

Infecciones micóticas sistémicas o profundas: histoplasmosis.

Sistemic or Deep fungal infections: Histoplasmosis

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña¹, Dr. Carlos Galarza², Dr. Florencio Cortéz Franco³.

HISTOPLASMOSIS

Sinonimia: Enfermedad de Darling
Histoplasmosis americana
Citomicosis
Retículoendoteliosis
Enfermedad de los murciélagos
Enfermedad de las cuevas
Fiebre de las cavernas y minas
Fiebre de Tingo María.
Enfermedad del valle de Ohio.

DEFINICIÓN

La *histoplasmosis* es una infección micótica granulomatosa sistémica, causada por un hongo dimorfo denominado *Histoplasma capsulatum*, que afecta al hombre y los animales, se adquiere por inhalación de las microconidias que se encuentra en el suelo, se inicia regularmente a nivel pulmonar y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos, pudiendo presentarse clínicamente como una infección asintomática, infección primaria pulmonar y cutánea aguda o crónica y formas secundarias diseminadas¹⁻³.

Existen dos variedades patógenas de *Histoplasma* para el humanos, *Histoplasma capsulatum var capsulatum* que produce la forma clásica de histoplasmosis e *Histoplasma capsulatum var. duboisii* que solo se presenta en África^{4,5}.

ASPECTOS HISTÓRICOS

La histoplasmosis fue descrita a principios del siglo pasado (1905), durante la construcción del Canal de Panamá, por **Samuel Darlin**, médico patólogo norteamericano que se encontraba realizando un estudio sobre leishmaniasis sistémica o kala-azar, como causa de la muerte de un paciente de Martinico. En la autopsia del paciente le llamó la atención la hepatomegalia y esplenomegalia, así como la inflamación del bazo y el daño pulmonar, signos similares a la leishmaniasis sistémica. En los cortes y biopsias encontró numerosos cuerpos intracelulares semejantes a los amastigotes, la diferencia que notó fue la falta de los quinetonúcleos, y que la célula estaba rodeada por un halo transparente parecido a una cápsula. **Samuel Darlin** consideró al agente etiológico como un protozooario, y lo denominó *Histoplasma capsulatum*¹. La prueba de que la muerte del paciente fue causada por un hongo y no por un protozooario se obtuvo en 1929, cuando **Dood y De Mombreum** de la Universidad de Vanderbilt logró el crecimiento del microorganismo en un medio de cultivo^{1,6}.

En los siguientes años fueron observados otros casos, y diagnosticados *post mortem*

1. Profesor Invitado de Post grado de Dermatología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú. Dermatólogo de la Clínica Gonzales.

2. Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima-Perú.

3. Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Daniel Alcides Carrión. Callao-Perú. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.

Recibido: 12.-04-2010 Aceptado: 130-04-2010

en cortes histológicos; todos éstos provenían de áreas tropicales, por lo que la enfermedad se consideró propio de éstas áreas; sin embargo años después fueron comunicados por otros autores como casos autóctonos en los Estados Unidos. **Christie y Peterson** en 1945 la describieron con más precisión como una infección pulmonar primaria, asintomática, que en ocasiones se disemina⁷.

El primer aislamiento del hongo (*Histoplasma capsulatum*) de la naturaleza (suelo) fue hecha por **Emmons** en 1949¹, y posteriormente se han comunicado otros sobre el suelo de las cavernas y minas⁸.

En el Perú se han aislado de la «Cueva de las Lechuzas» en Tingo María – Huanuco⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

- **Distribución geográfica.**

La histoplasmosis tiene una distribución cosmopolita, es endémica en regiones de clima tropical y templado sobre todo en el continente americano. Está presente en Estados Unidos, América Latina, África y parte de Asia. Es endémica en la parte central este de Estados Unidos, en los Valles de Missouri (río Mississippi) y Ohio, sur de Canada; Centro y Sudamérica, reportándose en México, Honduras, Guatemala, Nicaragua, Costa Rica, Puerto Rico, Panamá, Bélize, Jamaica, Suriman, Colombia, Venezuela, Brasil, Perú, Ecuador y Argentina².

Se ha estimado que la población infectada en los Estados Unidos asciende a 30.000.000, y un número de 200.000 por año, mientras en Argentina es de aproximadamente 7.000.000 de personas^{1,9}. Es una micosis urbana como rural⁹. El 80 a 90% de las personas procedentes de áreas endémicas en EEUU presentan pruebas cutáneas de histoplasmina positivas⁶.

En el Perú se han reportado en la zona del Alto Huallaga, que comprende las provincias de los Departamentos de Huanuco y San Martín, sobre todo en las provincias de Leoncio Prado, Tocache (Distritos de Rupa

Rupa, Tocache, Uchiza, Santa Lucía, Aucayacu, Puerto Inca y Sungaro, áreas endémicas de micosis respiratorias), zonas con innumerables cuevas de atracción turística (Red EsSalud Tingo María – Huanuco: 1995-2002. Reporte de casos de micosis pulmonar. Información no publicada)¹⁰. El distrito de Rupa Rupa (Tingo María) reporta la mayor cantidad de casos, ello probablemente relacionado a que la ciudad ostenta un reconocido atractivo turístico nacional e internacional la «**Cueva de las lechuzas**», responsable de la llamada «**fiebre de Tingo María**»¹⁰.

- **Hábitad y Fuente de Infección.**

El *Histoplasma capsulatum* tiene su hábitad en el suelo y detritus vegetales, sobre todo en el suelo con alto contenido de nitrógeno, en especial se ha aislado del guano proveniente de las aves domésticas (gallinas, pavos, gansos), aves migratorias y murciélagos^{1,2}.

La «**Cueva de las lechuzas**», el principal y más visitado atractivo turístico de Tingo María, tiene 405 metros de largo, se ha constatado vida en los primeros 265 metros; una de las características de ésta caverna natural es la presencia de gran número de «**Steatornis caripensis**» (Guacharo), murciélagos, habiéndose aislado *Histoplasma capsulatum* del suelo de ésta caverna^{8,10}.

El desarrollo del *Histoplasma capsulatum* está favorecido por condiciones climáticas con temperatura media de 22 – 29 °C, precipitación anual aproximada de 1000 a 1200 mm. y humedad relativa entre 67 – 87 %⁸.

La época de mayor reproducción del hongo es en el verano, cuando la temperatura y humedad son altas; sin embargo, en la temporada seca es cuando se adquiere la mayor parte de primoinfecciones, porque las esporas se transportan por el aire y polvo⁷.

- **Vía de entrada**

Es vía inhalatoria a través del aparato respiratorio, por la aspiración de las esporas.

Esporádicamente penetra por vía cutánea, dando un complejo cutáneo chancriforme similar a la esporotricosis o coccidio-domicosis⁷.

- **Periodo de incubación**

El periodo de incubación se encuentra entre 1 a 3 semanas, casos extremos 1 a 3 días hasta 1 a 5 meses. Promedio 7 a 10 días^{2,7}.

- **Edad y sexo**

La histoplasmosis se presenta a cualquier edad, con mayor incidencia entre la 3er y 4ta década de la vida, probablemente por factores ocupacionales. Los niños son los más susceptibles, tienen alta tendencia a la diseminación, y por lo tanto mal pronóstico. Es más frecuente en hombres que en las mujeres en la relación de 4:1.

- **Raza**

La raza blanca es más susceptible hasta en un 25% respecto a la raza negra y caucásica⁷.

- **Ocupación**

La enfermedad tiene relación con la ocupación y la exposición a gran número de microconidias, siendo los grupos de más alto riesgo agricultores, cuidadores de aves de corral, mineros, arqueólogos, espeleólogos, obreros de construcción, inmigrantes que proceden de áreas endémicas y en personas con actividades comunes como derribar árboles, limpiar el sótano de una casa o barrer las hojas que caen de un árbol, cuyo denominador común es el trabajo o la visita a cuevas y edificios o nichos cerrados que tienen condiciones ambientales similares a las que necesita el *H. capsulatum* para su desarrollo^{1,2}.

- **Factores predisponentes**

Son importantes sobre todo en la forma progresiva y crónica de la enfermedad. Se observan en los pacientes con distintos tipos de inmunodeficiencia como diabetes, tumores sólidos, linfomas, leucemias,

transplantados de órganos, corticoterapia, alcoholismo, sida, etc^{3,6,7}.

ETIOLOGÍA

Existen tres especies de *Histoplasma*:

- *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimorfo, agente causal de la histoplasmosis americana, su taxonomía se aprecia en el cuadro N°1..
- *Histoplasma duboisii* responsable de la histoplasmosis africana
- *Histoplasma farsinosum*, agente causal de la linfangitis epizótica de los equinos.

El *Histoplasma capsulatum*, expresa su **fase saprofítica** a temperatura ambiente, produciendo micelio, macroconidias tuberculadas y microconidias (elemento infectante). Su **fase parasitaria** se expresa a temperatura de 37 °C, en forma de levadura, que es la forma en la cual se presenta en los tejidos^{2,9}.

PATOGENIA

La histoplasmosis se produce por la inhalación de microconidias a través de la vía respiratoria, con menor frecuencia por inoculación cutánea directa del hongo; de esta manera alcanza el alveolo pulmonar, siendo ingeridos por los macrófagos tisulares donde se transforman en levaduras (su fase invasiva) y se multiplican en el interior de los macrófagos lisando al macrófago, y progresa por contigüidad en los pulmones. Durante esta fase se produce una respuesta inflamatoria no característica. En individuos inmunocompetentes, la infección queda controlada; pero si hay excesiva cantidad del agente infectante e inmunodeficiencia, el hongo se disemina vía hemática o a través del sistema reticuloendotelial hacia los ganglios regionales. La diseminación sanguínea es habitualmente asintomática^{2,3,7,11}.

Hacia la tercera semana de la infección, la inmunidad mediada por células (linfocitos T) genera la producción de citoquinas de tipo Th1, que activan a los macrófagos que expresan receptores de complemento CR3



Figura N° 1. *Histoplasmosis diseminada aguda*



Figura N° 2: *Histoplasmosis diseminada subaguda. Úlceras de fondo rojo cubiertas de secreción blanco-amarillenta en mucosa oral.*



Figura N° 3. *Paciente varón de 30 años de edad con enfermedad de 6 meses de evolución. Lesiones granulomatosas en la lengua*



Figura N° 4. *Úlcera granulomatosa con perforación del paladar.*

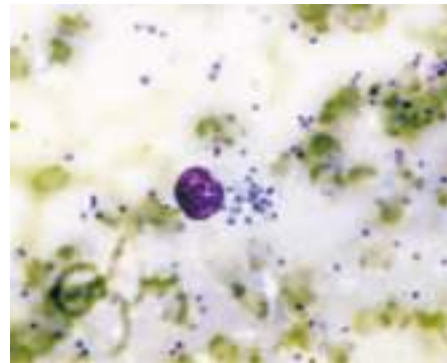


Figura N° 5. *FROTIS: Se observa estructuras levaduriformes intracelulares de Histoplasma capsulatum*

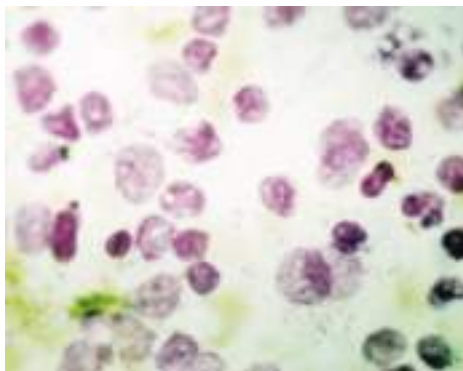


Figura N° 6. *PUNCIÓN ESTERNAL: Estructuras intracelulares de Histoplasma capsulatum*

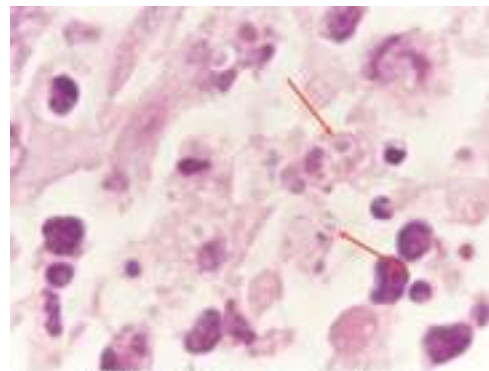


Figura N° 7. *BIOPSIA: Estructuras levaduriformes con un halo periférico*

y CR4 y liberan citoquinas como la IL-2, e IL-12, la que produce el reclutamiento de los macrófagos titulares y monocitos, formando granulomas epitelioides compactados que tienden a controlar la infección; en la mayoría de los casos la infección cura espontáneamente^{3,11}. Las células CD4 +, las natural killer (NK), interferon gamma y las IL-2 e IL-12, desempeñan un papel muy importante en las defensas del huésped frente al hongo patógeno. Cuadro N° 2.

Si hay fallas en la inmunidad del huésped, se produce la diseminación a otros órganos como el hígado, bazo y la piel.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La edad, la intensidad de la exposición infectante y el estado inmunológico del huésped, son los factores que determinan la forma clínica y el pronóstico de la enfermedad⁹. El espectro clínico de la histoplasmosis incluye tanto formas asintomáticas como sintomáticas de presentación benigna y una variedad diseminada con diseminación por el torrente sanguíneo a múltiples órganos^{1,6}.

Las lesiones cutáneas y mucosas de histoplasmosis son inespecíficas y ocurren entre el 4 a 11 % de pacientes y resultan de la invasión secundaria a la piel de las formas diseminadas. En los paciente con SIDA la frecuenciaa de las manifestaciones cutáneas y mucosa es entre el 10 y 25 %; pero en America Latina pueden estar presentes hasta en el 65 % de los pacientes¹².

Se produce una amplia gama de manifestaciones clínicas, y existen muchas clasificaciones. Cuadro N° 3. Seguiremos la siguiente clasificación.

1. Histoplasmosis primaria
 - a. Histoplasmosis asintomática o subclínica
 - b. Histoplasmosis pulmonar aguda
 - c. Histoplasmosis pulmonar crónica
 - d. Histoplasmosis cutánea primaria
2. Histoplasmosis diseminada
 - a. Histoplasmosis diseminada aguda
 - b. Histoplasmosis diseminada subaguda

c. Histoplasmosis diseminada crónica

3. Histoplasmosis mediada inmunológicamente
 - a. Histoplasmosis
 - b. Fibrosis mediastínica (mediastinitis)
 - c. Síndrome ocular.
4. Histoplasmosis y SIDA

1. Histoplasmosis primaria

a. Histoplasmosis asintomática o subclínica.

Las formas asintomáticas de histoplasmosis no presentan signos y síntomas, solo son detectables por la positividad de la prueba cutánea a la histoplasmina, y radiológicamente debido a que algunos pacientes presentan focos pulmonares de calcificación. El periodo de incubación se encuentra entre 1 a 3 semanas. El porcentaje de individuos con reacción cutánea positiva a la histoplasmina dentro de una comunidad indica las posibilidades de exposición, que en áreas endémicas oscila entre el 5 y 90 %^{6,7}.

En las formas subclínicas, la sintomatología es leve, simula a una gripe banal, hay ausencia de cuadro clínico respiratorio y el ataque al estado general es mínimo, casi siempre pasa inadvertida, que generalmente evoluciona hacia la curación espontánea^{2,7,9}.

b. Histoplasmosis pulmonar aguda

La *histoplasmosis pulmonar aguda* (HPA) se presenta aunque la inmunidad de que goce el paciente sea buena, si el inóculo inhalado de esporas es importante. Después de un periodo de incubación de 7 a 21 días, promedio 14 días; en la mayoría de los casos los síntomas son leves, o es subclínico (65-95%), el 5% presenta sintomatología variable, que en las formas agudas es grave^{6,13,14}.

El mecanismo de la enfermedad es similar a la tuberculosis pulmonar; se debe a infección primaria o reactivación de un foco latente y más raramente reinfección.

Los pacientes presentan decaimiento, fiebre, cefalea, mialgias, artralgias,

síntomas respiratorios no específicos, tos con expectoración mucoide, dolor torácico, disnea, estertores, síntomas que suele durar de 2 a 4 semanas. En los casos fatales cursan con cianosis, provocado por la insuficiencia respiratoria. La radiografía de tórax muestra infiltrados focales, adenopatías hiliares o mediastínicas o ambos patrones. El patrón miliar es frecuente y suele indicar forma diseminada o exposición intensa. En estadios post mortem presenta hepatomegalia y esplenomegalia ^{1,6,13}.

En menos del 5% de los pacientes con HPA se desarrollará una mediastinitis granulomatosa con grandes adenopatías causantes de síntomas obstructivos, compresión esofágica, hemoptisis, compresión de la vena cava que precisan tratamiento antimicótico para evitar la fibrosis mediastínica. Un 5 a 10% de los pacientes presentan pericarditis ¹³.

Cuando la infección de histoplasmosis es grave o empeora, puede durar de 1 a 6 meses, aún así, rara vez es mortal. Con el tiempo puede convertirse en histoplasmosis crónica que no desaparece.

Los pacientes con HPA habitualmente se acompañan con erupción tipo eritema tóxico, eritema multiforme o eritema nodoso⁶.

En el diagnóstico de infección pulmonar aguda se pueden usar reacciones cutáneas, serología, detección de antígenos en sangre y orina, visión directa del agente etiológico en muestras clínicas y cultivo. La intradermoreacción (IDR) a la histoplasmina es casi siempre positiva débil y la serología negativa ^{6,14}.

Actualmente la detección de antígeno urinario es el examen de elección para el diagnóstico, con sensibilidad y especificidad mayor al 90% ¹⁴.

c. Histoplasmosis pulmonar crónica

La *histoplasmosis pulmonar crónica* (HPC) es otra de las formas clínicas de la histoplasmosis, se presenta

principalmente en adultos varones con historia de enfisema, fumadores crónicos con EPOC o bronquitis crónica. Suele ser una entidad limitada al pulmón y a los linfáticos regionales; se presenta con consolidación y cavitación pulmonar, se asemeja mucho a la tuberculosis pulmonar. En esta forma clínica no se observa manifestaciones cutáneas ^{6,15}

Los pacientes con HPC presentan escalofríos, tos que produce sangre, moco o pus, fiebre, dificultad para respirar, y pérdida de peso.

Los hallazgos radiológicos del tórax presentan cavidades de paredes gruesas y adenopatías hiliares.

La infección desaparece generalmente con el tratamiento antimicótico, pero la cicatrización dentro del pulmón a menudo permanece. Los pacientes que tienen esta forma clínica de histoplasmosis deben acudir a un control periódico con el médico para verificar si hay signos de recaída.

En raras ocasiones, la HPC puede diseminarse a otros órganos a través de la sangre, denominándose *histoplasmosis diseminada*. Las personas con sistema inmunitario deficiente y los niños muy pequeños tienen la probabilidad de desarrollar esta afección.

Los exámenes que se pueden emplear para diagnosticar la HPC son:

- Biopsia del tejido infectado, (biopsia pulmonar a cielo abierto)
- Broncoscopio con biopsia transbronquial o lavado broncoalveolar
- Tomografía computarizada de tórax
- Radiografía de tórax
- IDR (intradermoreacción cutánea)
- Título de fijación de complemento para histoplasma
- Prueba de antígeno urinario para histoplasma (positiva solo si el paciente tiene histoplasmosis diseminada)
- Prueba de inmunodifusión
- Tinción y cultivo de esputo.

Las complicaciones que se presentan en la HPC son artritis, fibrosis pulmonar

(cicatrización pulmonar), pericarditis, insuficiencia respiratoria e histoplasmosis Diseminada^{1,15}.

d. Histoplasmosis cutánea primaria

La **histoplasmosis cutánea primaria** (HCP) constituye una entidad extremadamente poco común (0.5%), la mayoría de los casos ocurre probablemente por implantación traumática del agente etiológico en la piel, que determina la aparición de un nódulo o una úlcera acompañada de una adenopatía satélite, similar al complejo tuberculoso primario^{1,9,12}. Se presenta por lo general en recolectores de guano, limpiadores de gallineros, etc.

Las manifestaciones clínicas son variadas, no diagnósticas, la descripción clásica de HCP es de una lesión única de aspecto chancriforme, o el diagnóstico clínico se torna difícil por su naturaleza polimorfa e inespecífica, confundiendo con una variedad de afecciones infecciosas y no infecciosas, sobre todo en individuos inmunocomprometidos. La HCP se puede presentar con nódulos, úlceras, abscesos, lesiones semejantes a moluscos (moluscoide). En este contexto el diagnóstico depende principalmente de estudios histopatológicos y la identificación del hongo aislado del tejido^{1,16}.

En individuos inmunocompetentes, la infección suele ser autolimitada y regresionar sin tratamiento específico debido a que el *Histoplasma capsulatum* no tiene gran afinidad por el tegumento cutáneo^{1,9,12}.

En el diagnóstico de HCP se pueden utilizar los criterios diagnósticos de Wilson JW¹². Dos o más de estos criterio.

1. Historia de inoculación traumática con desarrollo subsiguiente de una lesión chancriforme en el periodo de 3 a 4 semanas en el sitio de trauma.
2. Aislamiento en medio de cultivo del hongo causante de la lesión.

3. Desarrollo de linfangitis o linfadenomegalia regional
4. Ninguna evidencia clínica o de laboratorio de infección sistémica o pulmonar previa.
5. Conversión del test de histoplasmina de negativo a positivo y un título serológico ascendente.

2. Histoplasmosis diseminada

En la histoplasmosis diseminada, la infección se propaga desde los pulmones a otros órganos vía hemática. Esta variedad clínica se presenta cada vez con más frecuencia, sobre todo en pacientes con alteraciones inmunológicas graves; linfomas, etilismo crónico, desnutrición severa e inmunosuprimidos por SIDA.

La diseminación ocurre durante la infección aguda, independiente de cuando se manifieste; puede desarrollarse en la reinfección, la mayoría son reactivaciones.

Se describen tres subtipos de histoplasmosis diseminada:

- a. Histoplasmosis diseminada aguda
- b. Histoplasmosis diseminada subaguda
- c. Histoplasmosis diseminada crónica

La distinción entre histoplasmosis diseminada aguda y crónica es algo artificial, ya que estas formas solo representan los extremos del comportamiento de la enfermedad, con una progresión que tarda de meses en algunos casos hasta varios años en otros. Existen formas intermedias⁶.

a. Histoplasmosis diseminada aguda

Las formas **diseminadas agudas** (HDA) se presentan en los pacientes con deterioro grave de su inmunidad celular, leucemia, linfoma, receptores de Transplante de órganos y especialmente sida; suele observarse en niños de la primera infancia³.
Figura N° 1

Los signos y síntomas frecuentemente observados son adelgazamiento progresivo, fiebre, astenia, anorexia, diarrea o vómitos, hepato-

esplenomegalia, adenomegalia, anemia o pancitopenia. Las manifestaciones respiratorias son también habituales; consisten en tos con expectoración mucopurulenta, disnea, y en la radiografía del pulmón suele observarse infiltrados del intersticio pulmonar, bilaterales y micronodulillares ^{3,6}.

Las lesiones cutáneas se presentan como manifestación de infección diseminada, son pápulas o nódulos pequeños moluscoides, los cuales se transforman en úlceras superficiales, las manifestaciones en la mucosa son úlceras cubiertas con secreción serohemática.

La HDA vinculada al sida es detectada solo en el 10% de los casos que padecen ésta asociación mórbida, pero su curso es agudo y fatal, tiene un cuadro clínico similar al de una septicemia grave con falla multiorgánica, encefalopatía, coagulación intravascular diseminada o un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda del adulto ³. En estos pacientes pueden observarse vasculitis cutáneas y hemorragias en las mucosas.

La HDA se asocia generalmente con un curso fatal. Sin tratamiento suele ser mortal. 20 -30% de pacientes con HIV en zonas endémicas la desarrollan. En inmunodeprimidos sin tratamiento la mortalidad es del 100%, con tratamiento menos del 20%.

b. Histoplasmosis diseminada subaguda.

La *histoplasmosis diseminada subaguda* (HDSA), suele observarse en niños y en pacientes con fallas en la inmunidad celular; es la presentación habitual de histoplasmosis relacionada al sida. Los signos y síntomas son pérdida de peso, fiebre prolongada, anorexia, diarrea o vómitos.

Las manifestaciones cutáneas y mucosas se presentan con más frecuencia en ésta forma clínica, presentándose en el 80% de los casos asociados a histoplasmosis y SIDA en América Latina. La

manifestación más común son pápulas de 2 a 4 mm de diámetro, que se ulcera en el vértice y se cubre de una costra serohemática. Otras lesiones observadas son, nódulos que evolucionan a gomas y úlceras de aspecto variado, son más profundas que en la HDA. En las mucosas de la boca, laringe, glánde se observan úlceras de fondo rojo cubiertas de secreción blanco-amarillenta ^{1,3,6}. Figura N° 2 y 3. Existen además formas subagudas de localización visceral ¹¹.

En los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos, la HDSA suele presentar nódulos grandes, eritematosos, que evolucionan a gomas y producen úlceras extensas. Se presentan lesiones focales en varios órganos o sistemas, el aparato gastrointestinal es el más afectado.

c. Histoplasmosis diseminada crónica

La *histoplasmosis diseminada crónica* (HDC), es la forma clínica más frecuente en sudamérica, se caracteriza por un curso indolente, con síntomas muy leves, lesiones focales y respuesta inmune efectiva mediada por células. Puede aparecer meses o años después de que un paciente ha abandonado la zona endémica ⁶. Se presenta casi exclusivamente en adultos, con más frecuencia en el sexo masculino entre los 40 y 60 años, suele presentarse con manifestaciones generales poco marcada, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso discreta, síntomas respiratorios, linfadenopatías, meningitis crónica con LCR claro y tendencia a la hidrocefalia y lesiones cutáneas o mucosas ¹⁷.

Las manifestaciones cutáneas más comunes son las úlceras orales o faríngeas en el 50% de los pacientes. En general las úlceras de la boca son grandes, irregulares y persistentes, afectan la mucosa yugal, nasal, faríngea, laringea, la lengua como la mucosa bucal; las úlceras tienen bordes nítidos y fondo granulomatoso. Figura N° 4.

En el 30% de los pacientes se presenta hepato-esplenomegalia, ocasionalmente hay afectación de la glándula suprarrenal. No hay notable afectación de órganos y sistemas como el SNC y el corazón ^{6,17}

3. Histoplasmosis mediada inmunológicamente

Son afecciones de progresión lenta, ocasionada por la liberación reiterada de antígenos desde focos de parasitismo quiescente.

Comprende:

a. Histoplasmosis

Constituyen masas fibrosas que se desarrollan de forma asintomática, de considerable tamaño, de 5 mm a 3 cm, usualmente únicas, pueden ocurrir en forma múltiple; pueden confundirse con tumores.

b. Granuloma mediastinal y fibrosis mediastínica

Puede imitar la mediastinitis fibrosante y puede responder al tratamiento con anfotericina B. La mediastinitis fibrosante (fibrosis mediastinal) no presenta infección activa y no es tratable. Produce compresión intrínseca de la vena cava superior y esófago.

c. Síndrome ocular

Se produce coriorretinitis crónica que ocasiona desprendimiento de la retina, hemorragias y cicatrices blanco-amarillentas. No ha sido hallado en retina. Sin tratamiento produce ceguera en el 50% de los casos. Se presenta principalmente en mujeres entre los 30 y 50 años y con HLA B7.

4. Histoplasmosis y SIDA

La histoplasmosis ha sido reconocida como una infección oportunista en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) desde los primeros años de la epidemia; siendo la segunda micosis sistémica potencialmente fatal ¹⁸.

En el sida la histoplasmosis se caracteriza por ser multisistémica, con elevada

frecuencia de lesiones cutáneas y pulmonares. El mecanismo patogénico puede ser la reactivación de una infección latente crónica como la progresión de una infección recientemente adquirida. Clínicamente esta forma de histoplasmosis se caracteriza por presentar síntomas que corresponde a las forma diseminada aguda, en las cuales predomina las manifestaciones generales de un proceso infeccioso inespecífico ¹⁹⁻²¹.

Las manifestaciones cutáneas son muy variadas, pueden ser la primera manifestación, aunque no específicas; las más frecuentes tienen aspecto pápulo-necrótico, placas, lesiones acneiforme, moluscoide o variceliforme y úlceras en sacabocado ¹⁰⁻²⁰, con menor frecuencia se presentan lesiones en mucosa nasal, sinusal, paladar, laringe, faringe e intestino.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de histoplasmosis se han utilizado diversos métodos:

a. Examen directo

Es poco útil, debido a que las levaduras de *Histoplasma capsulatum* son muy pequeños e intracelulares, y normalmente pasan inadvertidos.

Las muestras para el examen directo pueden ser esputo, aspirado bronquial, secreción de las lesiones, sangre periférica, médula ósea o fragmento de biopsia.

Las muestras se tiñen con PAS, Giemsa, Grocott, Gomori o Gridley. Al microscopio se observan estructuras levaduriformes, generalmente dentro de los polimorfonucleares, que mide de 1 a 2 μm de diámetro, con un halo refringente que simula una cápsula ^{1,5,22}. Figura N° 5 y 6.

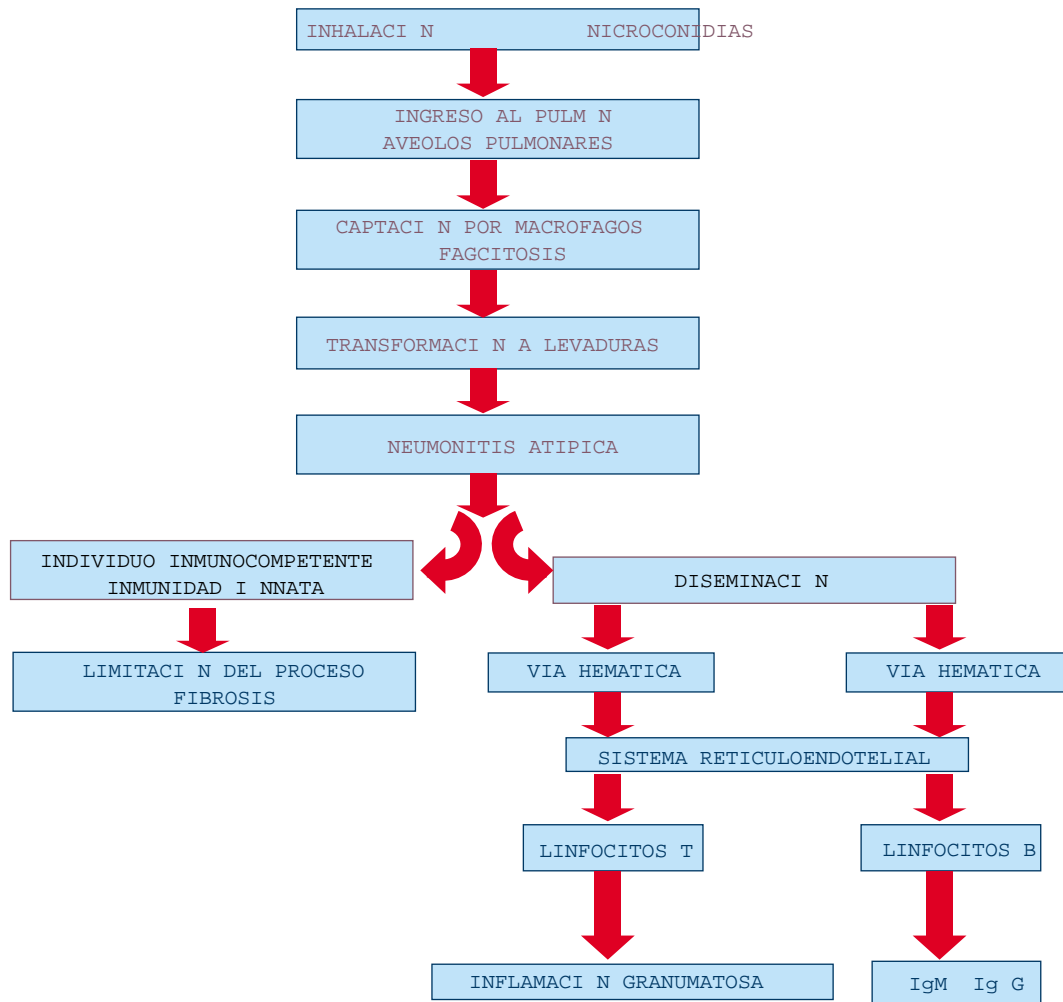
b. Cultivo

El material recolectado como secreciones, esputo, aspirado bronquial, médula ósea

CUADRO N° 1. Clasificación taxonómica de Histoplasma capsulatum¹

CLASIFICACIÓN	FASE ASEXUADA	FASE SEXUADA
CLASE	Deuteromyces	Ascomycetes
SUB CLASE	Hyphomycetidae	Plectomicetidae
ORDEN	Monilia	Onygenal
FAMILIA	Moniliaceae	Gymnoasceae
GENERO	Histoplasma	Emmonsia o Ajellomyces
ESPECIE	capsulatum	Capsulata o capsulatus

CUADRO N° 2. Patogenia de la Histoplasmosis



o biopsia ganglionar, se siembra en medios de Sabouraud, agar sangre y micosel agar; se incuban a temperatura de 28 °C hasta por 6 semanas. Se ha descrito dos tipos morfológicos de colonias: Blancas que corresponde al tipo A (albino) y las pardas al tipo B (brown). Ambas tienen aspecto lanoso algodonoso, liso y cubren una gran superficie de los medios de cultivo^{1,5,6,22}. Microscópicamente se observan abundantes macroconidias tuberculadas, de 8 a 14 µm de diámetro, redondas u ovaladas, emergen de conidióforos cortos; también se observan microconidias de 2 a 4 µ de diámetro, esféricas, de pared lisa, nacen de conidióforos cortos y angostos^{1,22}.

c. Biopsia

Son útiles en los casos de histoplasmosis muco-cutánea. La imagen histológica muestra en lesiones tempranas una reacción inflamatoria aguda con numerosos polimorfo nucleares y macrófagos que contienen gran cantidad de levaduras intracelulares de histoplasma de 2 a 4 µm de diámetro y de forma oval, con brotes pequeños. Figura N° 7. Posteriormente se pueden presentar el infiltrado granulomatoso de células epiteliales y células gigantes multinucleadas, con áreas de necrosis^{1,6}. Para observar las estructuras fúngicas se requiere utilizar tinciones de Giemsa, PAS o Grocott.

d. Pruebas serológicas

En la sangre aparecen anticuerpos fijadores. Se valora precipitinas y aglutininas, su positividad es de acuerdo a la evolución del padecimiento. Son positivas en el 90% de los pacientes con histoplasmosis a partir de la cuarta semana después del contacto y la presencia de anticuerpos puede durar algunos años, por lo que no es posible diferenciar entre infecciones recientes y pasadas. Tienen valor limitado para la fase aguda de la infección y en pacientes inmunosuprimidos^{1,22}.

Existen dos pruebas serológicas:

- Inmunodifusión en gel
- Fijación de complemento.

La **inmunodifusión** se realiza mediante la técnica de Ouchterlony, utiliza antígenos M y H y es muy útil cuando se combina con la reacción de fijación del complemento (RFC). Es una técnica sencilla, rápida y de bajo costo, dando buenos resultados.

La reacción de **fijación del complemento**, es una de las más sencillas y específicas del complemento; indica tanto el valor diagnóstico, como el pronóstico.

Aparece aproximadamente a la segunda semana después de la infección, y se mantiene todo el tiempo que la histoplasmosis esta activa. Un título igual o mayor de 1:16 indica una enfermedad activa o en progresión⁵.

e. Análisis de antígeno urinario

Tiene una sensibilidad mayor del 90% en la enfermedad diseminada en pacientes con SIDA, y se usa para el diagnóstico de recaídas.

f. Intradermorreacción (IDR) a la histoplasmina

Resulta positiva en los pacientes con enfermedad; pero los sudamericanos sanos muestran positividad falsa recurrentes. Tienen valor de primocontacto y nos demuestra hipersensibilidad tardía. Su utilidad es básicamente para estudios epidemiológicos, pero tiene poco valor diagnóstico^{1,5}.

g. Pruebas moleculares

La reacción en cadena a la polimerasa (PCR), es uno de los métodos altamente específicos.

h. Rayos X y tomografía

Son útiles e indispensables para los casos pulmonares, meníngeos y óseos.

i. Datos de laboratorio.

Se caracteriza por la aparición de anemia y leucopenia.

COMPLICACIONES DE LA HISTOPLASMOSIS

En la histoplasmosis se pueden presentar las siguientes complicaciones:

- Obstrucción bronquial, traqueal o esofágica, usualmente secundaria a adenopatía.
- Calcificaciones pulmonares, hepáticas y esplénicas, raramente pleuresía, pericarditis.
- Histoplasmosis del sistema nervioso central; de presentación rara (meningitis crónica e histoplasmosis intracraneal).
- Mediastinitis fibrosante, el cual puede causar estenosis de las estructuras vasculares y bronquiales dentro del mediastino, causando hipertensión pulmonar, síndrome de la vena cava superior y obstrucción bronquial.
- Recaídas en pacientes inmunocomprometidos o tratados inadecuadamente.
- Falla renal y disfunción hepática secundaria a la medicación.
- Hipocalcemia debida a la anfotericina B.

CURSO Y PRONÓSTICO

La histoplasmosis primaria usualmente se resuelve hasta en un 99% espontáneamente. El pronóstico de la histoplasmosis crónica cavitaria se determina por la pérdida del parénquima pulmonar y de función pulmonar. La histoplasmosis diseminada asociada a la inmunodeficiencia tiene mal pronóstico.

TRATAMIENTO.

La elección del tratamiento, así como la dosis y su forma de administración, dependen de las manifestaciones clínicas del paciente, así como de las patologías asociadas y sus tratamientos¹⁷.

Entre los antifúngicos de elección tenemos la **anfotericina B** y el **itraconazol**. La anfotericina B se presenta en dos formas: convencional y liposomada. Ambas se recomiendan en pacientes con enfermedad

severamente comprometidos o en casos de dificultad para recibir medicación por vía oral.

La **anfotericina B liposomal** se administra via intravenosa, la dosis es de 3.0 – 5.0 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis total de 100 – 120 mg/kg. Tiempo de tratamiento varía dependiendo de la condición clínica, de 2 a 4 meses. Esta medicación es preferida en la enfermedad diseminada y en pacientes con HIV/SIDA y enfermedad del sistema nervioso central. Está indicado en paciente con compromiso renal.

La **anfotericina B convencional** se utiliza a la dosis de 0.7 – 1 mg/kg/día IV, hasta alcanzar una dosis total de 35 mg/kg en 2 a 4 meses. Los efectos adversos incluyen nefrotoxicidad.

La anfotericina B pertenece al grupo de los polienos. Su mecanismo de acción es alterar la permeabilidad de la membrana citoplasmática, llevando a la pérdida de proteínas, glúcidos y cationes mono y divalentes, causando la muerte del hongo.

El **itraconazol** es el tratamiento de elección en pacientes que pueden recibir tratamiento por vía oral y que tienen compromiso de leve a moderado. La dosis inicial (carga) es de 200 mg 3 veces al día por 3 días, luego 200 mg dos veces al día de 6 a 18 meses según el grado de inmunosupresión. Se debe administrar con las comidas y monitorizar la función hepática.

El itraconazol es un triazol que actúa sobre la membrana citoplasmática; su actividad fungistática se debe a la inhibición de la mutilación del lanosterol de la membrana por unión a una enzima del citocromo P-450. Esto conduce a la acumulación de metil esteroides y a la acumulación de la concentración del ergosterol, llevando a la pérdida de la integridad de la membrana citoplasmática del hongo^{1,3,6,19-25}.

Los compuestos azólicos, tales como el ketoconazol, fluconazol, voriconazol y el posaconazol son activos in Vitro e in vivo frente al *Histoplasma capsulatum*³.

El **ketoconazol** en muchas ocasiones ha sido efectivo. Se utiliza vía oral; la dosis de

inducción es de 400 mg por día por 3 días, después tratamiento de mantenimiento de 200 mg una a dos veces al día, indicado para las formas leves de histoplasmosis.

El **fluconazol** se encuentra bajo investigación para el tratamiento de la histoplasmosis pulmonar crónica y diseminada. La dosis inicial es de 800 mg/día y de mantenimiento de 400 mg/día^{17,19}.

El **voriconazol**, fármaco derivado del fluconazol, tiene actividad frente al *Histoplasma capsulatum* y está disponible para administración oral e intravenosa. La dosis de carga es de 6 mg/kg/día, y la de mantenimiento 3 – 4 mg/kg/día. El voriconazol tiene una concentración del 50% en el líquido cefalorraquídeo.^{17,24,25}

El **posaconazol** similar al itraconazol en estructura a la dosis de 800 mg/día en dos tomas ha sido muy activa en la histoplasmosis^{26,27}. El **rabuconazol**, triazol relacionado con el fluconazol y voriconazol es también activo contra el *Histoplasma capsulatum*. No han sido aprobados aún para el tratamiento de la histoplasmosis²⁴.

Las **sulfas** son recomendadas para la histoplasmosis progresiva crónica, **sulfametoxipiridazina y sulfametoxidiazina**, a dosis de 20mg/kg de peso por día. Esto equivale en un adulto normalmente a 1 y 1.5 g/día, o bien **sulfametoxazol-trimetoprim** a dosis de 400 y 80mg, respectivamente. El tiempo promedio de terapia es de 1 a 2 años²⁷.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonifaz A. Histoplasmosis. En *Micología Médica básica*, 2da. Ed. México, Mendes Editores 2002:257-73.
2. Panizo, M.M., Dolande, M., Reviákina, V., Maldonado, B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visitas a cuervas. Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. *Ver Soc Ven Microbiol* 2001;21(1):30-5.
3. Negroni R. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la histoplasmosis diseminada (histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati). *Dermatología* 2008;14(2):104-10.
4. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:115-32.
5. Sánchez MA. Histoplasmosis, la micosis del viajero. *Enf Inf Microbiol* 2009;29(3):111-6.
6. Hay RJ., *Micosis profundas*. En Fitzpatrick T.B *Dermatología en Medicina General* 5ta. Ed. Buenos Aires, ed. Médica Panamericana 2001:2512-30.
7. Sobera JO, Elewski BE. Infecciones por hongos. En Bologna J, Jorizo J, Rapini R. *Dermatología*. 1er ed. Madrid. Ed. Elsevier 2004:1171-98
8. Lazarus AS, Ajello. Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* del suelo de una cueva en el Perú. *Rev Med Exp* 1955;9:5-15.
9. Marini M, Starck F, Parra SL, Remorino ML, Casas J, Finquelievich JL. Histoplasmosis genital. Un caso de difícil diagnóstico. *Act Terap Dermatol* 2006; 29(3):184-187.
10. Gomez W, Guevara M, Cortegana C, Obregón P, Motta J, Antholveg N. Enfermedad respiratoria crónica baja. Alto Huallaga, Perú 2004. *An Fac Med Lima* 2006;67(2):134-41.
11. Velásquez F, Ballona R, Cáceres-Rios H, Rivera J, Escalante R, Bravo F. Histoplasmosis diseminada. *Dermatol Pediatr Lat* 2005;3(2):167-70.
12. Saheki MN, De Oliveira A, De Matos M, Conceicao-Silva F, Wanke B, Lazera M. Histoplasmosis cutánea primaria: relato de caso em paciente inmunocompetente e revisão de literatura. *Rev Soc Brasileira Méd Tropical* 2008;41(6):680-2.
13. Flor A, Estivill D, Pérez R, Ordeig J, Ramos F, Soler J, Puig X. Histoplasmosis pulmonar aguda em um viajero español a Nicaragua: ejemplo de enfermedad importada *Ver Iberoam Micol* 2003;20:24-8.
14. Cabello H, Manieu D, Noriega M, Meneses M, Peralta M, Larraguibel H. Histoplasmosis pulmonar. *Rev Chil Infect* 2002;19(1):54-9.
15. Llanos E, Ojeda P. Histoplasmosis pulmonar crónica. *Rev Colombiana Neumol* 2004;16(2):105-7.
16. Vasudevan B, Asís B, Amitabh S, Mohanty AP. Primary cutaneous histoplasmosis in a HIV-positive individual. *J Global Infect Dis* 2010;2:112-5.
17. Acuña S, Sehtman A, Donatti L, Tiraboschi N, Allevato M, Cabrera H. Histoplasmosis diseminada crónica. A propósito de un caso con características clínicas inusuales. *Act Terap Dermatol* 2008;31:38-43.
18. Corti M, Negroni R, Esquivel P, Villafane MF. Histoplasmosis diseminada en Pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. *Enf Emerg* 2004;6(1):8-15.
19. Reyes M, Arenas LR, Pichardo R, Vick R, Torres A, Zacarías R. Histoplasmosis Cutánea y sida. *Gac Méd Méx* 2003;139(3):270-5.
20. Arévalo C, Seivane D, Rodríguez H, Calebotta A. Histoplasmosis en pacientes con sida: Presentación de dos casos con lesiones en la lengua y en piel respectivamente. *Dermatol Venez* 1990;20(1):25-9.
21. Faggian F, Lanzafame M, Lattuada E, Brugnaro PL, Carretta G, Cadrobbi P, Concia E. Histoplasmosis in

- two human immunodeficiency virus-positive immigrants to Italy: Clinical features and management in the highly active antiretroviral therapy era. *Southern Medical Journal* 2004;97(4):398-400.
22. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 2003;11:488-94.
23. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 Update by the infectious disease society of America. *CID* 2007;45:807-25.
24. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, Brizendine E, Mann P, Patel R, McNicholas PM, Goldman M. Activity of newer triazoles against *Histoplasma Capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *JAC* 2006;57:1235-9.
25. Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, Arnold S, Lentnek A, Wheat LJ. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(4):1648-51.
26. Carbo Anmoroso EJ, Días MG, Federico D, Guardati MV, Reyes MA, Weidmann J, et al. Úlcera de lengua como presentación del *Histoplasma capsulatum*. *Rev Argent Dermatol* 2008; 89(2):112-8.
27. Adderson E. Histoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:73-4.

Correspondencia para el autor:

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña
Teléfono: (51-1) 365 1686
Correo electrónico: dr_leonardosanchez@yahoo.es