

Nódulos pulmonares blandos: ¿hongos o metástasis? Presentación de un caso

Solid lung nodules: fungus or metastasis? A case report

Horacio Giraldo Estrada¹, FCCP

Resumen

Se presenta el caso de una mujer fumadora de siete paquetes al año sin síntomas pulmonares crónicos, a quien se le diagnostican nódulos pulmonares de aparición reciente que sugerían metástasis, por lo cual se realizaron estudios dirigidos a búsqueda de tumor primario. Se encontró casualmente un Ca de tiroides que fue manejado quirúrgicamente. Por la presentación radiológica atípica, se realizó biopsia abierta de uno de los nódulos, que resultó ser un histoplasma. Se hace revisión de las presentaciones radiológicas del histoplasma, siendo este un caso de presentación poco frecuente.

Palabras clave: histoplasmosis; histoplasma; nódulos pulmonares

Abstract

We present a case of a female, 7-pack-year smoker without chronic pulmonary symptoms who was diagnosed with recently appearing pulmonary nodules that suggested metastasis, for which studies were carried out to search for a primary tumor. A thyroid Ca was found coincidentally and was managed surgically. Due to the atypical radiological presentation, an open biopsy of one of the nodules was performed, which turned out to be a Histoplasma. A review of the radiological presentations of Histoplasma is carried out, this case being a rare presentation.

Keywords: histoplasmosis; histoplasma; Pulmonary nodules

¹ Médico Internista Neumólogo, Clínica del Country

Autor de correspondencia:

Horacio Giraldo Estrada
Correo electrónico:
hgiraldoe@asoneumocito.org

Presentación del caso

Se trata de una paciente de sexo femenino, con 47 años en su primera consulta en el año 2016, que se desempeña como docente de primaria en un colegio, y tiene como antecedentes tabaquismo de cinco cigarrillos al día desde los 16 años, y un hermano con asma. Consulta en esa ocasión por cuadro de un mes de evolución consistente en tos con expectoración

mucosa que inició como cuadro gripal que mejoró parcialmente con medidas caseras, pero la tos aumentó ocho días antes de la consulta, con dolor dorsal izquierdo y expectoración amarilla. Signos vitales y auscultación pulmonar normal. Se tomó radiografía de tórax que fue normal (Figura 1), espirometría normal y radiografía de senos paranasales con sinusitis. La paciente mejoró con el tratamiento.

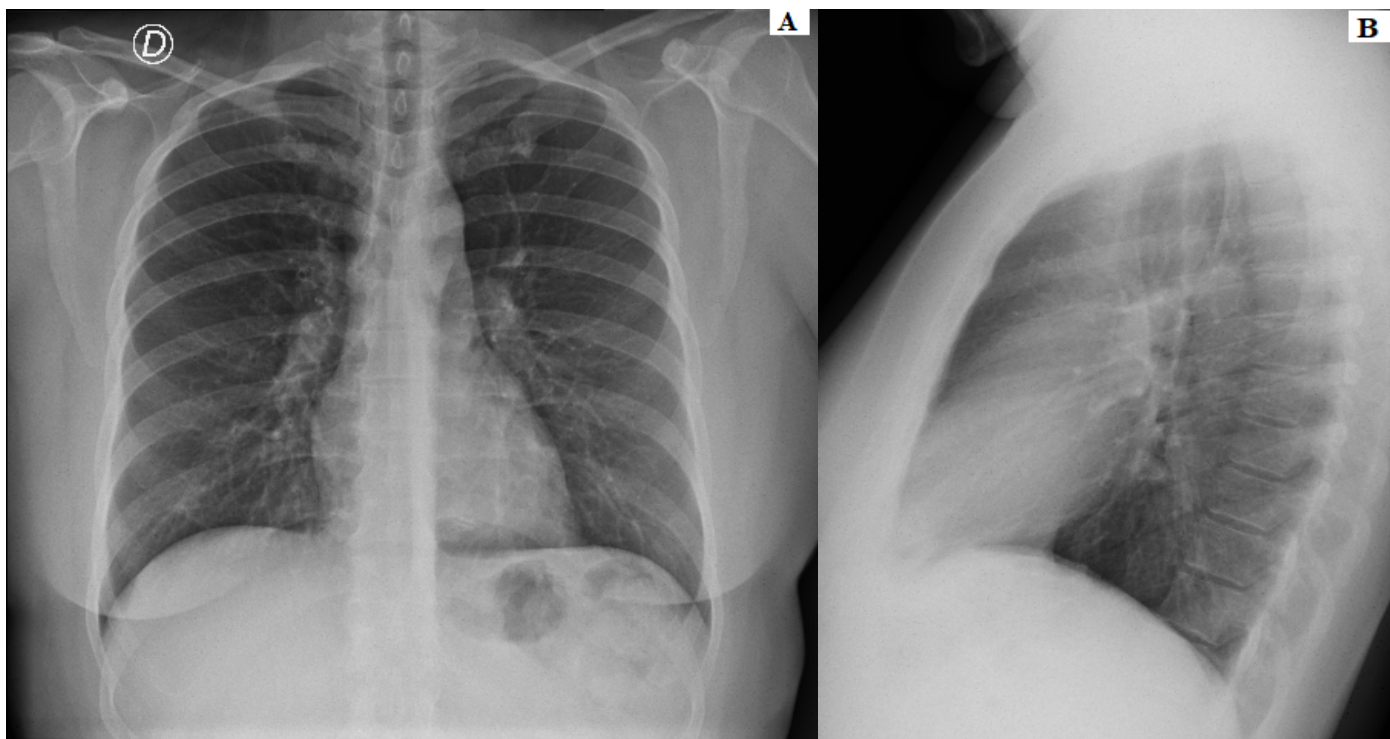


Figura 1. Radiografía de tórax, año 2016, normal. A: proyección PA, B: proyección lateral.

Tres años después consulta por cuadro de tos de un mes de evolución, por lo que fue vista por otorrinolaringólogo, quien diagnostica posible reflujo gastroesofágico y remite a gastroenterología quien realiza esófagogastroduodenoscopia y encuentra gastritis crónica antroporpal con *Helicobacter*

pylori positivo, que se trató con mejoría de la tos. En el proceso de estudio de tos se realizó radiografía de tórax que mostró nódulos pulmonares mayores de 1 centímetro en lóbulo medio y lóbulo superior izquierdo, no presentes en los estudios de 2016 (Figura 2).

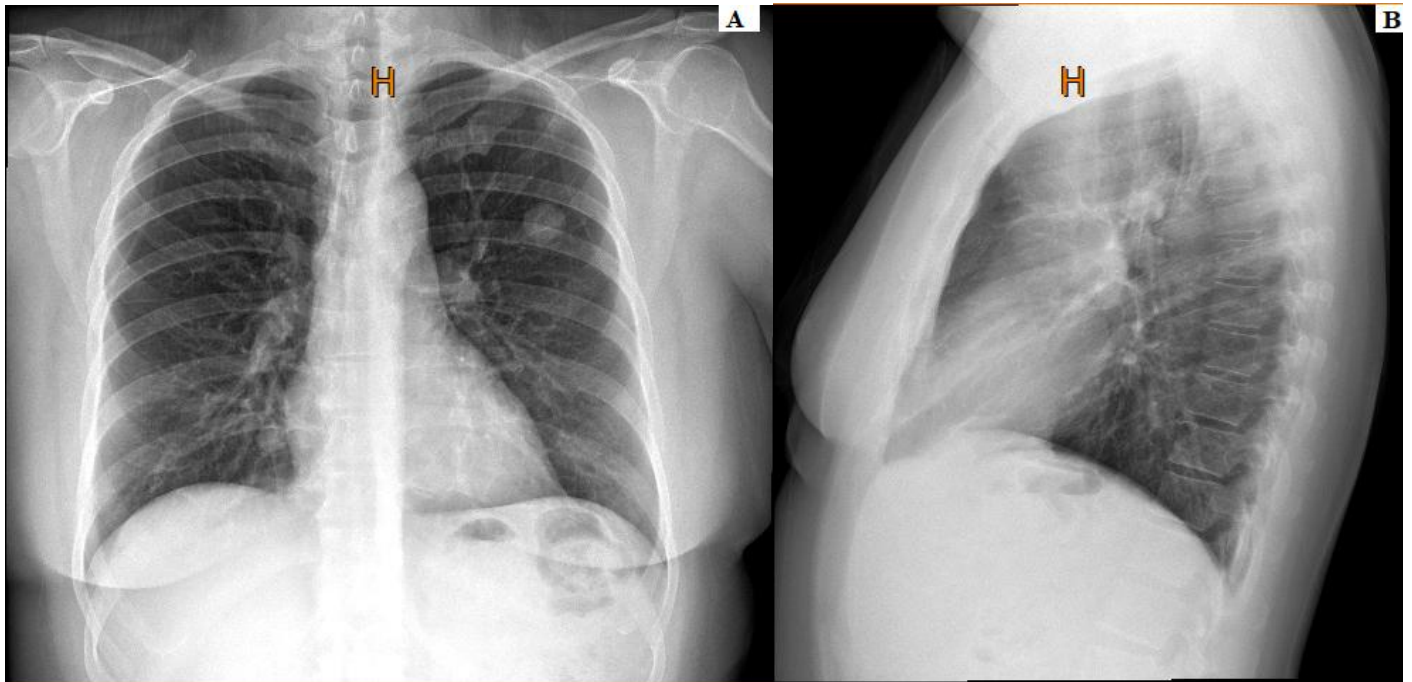


Figura 2. Radiografía de tórax, año 2019, nódulos pulmonares mayores de 1 centímetro en lóbulo medio y lóbulo superior izquierdo. A: proyección PA, B: proyección lateral.

Se realizó entonces Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax que muestra nódulos en lóbulo superior izquierdo y lóbulo medio (Figura 3) blandos, con borde liso, sugerentes de enfermedad metastásica. Se hizo búsqueda exhaustiva de foco primario encontrando todos los marcadores tumorales negativos, sin evidencia de lesiones en abdomen ni pelvis. La ecografía de cuello demostró nódulo tiroideo en lóbulo derecho con centro marcadamente ecogénico y bordes

irregulares de 6 mm moderadamente sospechoso, que fue llevado a biopsia por punción que no fue diagnóstica, por lo cual fue llevada a tiroidectomía demostrando microcarcinoma papilar variante clásica y folicular. Se realizó radioterapia adicional. Se tomó PET scan que muestra nódulos pulmonares moderadamente hipercaptantes sugestivos de lesión metastásica (Figura 4), por lo cual se solicitó biopsia pulmonar que se retrasó por la pandemia.

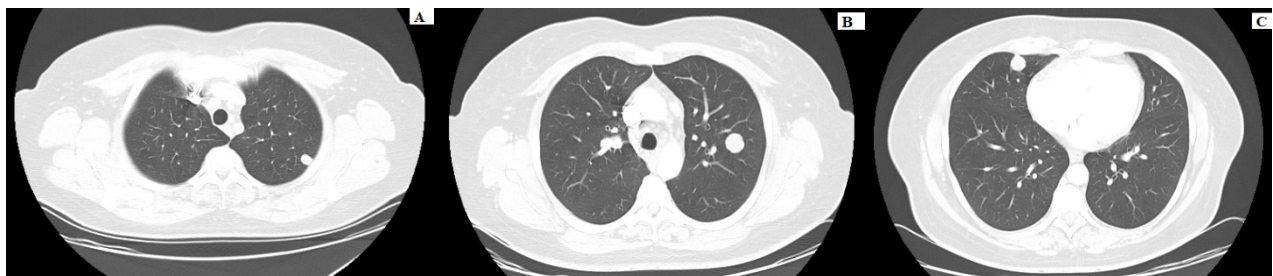


Figura 3. TAC de tórax año 2019. A y B: nódulos en lóbulo superior izquierdo y C: nódulo en lóbulo medio.

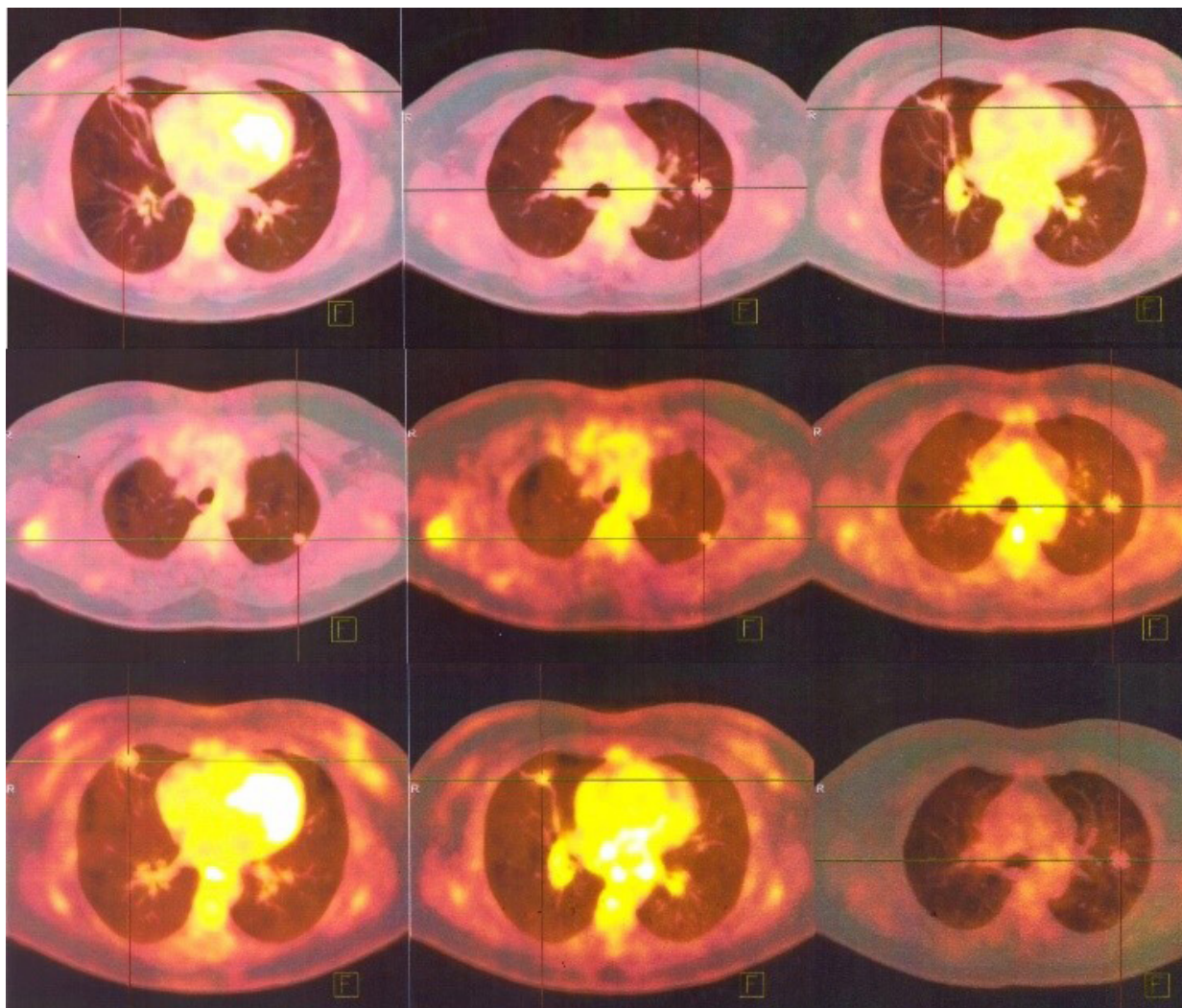


Figura 4. PET scan que muestra nódulos pulmonares moderadamente hipercaptantes sugestivos de lesión metastásica.

Dos años después se hizo nueva TAC de tórax que no mostró cambios en el tamaño de las lesiones pulmonares, y se realizó la biopsia del nódulo del lóbulo medio que mostró un nódulo encapsulado con material eosinófilo central rodeado por células epitelioides con granulomas con células gigantes multinucleadas tipo Langhans y folículos linfoides asociados, depósito de colágeno de deposición circular. Las coloraciones ZN, PAS y Gomori fueron negativas para BAAR, microorganismos y hongos. No hubo evidencia de malignidad. Ante la ausencia de un diagnóstico claro se solicitó revisión de la patología en otro centro, donde se encuentra un granuloma

bien formado compuesto por histiocitos, un anillo de linfocitos y extensa necrosis central. Las coloraciones especiales PAS y Gomori demuestran levaduras entre 2 y 5 micras con borde de gemación estrecho (Figura 5). Coloración ZN negativa. Se concluye histoplasmosis pulmonar con inflamación granulomatosa crónica necrosante secundaria, grado 1 de acuerdo con la graduación recomendada por Demkowicz y cols. en 2021 (1). La TAC de tórax control un año después no demuestra cambios en el número y tamaño de los dos nódulos remanentes, visualizándose la cicatriz quirúrgica en lóbulo medio (Figura 6).

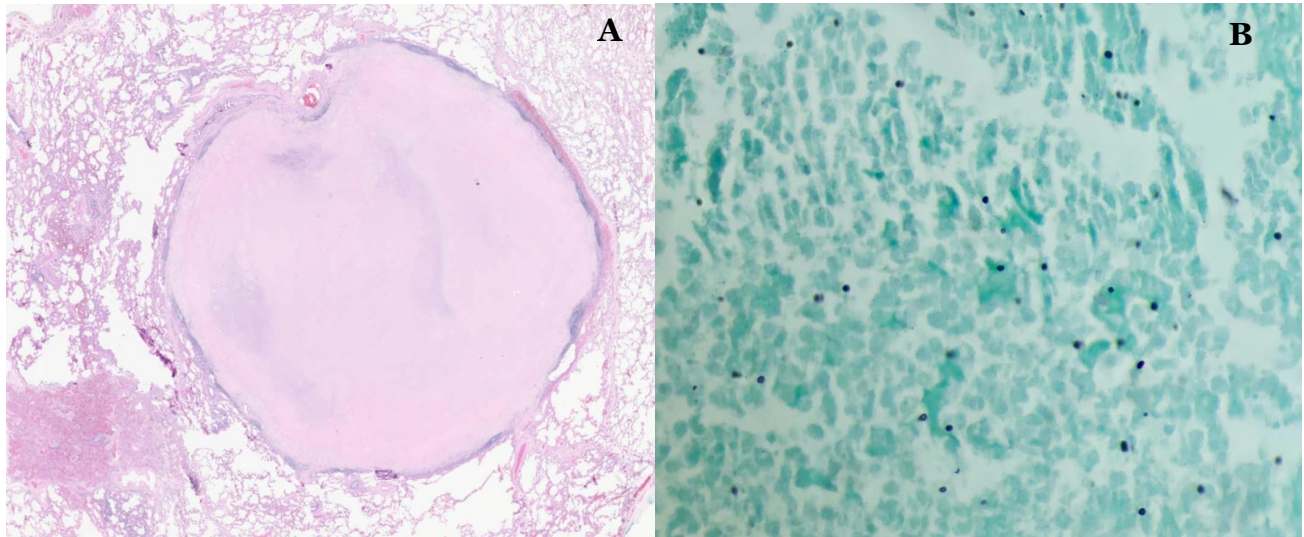


Figura 5. Patología de la biopsia pulmonar: A: granuloma con pared fibrosa, B: levaduras de histoplasma en interior del granuloma.

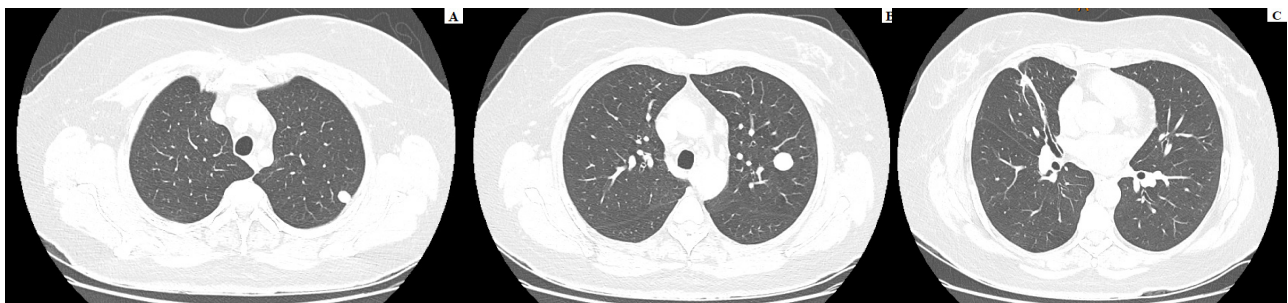


Figura 6. TAC de tórax año 2023. A y B: nódulos en lóbulo superior izquierdo y C: cicatriz quirúrgica en lóbulo medio.

Discusión

La histoplasmosis pulmonar es una infección causada por el hongo dimórfico *histoplasma capsulatum* (2-5). Este hongo se encuentra en el ambiente en forma de hifas, microconidias o macroconidias y se desarrolla en el organismo en forma de levadura (3,6). La vía de infección es la vía aérea, con inhalación de las microconidias que se encuentran principalmente en las excretas de pájaros y el guano de murciélagos en las cuevas y en los techos de las casas donde pueden habitar (2, 3, 6). La manipulación o movimiento de este material permite la volatilización de las microconidias que por vía inhalada se alojan en la vía aérea distal (6). Se han descrito casos tras la exposición ocupacional en demoliciones, construcciones o remodelaciones

de viviendas, así como en gallineros, o eliminación de residuos de plagas que producen movimiento de acúmulos de excrementos de aves y murciélagos (6). La exploración de cuevas se ha asociado también a exposición a *histoplasma capsulatum* (2). Viajar a áreas endémicas o estar en contacto con guano de pájaros o murciélagos como los trabajadores en espeleología, son factores de riesgo en pacientes inmunocompetentes (3), así como el uso de esteroides, diabetes o enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (3).

Las microconidias inhaladas se depositan en los alvéolos y bronquiolos donde son fagocitados por macrófagos y donde se convierten en levaduras (6). Los macrófagos activados y los linfocitos T CD4 producen interferón- γ

(IFN- γ) que induce la producción de granulomas, en acción con citocinas como interleucina-12 (IL-12) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (2). Los tratamientos con corticosteroides, inmunosupresores como inhibidores de calcineurina o anticuerpos monoclonales que suprimen la función o el número de las células T, o las terapias bloqueadoras de TNF- α aumentan el riesgo de histoplasmosis diseminada (2).

La histoplasmosis es endémica en las Américas y se ha encontrado la prueba dérmica de histoplasmina positivo hasta en 32 % en Latinoamérica (7). La mayoría de las personas inmunocompetentes expuestas (cerca de 90 a 99 %) no desarrollan la enfermedad (3) o producen síntomas autolimitados (2,4,6), generando granulomas que generalmente calcifican. La enfermedad aguda puede pasar sin producir síntomas o producir muy pocos, haciéndose el diagnóstico posteriormente con radiografías o TAC de tórax solicitados por otros motivos o por chequeo. La infección aguda se presenta en 10 % de las personas expuestas y puede mostrar fiebre, malestar y escalofríos, dolor torácico y adenopatías que pueden durar unas dos semanas y confundirse con infección respiratoria o cuadro viral (3), o progresar a síndrome de dificultad respiratoria agudo y muerte (2,5). La mayoría de los pacientes que presentan síntomas se recuperan espontáneamente unas cuatro a seis semanas después y no requieren tratamiento antifúngico (5).

Un estudio de seguimiento demostró la variabilidad en la respuesta a la histoplasmina en el condado de Williamson, Tennessee, con conversión a positiva en un 50 % de personas y negativización en un 15 % de los que previamente eran positivos (6).

En pacientes inmunocomprometidos la enfermedad puede progresar hasta llegar a histoplasmosis diseminada, de alta mortalidad (3,6). En Latinoamérica se ha reportado que la mortalidad por histoplasmosis en pacientes con VIH puede ser incluso mayor que la producida por la tuberculosis en estos pacientes (7). Igualmente, en cerca del 30 % de pacientes inmunocompetentes con exposición masiva al hongo puede presentarse enfermedad severa (3).

La histoplasmosis aguda puede producirse por infección reciente o por reactivación de enfermedad latente varios años después de la infección (3,6).

Se puede presentar como infiltrados en parche uni o multilobares con o sin adenopatías hiliares o mediastinales, simulando neumonía bacteriana, neumonía criptogénica en organización o malignidad (5). La presentación radiológica más frecuente de la histoplasmosis aguda es el histoplasmoma, en forma de nódulo pulmonar solitario o múltiple, que puede presentar halo en vidrio esmerilado o cavitación, simulando tumor primario pulmonar, embolia séptica, metástasis, tuberculosis o poliangeitis granulomatosa (5). En pacientes inmunocomprometidos puede presentarse histoplasmosis diseminada, cuya manifestación más frecuente son micronódulos difusos bilaterales que simulan tuberculosis miliar o diseminación tumoral hematológica (5).

En un estudio en Brasil sobre 16 casos de nódulo pulmonar con histoplasmosis comprobada, sólo un paciente tenía sugerencia de calcificación en la radiografía de tórax; los nódulos tenían diámetro entre 0.7 a 2.7 cm de diámetro, en 10 casos estaban localizados en los lóbulos inferiores y en 13 pacientes estaban en el pulmón derecho. En 12 pacientes se presentó como nódulo solitario, un paciente presentó dos nódulos y tres pacientes tuvieron tres o más nódulos (8). El diagnóstico imagenológico de la histoplasmosis puede ser difícil, pues puede simular otras enfermedades tales como tumores, sarcoidosis o tuberculosis (5).

Los granulomas calcificados son la forma más común de presentación de la histoplasmosis crónica (6) y ocasionalmente muestran calcificaciones laminares o en diana, o múltiples calcificaciones milimétricas difusas bilaterales (5-6). La presencia de granulomas en hígado o bazo favorece el diagnóstico de histoplasmosis, más que de sarcoidosis o tuberculosis (5). Los granulomas en ocasiones presentan crecimiento lento y se denominan histoplasmomas, que pueden o no presentar calcificaciones, lesiones satélites o adenomegalias, son usualmente subpleurales y localizados en los lóbulos inferiores (6) y pueden confundirse fácilmente con enfermedades malignas (5). Los pacientes inmunocomprometidos rara vez presentan adenopatías (6).

Otras formas raras de presentación son las complicaciones por bronquiolitiasis, que ocurren

cuando una calcificación erosiona la pared bronquial y protruye a la luz, ocasionando atelectasias distales (5-6) o una consolidación periférica en forma de cuña con apariencia apolillada en pacientes con enfisema, debido a los focos de pulmón enfisematoso (5). La mediastinitis fibrosante una complicación rara de la histoplasmosis, es más frecuente en jóvenes y podría deberse a una susceptibilidad genética o una reacción inmune anormal (5).

El estándar de oro del diagnóstico es la identificación directa del hongo en el tejido o en líquidos corporales, independiente de su aislamiento en cultivo (2,4). Las pruebas serológicas para el diagnóstico de *H. capsulatum* son la inmunodifusión, la fijación de complemento y el inmunoensayo (2), aunque debe tenerse en cuenta que puede haber reacción cruzada con otras micosis, como la blastomycosis (2).

Histológicamente puede encontrarse granuloma con o sin necrosis en diferentes estados de organización. Inicialmente se ven los granulomas activos que contienen las levaduras del hongo y pueden presentar células gigantes. Posteriormente se produce fibrosis progresiva que engloba la necrosis y la inflamación granulomatosa y finalmente se presenta solamente la necrosis con un borde bien desarrollado de tejido fibroso, un manguito asociado de linfocitos y calcificaciones. Las levaduras son típicamente uniformes, con tamaño entre 2 y 4 μm (1).

La histoplasmosis aguda en pacientes inmunocompetentes no requiere tratamiento, excepto si los síntomas persisten por más de cuatro semanas, pues generalmente es autolimitada. Los pacientes con enfermedad moderada a severa con infiltrados difusos, compromiso del sistema nervioso central, lesiones pulmonares cavitadas, histoplasmosis progresiva diseminada, así como los pacientes con inmunosupresión, requieren tratamiento antifúngico (2). La linfadenitis mediastinal y los granulomas mediastinales no requieren tratamiento, excepto si son sintomáticas por más de cuatro semanas. Los nódulos pulmonares, la fibrosis mediastinal y la broncilotiasis no requieren tratamiento (2).

Conclusión

Se presenta el caso de una paciente asintomática respiratoria con nódulos pulmonares que sugerían metástasis. El estudio diagnóstico demostró un Ca de tiroides que fue manejado quirúrgicamente. La presentación radiológica de los nódulos con captación moderada al PET scan y estabilidad radiológica por dos años no compatible con metástasis de Ca de tiroides, llevó a la biopsia abierta que demostró un histoplasmodoma, con la demostración del hongo. Se revisan la fisiopatología y las posibles presentaciones radiológicas del histoplasma, siendo este caso una forma poco frecuente que simuló metástasis pulmonares.

Agradecimiento

Al Dr. Fernando Polo, quien realizó la revisión patológica del caso y facilitó las fotos de la patología.

Referencias

1. Demkowicz R, Procop GW. Clinical Significance and Histologic Characterization of Histoplasma Granulomas. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020 Oct 22;155(4):581–7. doi: 10.1093/ajcp/aqaa159
2. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021 Jun;35(2):471–91. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.011
3. Hernández Solís A, Santibáñez J, Tejeda JG, Quintana Martínez A, Hernández A, de la Torre R. Pulmonary Histoplasmosis in a Referral Hospital in Mexico City. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2022 Jun 24;2022:1–6. doi: 10.1155/2022/2121714
4. Mango ALD, Gomes ACP, Hochegger B, Zanetti G, Marchiori E. Computed tomography findings of pulmonary histoplasmosis: pictorial essay. *Radiologia Brasileira [Internet]*. 2023 Aug 11;56(3):162–7. doi: 10.1590/0100-3984.2022.0106-en
5. Semionov A, Rossi A, Perillo M, Sayegh K, Pressacco J, Kosiuk J. Many Faces of Thoracic Histoplasmosis-Pictorial Essay. *Canadian*

- Association of Radiologists Journal. 2019 Aug;70(3):273–81. doi: 10.1016/j.carj.2018.12.006
6. Gurney JW, Conces DJ. Pulmonary histoplasmosis. *Radiology*. 1996 May;199(2):297–306. doi: 10.1148/radiology.199.2.8668768
 7. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Oct;18(10):1150–9. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30354-2
 8. Unis G, Karla Laís Pêgas, Luiz Carlos Severo. Histoplasmoma pulmonar no Rio Grande do Sul. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*. 2005 Feb 1;38(1):11–4.