- Kasuga, T.; Taylor, J.W. & White, T.J. (1999). Phylogenetic relationships of varieties and geographical group of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* Darling. *J. Clin. Microbiol.* 37:653-663
- Kaufman, L.; Huppert, M.; Fava-Neto, C.; Negroni, R.; Restrepo, A. (1972). Manual of standardized serodiagnostic procedures for systemic mycosis. Part II: Complement fixation test. Panamerican Health organization.
- Kwon-Chung, K.J. & Bennet, J.E. (1992) *Medical Mycology*. Lea & Febinger, Philadelphia.
- Lacaz, C.D.; Del Negro, G.M.; Vidal, M.S.; Heins-Vaccari, E.M.; Santos, E.M.; Martins, M.A. et al. (1999). Atypical disseminate cutaneous histoplasmosis in an immunocompetent child, caused by aberrant variant of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. *Rev. Med. Trop. Sao Paulo* 41:195-202
- Lottenberg, R.; Waldman, R.H.; Ajello, L.; Hoff, G.L.; Bigler, W.; Zellner, S.R. (1979). Pulmonary Histoplasmosis associated with exploration of a bat cave. *Am. J. Epidemiol.* 110:156-161
- McKinsey, D.S.; Spiegel, R.A. Hutwagner, L. et al. (1997). Prospective study of histoplasmosis in patient infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factor, and pathophysiology. *Clin. Inf. Dis.* 24:1195-1203
- Moyano, C.; Grispun, M.; Ferrada, L.; Paredes, L.; Iturriaga, M.; Mazzolotti, A. (1977). *Histoplasma capsulatum*. *Rev. Méd. Chile* 105:902-904
- Oddó, D.; Chuaqui, B. & Cubillos, C. (1983). Histoplasmosis diseminada con examen ultraestructural del hongo. *Rev. Méd. Chile* 111:705-708
- Oddó, D. & Lobos, T. (1988). Micosis inhabituales en Chile: comunicación de 10 casos. *Rev. Méd. Chile.* 116:1135-1142
- Oddó, D.; Etchart, M. & Thompson, L. (1990). Histoplasmosis dubosii (African histoplasmosis). An African case reported from Chile with ultraestructural study. *Pathol. Res. Pract.* 186:514-517

- Olivares, O.; Ahumada, J.; Vaccaro, U.; Paredes, L.; Pozo, S.** (1952). Histoplasmosis generalizada: Primer caso autóctono en Chile. Aspectos clínicos e inmunobacteriológicos. Rev. Med. Chile 80:746-757
- Piontelli, L.E.** (1982). Etapas evolutivas de la micología médica nacional: un nuevo y amplio capítulo de la micología chilena. Boletín Micológico 1:7-18
- Reis, E.; Obayashi, T.; Orle, K.; Yoshida, M.; Zancope-Oliveira, R.M.** (2000). Non culture based diagnostic tests for mycotic infections. Med. Mycol. (Suppl.1). 38:147-199
- Romero-Martínez, R.; Canteros, C. & Taylor, M.L.** (2004). Variabilidad cromosómica intraespecífica en hongos patógenos de humanos, especialmente en *Histoplasma capsulatum*. Rev. Iberoam. Micol. 21:168-176
- Santiago, A.R.; Hernandez, B.; Rodríguez, M. & Romero, H.** (2004). Estudio comparativo de cultivos de sangre mediante métodos convencionales versus la técnica modificada de lisis/centrifugación para el diagnóstico de fungemias. Rev. Iberoam. Micol. 21:198-201
- Spitzar, E.D.; Keath, E.J.; Travis, S.J.; Painter, A.A.; Kobayashi, G.S.; Medoff, G.** (1990). Temperature sensitive variants of *Histoplasma capsulatum* isolated from patient with acquired immunodeficiency syndrome. J. Inf. Dis. 162:258-261
- Sugiyama, M.; Ohara, S. & Mikawa, T.** (1999). Molecular Phylogeny of onygenen fungi based on small subunit ribosomal DNA (SSU rDNA) sequenced. Mycoscience 40:251-258
- Sugiyama, M. & Mikawa, T.** (2001). Phylogenetic analysis of the non-pathogenic genus *Spiromastix* (Onygenaceae) and related onyhenlean fungi based on large subunit ribosomal DNA sequences. Mycosciences 42:413-421
- Sutton, D.A.; Fothergill, A.W. & Rinaldi, M.G. eds.** (1998). Guide to clinically significant fungi. Williams & Wilkins, Baltimore
- Torres-Rodríguez, J.M.; Ribas-Forcadell, E.; Gascon, J.; Espasa, M.** (1999). Valor diagnóstico de la intradermoreacción con histoplasmina en áreas no endémicas de histoplasmosis. Med. Clin. (Barcelona). 113:37-38
- Unis, G.; Oliveira, F.de M. & Severo, L.C.** (2004). Histoplasmosis diseminada Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Braz. Med. Trop. 37:463-468
- Untereiner, W.A.; Scott, J.A.; Naveau, R.S.; Currah, R.S.; Bachewich, J.** (2002). Phylogeny of *Ajellomyces*, *Polytolypa* and *Spiromastix* (Onygenaceae) inferred from rDNA sequences and non-molecular data. Stud. Mycol. 47:25-35
- Vincent, R.D.; Goewert, R.; Goldman, W.E.; Kobayashi, G.S.; Lambowitz, A.M.; Medoff, G.** (1986). Classification of *Histoplasma capsulatum* isolates by restriction fragment polymorphisms. J. Bac. 165:813-818
- Wheat, J.L.; Garringer, T.; Brizendine, E. & Connolly, K.** (2002). Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 43:29-37
- Wheat, J.L.; Cannolly-Stringfield, P.; Williams, B.; Connolly, K.; Blair, R.; Bartlett, M.** (1992). Diagnosis of histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome by detection of *Histoplasma capsulatum* polysaccharide antigen in bronchoalveolar lavage fluid. Am. Rev. Respir. Dis. 145:1421-1424
- Wheat, J.L.** (2003). Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol. 11:488-494
- Wolff, M.S.** (1999). Brote de histoplasmosis aguda en viajeros chilenos a la selva ecuatoriana: un ejemplo de medicina geográfica. Rev. Méd. Chile 127:1359-1364.
- Zancope-Oliveira, R.M.; Bragg, S.L.; Reiss, E.; Wanke, B.; Peralta, J.M.** (1994). Effects of histoplasmin M antigen chemical and enzymatic chemical deglycosylation on cross-reactivity in the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot method. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1:390-393
- Zuiani, M.F.; Rivas, M.C.; Lee, W.; Guelfand, L.; Davel, G.; Canteros, C.E.** (2006). Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* con morfología aberrante obtenidos en la República Argentina. Rev. Arg. Micol. 38:79-83