

# Histoplasmosis

M. EN C. FRANCISCO VARGAS OCAMPO<sup>(1)</sup>

Vargas Ocampo F. *Histoplasmosis*. Salud Pública Méx 1987; 29: 201-205.

**Resumen:** Se hace una descripción de la histoplasmosis que incluye patogenia, cuadro clínico, patología, serología, diagnóstico, tratamiento y prevención. El artículo está basado en la

experiencia obtenida en el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de la Secretaría de Salud de México.

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa, primariamente pulmonar y secundariamente sistémica, de curso clínico variable, desde asintomática hasta letal, causada por la inhalación de esporas de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

En 1905 el patólogo americano Samuel T. Darling describió el primer caso en Panamá, y pensó que se trataba de una enfermedad causada por un protozoario. En 1913, en Hamburgo, Alemania, Henrique da Rocha Lima, de origen brasileño, identificó el microorganismo como un hongo. En 1932, en los Estados Unidos de América, la doctora Katherine Dodd identificó al agente infeccioso en la sangre de un niño enfermo, y el doctor William De Monbreun logró el desarrollo del hongo en medio de cultivo; poco antes que él, los doctores G.H. Hansmann y J.R. Schenken, también estadounidenses,

habían aislado el hongo. Estos tres últimos investigadores comparten el crédito de haber definido al *H. capsulatum* como un hongo dimorfo.<sup>1</sup>

En 1949 Negroni describió el primer caso argentino y de Sudamérica. En México, la enfermedad probablemente se conocía desde tiempos de la colonia. El doctor Aguirre Pequeño encontró en el libro Actas de Salubridad Pública de 1895 del estado de Nuevo León, el relato escrito del cuadro clínico del padecimiento.<sup>2</sup> En 1943 los doctores Tomás Perrín y Manuel Martínez Báez comunicaron el primer caso mexicano al identificar el hongo en la biopsia de una placa faríngea, en la expectoración y en el sedimento urinario de un enfermo de 68 años de edad.<sup>3</sup>

La histoplasmosis, desde el punto de vista etiológico, puede diferenciarse en dos entidades: la forma americana o de células pequeñas, fundamentalmente pulmonar, causada por el *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, y la forma africana o de células grandes, predominantemente cutánea, cuyo agente infeccioso es el *H. capsulatum* var. *duboisii*.

(1) Jefe de la Consulta de Dermatología y Micología, y del Laboratorio de Dermatología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, Secretaría de Salud, México.

La enfermedad en México es causada por el *H. capsulatum* var. *capsulatum*, que se encuentra en el suelo, en donde hay nutrientes propios del excremento del murciélago. En otros países, especialmente en los Estados Unidos de América, se encuentra en suelos con excrementos de aves, como gallinas, pollos y pájaros.

La infección se adquiere por la inhalación de polvo contaminado con esporas; hay exposiciones masivas en limpiadores de gallineros, espeleólogos, mineros y recolectores de guano. Mientras más alta es la contaminación del aire y más profundas son las inspiraciones, mayor es el inóculo. En México, los brotes epidémicos han estado asociados con cuevas en los que abunda el guano.<sup>4</sup>

La enfermedad no se transmite de persona a persona, se presenta en todas las edades en sujetos que se exponen al foco de infección y es mayor en hombres que en mujeres por frecuencia de exposición. El periodo de incubación es de 7 a 15 días.

Las esporas, al ser inhaladas, llegan a los alveolos pulmonares, pasan al tejido, su presencia provoca reacción inflamatoria, son fagocitadas por macrófagos, llegan a los ganglios linfáticos regionales y se desarrolla un complejo primario muy semejante al complejo primario de Ranke de la tuberculosis; pueden pasar a la sangre antes de que su progreso se vea inhibido por la adquisición gradual de inmunidad específica y diseminarse a todos los órganos del cuerpo. En los tejidos se inician fenómenos de proliferación mono-histiocitarios que forman granulomas. Si la activación del macrófago por linfocitos T es normal, el microorganismo es destruido y la lesión se resuelve con fibrosis, pero si la respuesta inmune celular es deficiente, el hongo se multiplica, el tejido se necrosa y no hay fibrosis.<sup>5</sup> La diseminación e intensidad de las lesiones dependerá del número de esporas que lleguen simultáneamente a los tejidos y de la respuesta de inmunidad celular del huésped.<sup>6,7</sup>

Al igual que en la tuberculosis, enfermedad con la que tiene gran similitud, la infección primaria puede resolverse, pasar a una fase latente y permanecer inactiva toda la vida o cambiar a la forma pulmonar crónica o a la diseminada progresiva.

En enfermos inmunodeprimidos por linfomas, leucemia, SIDA o por tratamientos con dosis altas de glucocorticoides, la histoplasmosis se disemina a partir de un foco latente.

En las autopsias efectuadas en individuos que han muerto por histoplasmosis, se han encontrado

lesiones en ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmones, suprarrenales, médula ósea, riñones, próstata, faringe, laringe, lengua, intestinos, cerebro, meninges, válvulas cardíacas (principalmente la aórtica), ojos, oído medio, piel y mucosas.

Las alteraciones macroscópicas y microscópicas suelen ser semejantes a las de la tuberculosis.

Macroscópicamente se describen aumentos de volumen, ulceraciones, abscesos, fibrosis, calcificaciones y lesiones cavitarias.

Microscópicamente se pueden distinguir cuatro patrones de reacciones tisulares principales:

1. Reacción granulomatosa de monocitos e histiocitos que destruye al *H. capsulatum* y termina con fibrosis sin evidencia del germen.

2. Reacción granulomatosa tuberculoide circunscrita de células epitelioides, células gigantes polinucleadas, necrosis caseosa, fibrosis y calcificación, con moderada cantidad de levaduras.

3. Reacción granulomatosa tuberculoide de células epitelioides, células gigantes polinucleadas, células plasmáticas, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, amplias zonas de necrosis y abundantes microorganismos.

4. Reacción proliferativa macrofágica con tendencia a la organización granulomatosa; el hongo se multiplica en el citoplasma del macrófago, por lo que hay una abundante cantidad de levaduras intracelulares y libres.

El *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* se identifica en los tejidos como cuerpos ovales, algunos de ellos en gemación, de una a cinco micras. La forma más común es una pequeña levadura intracelular. Las formas extracelulares suelen ser más grandes y menos frecuentes. El desarrollo de hifas en los tejidos es raro. Las mejores imágenes del hongo en los tejidos se obtienen con los métodos de Giemsa, Gram, Gomori-Grocott y del ácido peryódico-Schiff.

Durante la infección primaria, la piel del enfermo se hace sensible a la aplicación de histoplasmina y se producen anticuerpos fijadores del complemento y precipitinas.

La sensibilidad de la piel a la histoplasmina se adquiere dos semanas después de la exposición al agente infeccioso. La reactividad dura muchos años o toda la vida.

La reacción de la piel se provoca aplicando 0.1 mg de una dilución de 1:100 de histoplasmina. A las 48 o 72 horas se mide la induración producida en el sitio de la inyección y se considera positiva si es de 5

mm o mayor, y negativa si es menor de 5 mm.

La positividad demuestra que la persona se infectó con el hongo. En los enfermos de histoplasmosis grave la respuesta es negativa, pero si durante el curso del padecimiento cambia a positiva, es señal de buen pronóstico.

Las reacciones serológicas de fijación del complemento y de precipitación son de gran valor diagnóstico y pronóstico.<sup>8</sup>

Los anticuerpos fijadores del complemento demostrados con antígenos de la fase levaduriforme y de la fase micelial, se manifiestan a las cuatro semanas posteriores a la exposición y desaparecen a los ocho o 12 meses. Los títulos con antígeno levaduriforme se evidencian antes, permanecen más tiempo y son mayores que los del antígeno micelial.

Las precipitinas aparecen tres semanas después de la exposición y persisten durante dos o tres meses.

Los títulos de fijación del complemento y de precipitación de 1:8 son significativos; cuando los títulos se mantienen elevados o aumentan indican diseminación; por el contrario, si descienden, indican pronto restablecimiento.

Las cutirreacciones repetidas en cortos intervalos de tiempo pueden influir en el resultado serológico, que se vuelve positivo a títulos bajos.

Con excepción de los ganglios hiliares aumentados de volumen, no siempre se demuestran lesiones radiológicas. Cuando éstas se presentan, pueden ser imágenes micronodulares escasas, macronodulares abundantes, infiltraciones difusas, cavitarias o de fibrosis. Con el tiempo (dos años o más), algunas de las lesiones de condensación se calcifican.

Los síntomas y signos clínicos de la histoplasmosis dependen del inóculo y de la respuesta inmune del huésped.

Se conocen dos formas básicas de histoplasmosis: la histoplasmosis primaria o aguda y la histoplasmosis progresiva o crónica.

La histoplasmosis primaria o aguda es asintomática en un gran porcentaje de los casos, que varía de 60 a 95%. La histoplasmosis sintomática puede ser leve, moderada o grave.

La histoplasmosis primaria asintomática pasa desapercibida para el enfermo; en el examen radiológico algunas de las personas pueden tener escasas lesiones micronodulares pulmonares. La intradermorreacción es positiva. En este grupo se encuentran reacciones de 15 a 20 mm o más; la serología suele ser negativa.

La histoplasmosis primaria leve simula un resfriado común con febrícula y malestar pasajeros. En las radiografías pueden observarse algunas lesiones micronodulares en uno o en ambos campos pulmonares. La intradermorreacción es mayor de 5 mm, la serología es positiva con títulos variables que tienden a descender y en el cultivo de secreciones broncopulmonares con frecuencia se desarrollan colonias de *H. capsulatum*. El enfermo se recupera en dos o tres semanas.

Los enfermos con histoplasmosis primaria moderada tienen fiebre con temperatura de 38 a 39°C, malestar general, tos seca, dolor torácico y fatiga. En las placas radiográficas son más abundantes las lesiones micronodulares o hay infiltración difusa tipo neumónica. La intradermorreacción es mayor de 5 mm y la serología es positiva. El hongo se cultiva de muestras de secreciones broncopulmonares. La recuperación es frecuente en cuatro semanas, quedando por algún tiempo la sensación de debilidad.

La histoplasmosis primaria grave se caracteriza por fiebre con temperatura de 39 a 41°C, escalofrío, diaforesis profusa, cefalea, dolores musculares y óseos, tos seca, dolor torácico, disnea, cianosis y postración. Si la histoplasmosis se disemina, se agregan diarrea, esplenomegalia y hepatomegalia. En las radiografías del tórax hay imágenes nodulares aisladas o confluentes en ambos campos pulmonares. La intradermorreacción es negativa y las cifras serológicas son de 1:32 o mayores. El cultivo obtenido de muestras de secreción broncopulmonar es positivo.

Si la evolución es benigna, la cutirreacción cambia a positiva, los títulos serológicos descienden y la mejoría se logra en uno a seis meses, quedando la sensación de debilidad por tiempo prolongado.

En los enfermos con una evolución maligna, la reacción cutánea permanece negativa, los resultados serológicos se mantienen altos o aumentan, el hongo pasa a la sangre y la muerte sobreviene en tres a seis semanas.

La histoplasmosis progresiva o crónica se origina de un foco latente o residual de la histoplasmosis primaria. Se distinguen dos formas: la pulmonar progresiva y la diseminada progresiva.

La histoplasmosis pulmonar progresiva generalmente afecta a individuos mayores de 50 años en quienes la resistencia a la enfermedad disminuye. Se caracteriza por febrícula, tos productiva con expectoración moco-purulenta o hemoptoica, pequeñas

hemoptisis, malestar y pérdida de peso; los síntomas remedian a los de la tuberculosis. Las imágenes radiológicas son de fibrosis, cavitación y calcificación. La reacción cutánea, la serología y el cultivo de la expectoración son positivos. La enfermedad progresa lentamente en uno a diez años o más; si tiene un curso fatal, días antes de la muerte puede diseminarse y mostrar un cuadro semejante al de la histoplasmosis diseminada primaria grave.

La histoplasmosis diseminada progresiva la padecen de ordinario personas de edad media y avanzada; se caracteriza por lesiones ulcerosas en piel o mucosas de labios, lengua, faringe, laringe, intestinos o genitales; infarto ganglionar generalizado; lesiones de endocarditis vegetante; abscesos cerebrales o meníngeos; necrosis papilar y medular de los riñones y lesiones de glándulas suprarrenales. Los síntomas dependerán del órgano u órganos afectados y no es raro que se presente como una afección febril de origen desconocido. En algunos enfermos las radiografías son de apariencia normal; en otros, dan imágenes de calcificaciones en el hilio pulmonar, acompañándose, en ocasiones, de infiltraciones difusas o nodulares. La intradermorreacción puede ser positiva o negativa; la serología es positiva. Los cultivos de muestras de esputo, orina y médula ósea suelen desarrollar colonias del hongo. El enfermo muere después de una evolución lenta de meses o años.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se establece por la evidencia del hongo en frotis, biopsia o cultivo, o por la inoculación al ratón, hamster, cuyo o conejo.

Si no es posible demostrar el microorganismo en los exámenes de laboratorio, se hará diagnóstico de probabilidad con base en los síntomas y el antecedente de la exposición; la probabilidad se reforzará si la imagen radiológica es compatible con histoplasmosis y con la positividad de la prueba cutánea y, todavía más, si las reacciones serológicas son también positivas.

El diagnóstico diferencial de la forma leve deberá hacerse con el resfriado común, las formas moderada y grave de neumonías bacteriana y viral, y con la tuberculosis; la diseminada grave con la leishmaniasis visceral.

La forma crónica pulmonar progresiva se diferenciará de la tuberculosis; la crónica diseminada progresiva es la de más difícil diagnóstico porque las manifestaciones clínicas dependen del órgano u órganos lesionados.

Es necesario descartar el diagnóstico de histoplasmosis en toda enfermedad febril de origen desconocido.

En un mismo enfermo pueden coexistir histoplasmosis, enfermedad de Hodgkin, tuberculosis y criptococosis.

Para el tratamiento de la histoplasmosis leve y moderada son suficientes el reposo y la alimentación adecuada; en las otras formas es necesario administrar ketoconazol o anfotericina B.

El ketoconazol se ha empleado con buenos resultados en la forma diseminada progresiva no aguda, como histoplasmosis cerebral, cutánea, mucosa o pulmonar cavitaria, a dosis de 200 a 400 mg diarios en enfermos no inmunocomprometidos.

La anfotericina B es un antibiótico anfotérico que se acumula en el riñón, le produce daño aumentando la urea y la creatinina sanguíneas, atraviesa las membranas celulares, se elimina lentamente por la orina y parece tener efectos sinérgicos con la rifampicina y con la 5-fluorocitosina. Se le han descrito numerosos efectos secundarios; entre los más frecuentes están la hipertermia, escalofrío, cefalea, vómito y anorexia, y entre los menos frecuentes la tromboflebitis, mialgias, artralgias, hipotensión, arritmias, anemia hemolítica, hipocalcemia, diarrea, melena, erupción cutánea y anafilaxis. Para su administración hay varios esquemas; uno sencillo es suministrar el primer día de 1 a 5 mg de anfotericina, aumentando 5 mg diarios hasta alcanzar una dosis total de 0.5 a 1 mg por kilogramo de peso por día. El medicamento se aplica en 500 ml de suero glucosado al 5% por vía intravenosa en goteo lento. Se puede aplicar diario o en días alternos, de acuerdo con la respuesta de tolerancia que desarrolle el enfermo, lo que permite aumentar la dosis. El tratamiento deberá continuarse hasta la curación clínica.

Si hay manifestaciones secundarias indeseables se recomiendan el ácido acetilsalicílico y los antihistamínicos, además de 100 mg de hidrocortisona y pequeñas cantidades de heparina. La primera se utiliza para evitar las reacciones de sensibilidad, pero deberá tenerse cuidado por el peligro de diseminación del padecimiento. La heparina se utiliza para evitar la formación de trombos. Cuando hay daño renal se suspende el medicamento normalizándose la función renal en dos a cuatro semanas.

En la histoplasmosis anérgica es posible que el suministro de factor de transferencia específico

aunado a la anfotericina B pueda salvar la vida de los enfermos.

Como medida de prevención de la histoplasmosis se recomienda no exponerse a ambientes contaminados si la intradermorreacción a la histoplasmina

es negativa.<sup>9</sup> Sin embargo, hay un informe de una persona con reacción cutánea positiva que enfermó.<sup>10</sup> El uso de mascarillas no protege. Si se localiza la fuente de infección y es un foco abierto deberá tratarse con formalina al 3%.<sup>11</sup>

Vargas Ocampo F. *Histoplasmosis*. Salud Pública Méx 1987; 29: 201-205

**Summary:** This paper describes the pathogenesis, clinical picture, pathology, serology, diagnosis, treatment and prevention of histoplasmosis, based on the experience obtained at the Instituto

de Salubridad y Enfermedades Tropicales, Health Ministry, Mexico.

#### REFERENCIAS

1. Sweany HC. *Histoplasmosis*. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas, 1960: 14-22.
2. Aguirre Pequeño E. *Aislamiento de Histoplasma Capsulatum del guano del murciélago en las cuevas del noroeste de México*. Gac Med Méx 1959; 89: 243-253.
3. Perrin TG, Martínez Báez M. *Notas sobre el primer caso de histoplasmosis en México*. Rev Inst Salubr Enf Trop (Méx) 1943; 4: 79-87.
4. González Ochoa A. *Relaciones entre el habitat del murciélago y el Histoplasma capsulatum*. Rev Inst Salubr Enf Tro (Mex) 1963; 23: 81-86.
5. Miyaji M, Chandler FW, Ajello L. *Experimental histoplasmosis capsulati in athymic nude mice*. Mycopathology 1981; 75: 139-148.
6. Lehmann PF, Gibbons J, Senitzer D y col. *T lymphocyte abnormalities in disseminated histoplasmosis*. Am J Med 1983; 75: 790-794.
7. Taylor ML, Díaz S, González PA y col. *Relationship between pathogenesis and immune regulation mechanisms in histoplasmosis: a hypothetical approach*. Rev Infect Dis 1984; 6: 775-782.
8. González Ochoa A. *Epidemiología de la histoplasmosis primaria en México*. Rev Inst Salubr Enf Trop (Méx) 1963; 23: 65-80.
9. González Ochoa A, Cervantes Ochoa A. *Histoplasmosis epidémica y su prevención*. Rev Inst Salubr Enf Trop (Méx) 1960; 20: 129-145.
10. Samter M, Talmage DW, Rose B y col. *Immunological diseases*. Second Edition, Boston: Little, Brown and Company, 1971: vol I: 649.
11. Morse DL, Gordon MA, Matte T, Eadie G. *An outbreak of histoplasmosis in a prison*. Am J Epidemiol 1985; 122: 253-261.