

Premier cas d'histoplasmose disséminée à *Histoplasma capsulatum* à la Réunion, chez une transplantée rénale

Schlossmacher P¹, Martinet O¹, Jaffar-Bandjee MC², Rivière JP³, Gaüzère BA¹

1. Service de réanimation polyvalente, 2. Service de bactériologie virologie, 3. Service d'anatomo-pathologie, CHR La Réunion, Centre hospitalier Félix Guyon, Saint-Denis, Réunion

Med Trop 2010 ; **70** : 391-394

RÉSUMÉ • Le premier cas d'histoplasmose autochtone disséminée à *Histoplasma capsulatum* est rapporté à la Réunion, chez une greffée rénale depuis 22 mois, sous traitement immunosuppresseur. Il s'agissait d'une forme disséminée avec atteinte pulmonaire prédominante. L'évolution fut rapidement fatale, car le diagnostic de cette infection opportuniste inconnue localement fut porté tardivement, par l'isolement de levures caractéristiques d'*Histoplasma capsulatum* intra-macrophagiques dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Nous soulignons la difficulté du diagnostic hors des zones d'endémie, où les outils diagnostiques modernes n'existent pas, le pronostic sévère, ainsi que la nécessité d'évoquer ce nouveau diagnostic, compte tenu de la forte prévalence de patients recevant des traitements immunosuppresseurs et des organes extérieurs à La Réunion.

MOTS-CLÉS • Histoplasmose. *Histoplasma capsulatum*. Transplantation rénale. La Réunion.

DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS CAUSED BY *HISTOPLASMA CAPSULATUM* IN A RENAL TRANSPLANT PATIENT: FIRST CASE REPORT IN THE REUNION ISLAND

ABSTRACT • The purpose of this report is to describe the first case of indigenous disseminated histoplasmosis caused by *Histoplasma capsulatum* in a patient on immunosuppression 22 months after renal transplantation in the Reunion Island. Involvement was predominantly pulmonary and outcome was rapidly fatal. Diagnosis based on isolation of characteristic intramacrophagic *Histoplasma capsulatum* yeast cells from bronchoalveolar fluid was delayed since indigenous cases of this opportunistic infection were unprecedented. In addition to demonstrating the difficulty of achieving diagnosis in places located outside endemic areas without modern facilities, this case underlines the potentially the poor prognosis of disseminated histoplasmosis. This disease should be included in differential diagnosis in the Reunion Island where many patients undergo immunosuppression and receive organs shipped in from outside locations.

KEY WORDS • Histoplasmosis. *Histoplasma capsulatum*. Renal graft. Reunion Island.

L'histoplasmose américaine est une mycose profonde cosmopolite due à un champignon dimorphique encapsulé : *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (forme levure non infectante chez l'homme infecté, forme mycélienne infectante dans le milieu extérieur et en culture). La contamination humaine serait due à l'inhalation d'aérosols de spores présentes dans le sol contaminé par les fientes d'oiseaux et le guano des chauves-souris (1, 2). Les zones d'endémie sont l'Amérique du Nord (centre et sud-est des Etats-Unis), l'Amérique centrale et du Sud, les Antilles, l'Afrique tropicale et l'Afrique du Sud, l'Asie et l'Océanie (1, 3, 4). La transmission inter humaine n'est pas documentée, sauf par le biais des organes transplantés.

La primo-infection chez le sujet immunocompétent est le plus souvent asymptomatique, mais une exposition importante peut causer une pneumopathie aiguë. L'histoplasmose connaît un regain d'intérêt depuis l'avènement de l'infection à VIH-sida (5) et des traitements immunosuppresseurs. Elle est devenue une infection opportuniste chez les patients immunodéprimés : patients transplantés, ou recevant une corticothérapie ou des traitements immunosuppresseurs plus récents : anti-TNF... Nous rapportons le premier cas à l'île de la Réunion chez une patiente transplantée rénale.

Observation

Une femme âgée de 43 ans, diabétique, transplantée rénale depuis 22 mois, était hospitalisée pour asthénie, fièvre et dyspnée. L'examen clinique retrouvait un amaigrissement de 6 kg, une toux productive, une hypotension, des râles sous-crépitanants et une diminution globale du murmure vésiculaire.



Figure 1. Radiographie pulmonaire de face: syndrome interstitiel diffus et opacités basales (Service de radiologie, Centre hospitalier Félix Guyon).

• Correspondance : bernard.gauzere@chr-reunion.fr
• Article reçu le 17/12/2007, définitivement accepté le 07/05/2010

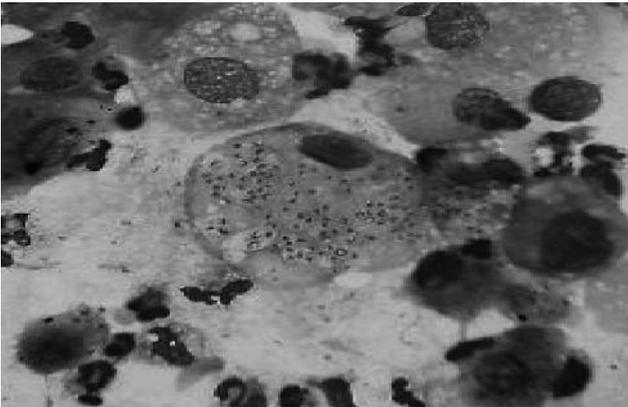


Figure 2. Frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa x 1000 : levures d'*Histoplasma capsulatum* intra-macrophagiques dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, caractéristiques ovoïdes de très petite taille 2 à 5 µm sur 1 à 3 µm, à paroi épaisse et non colorée, au cytoplasme très souvent rétracté, sous forme de croissant coloré. (Dr. JP Rivière, service d'anatomo-pathologie Centre hospitalier Félix Guyon).

Les examens complémentaires montraient une hypoxémie, une pancytopenie et une lymphopénie majeure (hémoglobine 6,9 g/dL, leucocytes 2 630/µL, dont 94 % de polynucléaires neutrophiles et 2,5 % de lymphocytes, plaquettes 108 000 /µL).

La radiographie pulmonaire objectivait un syndrome interstitiel diffus (figure 1). L'examen d'un frottis de lavage broncho-alvéolaire coloré au May-Grünwald-Giemsa révélait des parasites intra-macrophagiques et extracellulaires évoquant une pneumocystose. Un traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime associé à une antibiothérapie à large spectre était débuté, mais l'évolution rapide vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë imposait le transfert de la malade en service de réanimation une semaine après son admission. Dans l'hypothèse d'une infection fongique, un traitement probabiliste par amphotéricine B - itraconazole était débuté.

La recherche par immunofluorescence de la pneumocystose était négative. Le diagnostic d'histoplasmose disséminée était évoqué après visualisation d'agents fongiques intra-macrophagiques sur le myélogramme et nouvelle lecture des lames histologiques (figure 2). La culture sur milieu de Sabouraud à 27°C isolait *Histoplasma capsulatum* avec son aspect duveteux, blanc. Ne disposant pas à cette époque de laboratoire de confinement L3, l'examen microscopique de la culture n'a pu être réalisé. Le décès est survenu une semaine après son transfert dans un tableau de défaillance multiviscérale. Le Centre National Référence de Mycologie et des Antifongiques de l'Institut Pasteur fut sollicité pour avis sur l'examen direct des prélèvements et confirma le diagnostic in post mortem.

Cette patiente, n'avait jamais voyagé en dehors de la Réunion et ne déclarait pas de contact avec les chauves-souris.

Discussion

Affection rare atteignant préférentiellement le poumon, d'évolution bénigne chez le sujet immunocompétent, l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* est responsable de formes systémiques d'évolution souvent mortelle chez les immunodéprimés.

Le traitement anti-infectieux, associé aux mesures invasives de réanimation respiratoire est une urgence et impose un traitement présomptif, orienté selon le déficit immunitaire en cause et la suspicion étiologique.

Alors que les états d'immunodépression acquis sont de plus en plus fréquents (6), les pneumopathies constituent une de leurs complications graves, de diagnostic étiologique peu aisé (7). La nature du type de déficit immunitaire oriente vers le micro-organisme causal. Ainsi, les greffes d'organes inductrices d'une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire, en particulier des lymphocytes T auxiliaires (CD4) prédisposent à des infections fongiques et virales.

La forme disséminée présente de nombreux pièges diagnostiques et simule de multiples affections neurologiques, systémiques (8-10). Cette observation pose le problème des diagnostics différentiels à évoquer devant une pneumonie sévère chez un transplanté : pneumocystose, aspergillose, infection à cytomégalovirus, tuberculose (11) etc.. La présentation pulmonaire présente des pièges diagnostiques aux trois stades de la maladie.

Au stade I de primo-infection, la symptomatologie pulmonaire bénigne est peu spécifique, avec à la radiographie des micronodules avec ou sans adénopathies hilaires. L'évolution est spontanément favorable, comme en témoignent des microcalcifications pulmonaires. Au stade II de dissémination hématogène, les formes graves avec atteinte marquée de l'état général et localisations diffuses (cutanées, muqueuses, neuroméningée, adénopathies, hépato-splénomégalie, lésions pulmonaires à type de miliaire, atteinte intestinale, atteinte médullaire, insuffisance surrénalienne), sont évocatrices de très nombreux diagnostics, tout particulièrement en milieu tropical, notamment la tuberculose chez le sujet immunodéprimé. Au stade III de réinfection endogène ou exogène, il existe des infiltrats pulmonaires pseudo tumoraux ou histoplasmomes qui peuvent en imposer pour un cancer broncho-pulmonaire ou une tuberculose, d'autant que chez l'immunodéprimé la concomitance est toujours possible.

Cette infection opportuniste reste une complication rare de la greffe rénale malgré l'immunosuppression induite. Dix-huit cas ont été reportés dans la littérature de 1976 à 2003, la majorité des cas étant décrits en Amérique du nord, zone d'endémie (8, 9, 12), un cas aux Pays-Bas (13), deux cas au Brésil (14), un cas au Japon (15), un cas en Côte d'Ivoire. En zone d'endémie, Peddi (12) rapporte 5 cas chez 1 074 patients greffés suivis pendant 25 ans, dont la majorité des cas étaient des formes disséminées avec atteinte pulmonaire. Marques rapporte en 2008 une incidence de 0 à 2,1 % (16). Dans la « ceinture de l'histoplasmose » aux Etats-Unis (Middlewest), *Histoplasma capsulatum* est la cause d'infections sporadiques graves chez des patients transplantés avec des organes pleins. La zone géographique de l'histoplasmose semble s'étendre en dehors de cette zone et Freifeld (17) a récemment rapporté 9 cas survenus au Nebraska (6 transplantations rénales ou rénales et pancréatiques, 3 transplantations hépatiques), au cours d'une période de 2,5 ans. Les symptômes avaient débuté en moyenne 11 mois [extrêmes 2-90] après la transplantation et consistaient comme dans notre observation, en fièvre, toux et dyspnée survenues en moyenne 30 jours avant l'hospitalisation. Chez 8 patients sur 9, le diagnostic avait été porté par la culture et chez tous les patients par la positivité des antigénémies urinaires et sanguines. Selon cet auteur, la prévalence des formes cliniques chez les transplantés a été multipliée par 17 dans sa région, passant de 0,11 % pour la période 1997-2001, à 1,9 % pour la période 2002-2004.

Chez le transplanté, l'histoplasmose peut être rapidement fatale, mais peut également rester localisée et évoluer sous une forme cutanée et sous cutanée chronique pendant plusieurs années, sans atteinte des autres organes (16, 18, 19), avec parfois des évolutions favorables sous traitement.

L'origine de la contamination de la patiente n'a pu être précisée. A l'interrogatoire de la famille, aucune exposition particulière n'a été retrouvée et la patiente n'avait jamais quitté l'île où l'histoplasmose est inconnue. La transplantation avait eu lieu près de 2 ans auparavant, à partir d'un donneur cadavérique français, âgé de 55 ans, dont les sérologies virales pour la syphilis, les hépatites B et C et HIV étaient négatives, alors que les sérologies du cytomégalovirus et de la toxoplasmose étaient positives à IgG et que le statut vis à vis de l'histoplasmose n'était pas connu, pas plus que celui de la receveuse. Il ne peut donc être exclu que le rein transplanté ait constitué la source de l'infection. Cette éventualité qui n'a pu être vérifiée est documentée dans la littérature. Watanabe rapporte le décès d'un transplanté rénal japonais, quatre ans après avoir reçu un rein d'un américain du Texas (15). Le diagnostic fut nécropsique. Wong rapporte la présence précoce d'*Histoplasma* dans les urines d'un patient transplanté par un rein contaminé. Ce patient a présenté des localisations cutanées, puis d'une évolution progressive pendant vingt ans (18).

Comme dans toutes les infections fongiques, c'est le degré de sensibilisation du praticien, sa connaissance de l'épidémiologie et des manifestations cliniques polymorphes de l'histoplasmose qui sont déterminantes pour l'évocation d'un diagnostic précoce (20).

La sérologie objective des fractions spécifiques en électrosynérèse, de sensibilité moyenne (80% chez l'immunocompétent, 50% chez l'immunodéprimé). Dans l'histoplasmose disséminée, la recherche d'antigènes circulants est parfois négative. L'intérêt de la sérologie a plus été démontré chez les patients sidéens que chez les autres immunodéprimés (20). Des réactions croisées avec d'autres infections fongiques existent notamment avec les blastomycoses. De plus, les patients atteints d'histoplasmose peuvent présenter des réactions faussement positives pour les aspergillooses.

Le diagnostic précoce repose également sur l'identification des levures dans les liquides biologiques (LCR, urine), dans les tissus et plus rarement dans les phagocytes du sang circulant. Il faut parfois pratiquer des prélèvements profonds (moelle osseuse, ponction biopsie hépatique, lavage broncho alvéolaire, ponction trans-trachéale ou transthoracique guidée par tomodynamométrie, voire biopsie pulmonaire sous vidéo-thoracoscopie).

L'examen direct à la coloration de Giemsa, retrouve des petits éléments lévuriformes, réfringents, apparaissant limités par une pseudo capsule, avec un bourgeonnement unipolaire à base étroite, intra macrophagique, ovalaire ou rond, de 3 à 4 µ de diamètre, contenant un noyau volumineux occupant plus de la moitié de la cellule.

Les techniques de PCR n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le diagnostic rapide de l'histoplasmose (20). Dans ces conditions, la culture reste souveraine et doit toujours être pratiquée afin de confirmer les résultats des tests rapides. La culture sur milieu de Sabouraud sous hotte de haute sécurité retrouve des filaments caractéristiques portant des spores et à développement lent (10 à 30 jours). Le diagnostic anatomo-pathologique retrouve chez l'immunocompétent, des granulomes tuberculoïdes avec des levures apparaissant en noir à la coloration de Gomori-Crocott et chez l'immunodéprimé, un granulome histiocyttaire riche en levures. Dans la forme disséminée, le diagnostic se fait par la mise en évidence des histoplasmes intra macrophagiques dans le sang périphérique.

L'absence de disponibilité de ces techniques constitue un facteur limitant important en milieu tropical. Ainsi, La Réunion n'étant pas une zone endémique pour l'histoplasmose, ne dispose toujours pas des techniques de détection des antigènes urinaires ou sériques. Le diagnostic ne peut donc reposer que sur l'identification et la culture.

Le traitement des formes disséminées repose en première intention sur l'amphotéricine B par voie intraveineuse à la dose de 0,7 à 1 mg/kg/jour, en cas de fonction rénale normale ou sur l'amphotéricine B liposomale à la dose de 3 mg/kg/jour, en cas d'altération de la fonction rénale. Après 2 ou 3 semaines d'évolution favorable, le relais est assuré par l'itraconazole à la dose de 600 mg puis 400 mg/jour. Chez l'immunodéprimé, un traitement par itraconazole à demi dose (200 mg/jour) est poursuivi tant que dure l'immunodépression.

Conclusion

Le diagnostic d'histoplasmose doit être évoqué devant une pneumopathie survenant chez un patient immunodéprimé.

Le diagnostic précoce est facilité par l'utilisation des techniques de détection rapide des antigènes dans le sérum et les urines et la recherche d'*Histoplasma capsulatum* dans les tissus

La sensibilisation des cliniciens est particulièrement de mise à La Réunion où la prévalence des patients transplantés rénaux est plus élevée qu'en France métropolitaine, en raison d'une prévalence de l'insuffisance rénale terminale qui y est trois fois plus forte. La circulation mondiale des organes est un vecteur potentiel de la mondialisation des pathologies.

Références

1. Hance P, Garnotel E, Morillon. Chiroptères et zoonoses, une émergence sur les cinq continents. *Med Trop* 2006; 66 : 119-24.
2. Canteros CE, Iachini RH, Rivas MC, Vaccaro O, Madariaga J, Galarza R et al. First isolation of *Histoplasma capsulatum* from the urban bat *Eumops bonariensis*. *Rev Argent Microbiol* 2005; 37 : 45-56.
3. Bonnet D, NGuyen G, De Pina JJ, Martet G, Miltgen J, Cuguilliere A et al. Histoplasmose pulmonaire américaine étude prospective chez 232 militaires ayant effectué un séjour de 2 ans en Guyane. *Med Trop* 2002; 62 : 33-8.
4. Mongeal E, Balduin MT, Voloch A, Souquet PJ, Pinet S, Piens MA, et al. Histoplasmose pulmonaire à *Histoplasma capsulatum*. *Rev Mal Resp* 1991; 8 : 495-7.
5. Manfredi R, Mazzoni A, Nanetti A, Chiodo F. Histoplasmosis capsulati and duboisii in Europe : the impact of the HIV pandemic, travel and immigration. *Eur J Epidemiol* 1994; 10 : 675-81.
6. Charles D, Loulergue P, Viard JP, Dromer F, Lortholary O. Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC Maladies infectieuses*, 8-002-C-10, 2007.
7. Yao NA, NGoran N, de Jaureguiberry JP, Bérard H, Jaubert D. Immunodépression et infections pulmonaires. *Bull Soc Pathol Exot* 2002; 95 : 257-61.
8. Superdock KR, Dummer JS, Koch MO, Gilliam DM, Van Buren DH, Nylander WA et al. Disseminated histoplasmosis presenting as urinary tract obstruction in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 : 600-4.
9. Livas IC, Nechay PS, Nauseef WM. Clinical evidence of spinal and cerebral histoplasmosis twenty years after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 1995; 20 : 692-5.
10. Stone JH, Pomper MG, Hellmann DB. Histoplasmosis mimicking vasculitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1998; 25 : 1644-8.
11. Qureshi A. A case of histoplasmosis mimicking tuberculosis. *J Pak Med Assoc* 2008; 58 : 457-8.
12. Peddi VR, Hariharan S, First MR. Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1996; 10 : 160-5.
13. Smak Gregoor PJ, van Saase JL, vd Ingh HF, Weimar W, Kramer P. Disseminated histoplasmosis in a haemodialysis patient on immunosuppression after graft failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 : 542-4.
14. Delfino VD, Guembarovski AL, Soares AE, Gordan PA, Matni AM, Mocelin AJ. Loss of renal allograft function caused by *Histoplasma capsulatum*. *Transplant Proc* 1995; 27 : 1817-8.

15. Watanabe M, Hotchi M, Nagasaki M. An autopsy case of disseminated histoplasmosis probably due to infection from a renal allograft. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38 : 769-80.
16. Marques SA, Hozumi S, Camargo RM, Carvalho MF, Marques ME. Histoplasmosis presenting as cellulitis 18 years after renal transplantation. *Med Mycol* 2008; 46 : 725-8.
17. Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. *Transpl Infect Dis* 2005; 7 : 109-15.
18. Wong SY, Allen DM. Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: case report. *Clin Infect Dis* 1992; 14 : 232-4.
19. Jha V, Sree Krishna V, Varma N, Varma S, Chakrabarti A, Kohli HS *et al.* Disseminated histoplasmosis 19 years after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1999; 51 : 373-8.
20. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21 : 421-5.



Femme africaine © Michel R