

HISTOPLASMOSIS A PROPOSITO DE TRES CASOS

Dra. María Yustiz de Yustiz*

Dra. Nancy Zambrano de Andrade*

RESUMEN

Se comunican tres casos de histoplasmosis en hombres adultos de 29, 42 y 80 años.

Se destacan el motivo de consulta, el tiempo de evolución de la enfermedad y el cuadro cínico de cada una de ellos.

Se confirmó el diagnóstico clínico por el estudio micológico a través del frotis por aposición, el cultivo y la inoculación experimental; se señalan los diferentes especímenes: de los cuales fue aislado el hongo.

Se comenta el tratamiento y la evolución de cada uno de ellos.

(*) Servicio de Dermatología, Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda", Barquisimeto.

(**) Sección de Microbiología, Departamento de Medicina Preventiva y Social, Escuela de Medicina U.C.L.A. Barquisimeto.

INTRODUCCION

La histoplasmosis es una enfermedad producida por el *Histoplasma capsulatum*, que afecta con preferencia el sistema retículo-endotelial.

La histoplasmosis fue descrita por primera vez en 1906 por Samuel T. Darling, en Panamá, en material de autopsia del cual se investigaba *Leishmania*, le llamó la atención que el parásito carecía de cinetónucleo y además, un anillo claro acromático a su alrededor, podía observarse. Por estas razones, las consideró una protozoosis y llamó a su agente etiológico *Histoplasma capsulatum*. Al año siguiente estudió otros dos casos. Posteriormente, se hicieron nuevas observaciones en Minnesota y en diferentes partes del mundo, pero todas de material de autopsia (fijado con formol), lo que impedía estudiar la naturaleza del parásito. En 1932, W. A. Monbreum, aisló el hongo en una niña de 6 meses. En 1949, Emmons lo aisló del suelo.

En Venezuela fueron realizados los primeros estudios en 1950, por Campins y Charij, sobre una investigación de sensibilidad cutánea de la histoplasmina en escolares de Barquisimeto. En 1953, los mismos autores comunican el primer caso de esta enfermedad. Pollak, Rodríguez y Adrianza, en 1953, publican el segundo caso de histoplasmosis en un tractorista italiano con 6 años de residencia en Venezuela.

Campins, Zubillaga, Gómez López y Dorantes, en 1955, demuestran primoinfección en escolares que visitaron la Cueva de la Vieja en Sarare, Estado Lara. Se aísla el

hongo de esta cueva. Posteriormente, el hongo ha sido aislado por Borelli en 1957, del suelo de los alrededores de Caracas. En 1958, Montemayor, Heredia y De Billard, lo aíslan de las Cavernas del Peñón de Guacas, Estado Miranda. En 1958, Ajello, Briceño Maaz, Campo, lo aíslan en la Cueva del Guácharo, en el Estado Monagas y, en 1971, Albornoz, lo aísla del Municipio de Paracotos en el Estado Miranda.

Se han reportado casos de histoplasmosis en Venezuela por Pollak y Angulo Ortega, en 1977, sobre 160 casos de histoplasmosis provenientes del Instituto Nacional de Tuberculosis.

Otros investigadores como Vellutini, Borelli y Rodríguez, en 1953. En 1960, Convit, Rodríguez Garcilazo y Borelli. En 1972, Pifano. En 1973, Angulo. Ortega y Capechi. Rodríguez y Gallo, en 1977. Casals reportó el aislamiento del *H. Capsulatum* en niños con histoplasmosis diseminada, en el Hospital de Niños de Caracas.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

El *H. capsulatum* es cosmopolita. En Estados Unidos principalmente en la zona del Valle de Ohio en Mississippi. También hay zonas endémicas en el Sur de México, Norte de Panamá, en Honduras, Guatemala, Nicaragua, Colombia, Perú, Surinam, Brasil y Venezuela. En nuestro país la distribución geográfica es amplia, como puede verse en los aislamientos del suelo, quizás con excepciones de las regiones de altitudes elevadas por encima de los 2.500 mts. snm y las regiones insulares.

FUENTE DE INFECCION

El suelo, en especial el contaminado con excrementos de aves y murciélagos. Los excrementos enriquecen el suelo como un medio de cultivo.

PATOGENESIS

El *H. capsulatum* se halla en el suelo y la inhalación de sus esporas conduce a la infección pulmonar.

La infección inicial es benigna. Puede pasar completamente inadvertida o manifestarse como una infección respiratoria autolimitada en aproximadamente el 95% de los casos. Sólo en un 5% se hace pulmonar crónica o diseminada.

Con la curación las lesiones pulmonares se vuelven fibróticas y se calcifican, dando una imagen radiológica característica de histoplasmosis curada, que fue en principio confundida con la tuberculosis primaria curada. En un pequeño número de individuos infectados, la enfermedad progresa, se disemina y causa lesiones prácticamente en todos los tejidos y órganos: Aparecen: fiebre y postración, así como también aumento de tamaño del hígado, bazo y ganglios linfáticos, simulando tuberculosis miliar. En ocasiones, puede presentarse como una enfermedad pulmonar crónica con cavitación.

ESTUDIO MICOLOGICO

Examen directo: El material procedente del paciente, se procesa para realizar frotis, los cuales se colorean con Giemsa. El *H. capsulatum* se observa dentro de los macrófagos y en las células gigantes en forma de cuerpos redondos u ovoides de 1 a 4 micras, con un casquete en forma de medialuna. Pueden encontrarse formas extracelulares.

Cultivo: A temperatura ambiente, en medios de Sabouraud y Lactrimel, con antibióticos, crece una colonia blanca algodonosa que, con el tiempo, se torna parduzca. Su desarrollo es lento. Microscópicamente, se observan pequeñas esporas ovales o redondas (microconidias) y macroconidias lisas, verrugosas o clamidosporos tuberculados.

A 37° C, crecen colonias cremosas cerebriformes y algo membranosas. Microscópicamente se observan cuerpos ovoides, brotantes. A 37° C, se utilizan medios de sangre-agar, infusión cerebro-corazón.

Al *Hitoplasma capsulatum* se le ha descrito su forma perfecta que se denomina: *Enmonsiella capsulata*.

Inoculación experimental: Los animales de elección son: el ratón, por vía intraperitoneal y, el cobayo, por vía intratesticular. La mitad de los animales se sacrifican a los 15 días y los otros, al mes. Se hacen frotis y cultivos de hígado y bazo.

Examen inmunológico: La histoplasmina en casos diagnosticados es muy útil para conocer el pronóstico del paciente, debido a que permite evaluar el estado de inmunidad celular del individuo.

En doble difusión de agar con aerología negativa o títulos bajos en personas asintomáticas, indicaría una forma

de histoplasmosis residual o el resultado de una reacción falsa positiva para una histoplasmina. La línea H en las pruebas de inmunoprecipitación acompañada de títulos altos en la fijación del complemento, indica una histoplasmosis activa. La prueba de la aglutinación con látex es algo más precoz que la fijación del complemento y es útil en los casos en que el suero del paciente es anticomplementario. Kaufman y Kaplan obtuvieron un anticuerpo fluorescente, específico para las células levaduriformes del *H. capsulatum* en el tejido, que les permite confirmar el diagnóstico.

DIAGNOSTICO

Frotis coloreados con Giemsa para buscar la forma intracelular del hongo.

Cultivos a temperatura ambiente y a 37° C.

Inoculación experimental en cobayos y ratones.

Pruebas inmunológicas.

MATERIALES Y METODOS

Constituyeron los materiales las muestras de los pacientes que acudieron al Servicio de Dermatología. Estas muestras procesadas, las constituyen tejidos de lesiones bucofaringeas, piel, ganglios, esputo, médula ósea y líquido céfalo raquídeo.

Se revisan tres casos de Histoplasmosis para lo cual se utilizó:

1. Valoración clínica del paciente e investigación epidemiológica.
2. Conformación del diagnóstico clínico por examen micológico: (Sección de Microbiología de la U.C.L.A.).
 - a) Frotis por aposición para buscar la forma intracelular del hongo (fase parasitaria).
 - b) Siembra en medios de Sabouraud y Lactrimel con antibióticos, incubados a temperatura ambiente.
 - c) Inoculación experimental en cobayos por vía intratesticular, con la muestra del paciente y con una suspensión del cultivo.
3. Estudio histopatológico: Material en forma) teñido con PAS y Grocott. (Laboratorio de Histopatología, HCUAMP).
4. Serología: Se extraen 10 cc. de sangre, obteniendo el suero por centrifugación; se envía al Centro de Micología Médica de Caracas.

CASO No. 1.

C.A.L.

Paciente masculino de 30 años de edad. Profesor de Educación Física, natural de Barquisimeto y procedente de Acarigua.

Antecedentes personales:

Meningitis, a los 16 años de edad. Hipertenso controlado. Entre los 5 y los 10 años, vivió en casa donde habían palomas y gallinas.

Antecedentes de enfermedad actual:

Hospitalizado durante 3 meses, egresando con diagnóstico de Síndrome Febril prolongado, amibiasis intestinal, absceso perianal, hipertensión arterial, nódulo tiroideo frío. Se practica biopsia ganglionar y se egresa para ser controlado por consulta externa y esperar resultado de biopsia ganglionar. El 01-02-83, el resultado de la biopsia revela histoplasmosis y se ingresa nuevamente. El 02-03-83, fue traído a la consulta de Dermatología, donde refiere enfermedad actual de 8 meses de evolución, caracterizada por cefalea intensa y fiebre.

Hallazgos clínicos:

1. Frente: lesión crateriforme de bordes eritematosos cordados, semejantes a un basocelular.
2. En glúteo derecho, dos lesiones infiltradas, eritematosas, en sacabocados.
3. Otra lesión, muslo izquierdo, vecina al pliegue inguinal.
4. En labio inferior y semimucosa, otra lesión semejante a una ampolla.
5. Adenomegalias axilares y submaxilares.
6. Hepatomegalias.

- Exámenes complementarios:

Hb.: 10.5 gr.%
Hto.: 34%
Cuenta y Fórmula Blanca: 7900 seg = 88 Linf = 12
Urea: 33.40- Creatinina: 1.7 - Glicemia: 106.60 mg.%
V.G gl. - h = 66 m, 2h = 1Q0m - l.W 58
Orina: Normal
Rx. Tórax: Normal

- Examen Micológico:

Se investigan los siguientes especímenes clínicos: biopsia de mucosa oral, pus absceso glúteo, de úlcera de frente y líquido céfalo raquídeo.

Examen directo: elementos intracelulares compatibles con *H. capsulatum*.

Cultivo: *Histoplasma capsulatum*. Inoculación al acure: *Histoplasma capsulatum*.

Serología: (No. 858)
Inmunodifusión doble

- *H. capsulatum* 1
- *C. inmitis* 2
- Fijación de complemento
- *P. brasiliensis* 8 (filamentos)
- *P. brasiliensis* 32 (levaduras)
- *H. capsulatum* 64 (filamentos)
- *H. capsulatum* 16 (levaduras)

No. 885:

Inmunodifusión doble

- *H. capsulatum* 2
- *C. inmitis* 2
- Fijación de complemento
- *P. brasiliensis* 8 (filamentos)
- *P. brasiliensis* 32 (levaduras)

- *H. capsulatum* 64 (filamentos)
- *H. capsulatum* 16 (levaduras)
- *Coccidioides immitis* 16 (filamentos)

Pruebas cutáneas: Presencia de anticuerpos precipitantes o fijadores del complemento para antígenos de *P. brasiliensis* e *H. capsulatum*.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

En el Servicio de Dermatología se plantea tratamiento con Ketoconazole. Se decide en reunión clínica de medicina interna, darle Anfotericina B., comenzando con 15 mgs. y aumentando progresivamente hasta llegar a 50 mg/ diarios.

Se cumplieron en total 2000 mg. (2 gramos hasta el 21-05-83). Egresó el 27-05-83 para ser controlado por consulta externa hasta el 04-07-83, cuando ingresa nuevamente por recidiva de lesiones en piel, iniciándose tratamiento con Sulfas (Lederkin): 1 gr/día y egresa el 16-08-83 para continuar control por consulta externa de medicina interna. El 24-08-83 mejoría franca, se mantiene tratamiento. El 07-09-83: cefalea hemisférica izquierda. Fondo de ojo normal. Cicatriz en lesiones de piel y mucosas. Se indica TAC cerebral y control en 15 días.

Exámenes complementarios de control:

Hb: 12 gr%. Hto: 34% G.B. 5.050 N: 57 E 17 Seg: 57 Un: 26%.
Urea: 22.5 Creat.: 1.41 Glic: 77 VSG: 1 H32 2h: 65 lW 32.25
Orina: Trazas albúminas. Rx Tórax: normal. Cultivo LCR: *Histoplasma capsulatum*. Pendiente TAC cerebral.
18-10-83: Cefalea frontal, fiebre (39.5C) Odinofagia. Continúa Sulfas. Facies álgida. ORL, sin lesión aparente. Sin lesiones muco-cutáneas. Se piden exámenes hematología, orina, urocultivo, Rx. tórax, P.L. 27-10-83: Falleció.

R.M.G.

CASO No. 2

1ra. Consulta: 05-09-84

Paciente masculino de 42 años de edad, agricultor y jardinero, natural del Estado Lara, con residencia hasta la edad de 20 años, en Río Claro, luego en Caracas hasta el año 1980, cuando se mudó a Cabudare, donde vive actualmente.

Antecedentes personales:

"Cansancio" para respirar desde hace 1 año, ronquera desde hace 3 meses, tos con expectoración amarillenta, fiebre, pérdida de 15 kg. de peso.

Enfermedad actual:

Desde hace 3 meses, lesión granulomatosa figurada o eritematosa de 2 cms. de diámetro, localizada en la parte media y posterior de la lengua, dolorosa.

Diagnósticos presuntivos:

- Paracoccidioidomicosis

- Histoplasmosis

Exámenes complementarios:

Frotis de sangre periférica, serie blanca: maduración normal. Neutrofilia moderada. Eosinofilia discreta. Serie roja normocítica ligeramente hipocrómica. Plaquetas normales. Hemograma: (01-10-84)

- Bilirrubina T: 0.38%
- Bil D: 0.17 gr%
- Bil I: 0.21 mg%
- Hb: 12.65 mg% Hto: 41 mm³
- Leucocitos: 9.900 pmm. Linf. 27 E: 2 B: 11 Seg: 60
- Glicemia 86.63 ng Urea: 13.92 Creatinina: 0.75
- Orina: Normal Heces: DLN.
- Rx de Tórax: Silueta cardíaca tamaño normal. Infiltrado de tipo retículo nodular en ambos campos pulmonares con acentuación en ambos hilios pulmonares.

Examen micológico:

Examen directo: estructuras compatibles con *H. capsulatum*.

Cultivo: crece en 3 tubos *Histoplasma capsulatum*. Inoculación al acure. I Testicular: *H. capsulatum*. Se reaísla el hongo.

Estudio histopatológico:

Biopsia: No. 8429. Histoplasmosis. Evolución y Tratamiento: hospitalizado durante 26 días, recibe: Ketoconazole 400 mg/diarios. De alta con igual tratamiento a los 28 días acude a control. La lesión en la lengua ha desaparecido quedando una depresión con pérdida de papilas. Dice sentirse bien. Ha ganado peso. Tiene 1 mes, 22 días recibiendo 400 mg/d de Ketoconazole. No acude a control. Se cita por Servicio Social.

CASO No. 3

J.C.

1ra. Consulta: 09-03-83

Paciente masculino de 80 años de edad, comerciante y agricultor, natural del Estado Trujillo y residenciado en Pampán, donde trabajó como agricultor hasta la edad de 40 años, hace más de 10 años trabajó en Sabana de Parra (Estado Yaracuy), durante dos semanas. Criaba gallinas y palomas.

Antecedentes personales:

Pérdida de peso con su enfermedad actual.
Debilidad y mareos.
Dificultad para deglutir.
Fiebre.
Afonía.

Enfermedad actual:

Desde hace 6 meses presenta, posterior a extracción dentaria en arcada inferior, dolor de encías, aumento de volumen y edema labial con lesión granulomatosa vegetan

te, eritemato infiltrada con punteado hemorrágico en mucosa de la boca, paladar, encías y faringe.

Adenopatías submaxilares, submentonianas y periamigdalinas.

Diagnóstico presuntivo: Paracoccidioidomicosis.

Se ingresa al Servicio de Medicina para estudio y tratamiento donde permanece hospitalizado durante 3 meses y medio.

Exámenes complementarios:

1. Estudio histológico No. 4097: Epitelio mucoso acantótico con espongosis, algunas crestas interpapilares alargadas. En dermis infiltrado histiocitario con abundantes células gigantes dentro de las cuales se observan abundantes cuerpos intracitoplasmáticos de halo claro y centro ligeramente basófilo, semejantes a *Histoplasma capsulatum* que se observan igualmente con el ácido periódico de Schiff y con la coloración de Grocott, para hongos.

Dx: HISTOPLASMOSIS (16-03-83)

2. Examen micológico: Frotis por aposición: se observan estructuras típicas de *Histoplasma capsulatum*. Cultivo: crece en 3 tubos: *Histoplasma capsulatum*. Inoculación al acure: *Histoplasma capsulatum*.

3. Serología: Inmunodifusión doble: *H. capsulatum* 1 banda. Inmunolectroforesis: 1 arco tenue para *H. capsulatum*, en banda M. Fijación de complemento: negativa. Pruebas cutáneas: Presencia de anticuerpos precipitantes para antígeno de *H. capsulatum* en la técnica de inmunodifusión y electroforesis. (20-04-83). No. 858)

Inmunodifusión doble: *H. capsulatum*: 1 banda. Fijación de complemento: 16 (filamentos) (07-06-85).

4. Rx Tórax: Discreta acentuación del dibujo pulmonar de aspecto trabecular; con múltiples microcalcificaciones diseminadas en ambos campos pulmonares. (21-03-83). Silueta cardíaca de tamaño normal. Botón aórtico prominente. Pulmones de transparencia conservada. Pequeñas calcificaciones residuales. (12-02-85).

5. Hb: 9.34 grs%. Hto: 30%. Leucocitos: 11.800 x mml. Seg: 47%. Lin: 53% T. y act. Protrombina: control 14 seg. Paciente: 16,6 seg. Relación: 1.19 seg. Prot: 6.32 gr%. Alb: 1.80 gr%. Gl: 4.52 gr%. Rel. Al/G1: 0.39 gr%. TGO: 50 ud/ml. TGP: 24 ud/ml. (24-03-83). Urea: 49.9 mg%. Creatinina: 2.5 mg%. Glicemia: 112 mg%. Ex. Orina: normal.

6. Estudio de Banco de Sangre: los controles hematológicos revelan: anemia mixta a predominio macrocítica con leucopenia periférica. La médula ósea muestra gran

hiperplasia en todas las series celulares con defecto de maduración de núcleos citoplasmáticos y algunos megalo-blastos. Los hallazgos pueden catalogarse como me-dulopoyesis consecuencia de defecto de nutrientes es-pecíficos asociado a consumo de leucocitos en algún foco infeccioso.

Hb: 6.66 gr%. Hto,: 23%. Leucocitos: 3.600 x mm. VSG: 1 hora: 50 mm. 2 horas: 94 mm. E: 1%. Seg: 60%. Linf: 39%.

Urea: 55.8 mg%. Creatinina: 2.36 mg%. Glicemia: 68.9 mg%. (18-04-83).

TGO: 50 ud/ml. TGP: 23 ud/ml. Urea: 57.4 mg%. Creat: 2.6 mg%. (26-04-83).

Ex. orina: normal. TGO: 61 ud/ml. TGP: 29 ud/ml. Fosfatasas alcalinas: 80 mv/ml. Fos. ácidas: 3.29 mv/ ml. (02-05-83).

Hb: 10 gr%. Hto: 32%. Leucocitos: 8.100 x mm³. B: 1%. E: 20%. Cay: 1%. Seg: 39%. Lin 37%. M: 2%. VSG: 1 hora: 90 mms. 2a. hora: 116 mms. IW: 74. Fosf. alcalinas: 173 U.I. TSGO: 25 U.I. TSGP: 16 U.I. Ex. orina: normal. (27-07-83).

Urea: 29 mg%. Creat: 2 mg%. Ex. Orina: Cristales de ácido úrico. Glicemia: 99.0 mg%. Hb: 9 gr%. Hto. 29%. Leucocitos: 5.400. E: 20%. SEG: 44%. Lin: 36%. (23-08-85).

EVOLUCION Y TRATAMIENTO

Satisfactoria. Buen estado general, sin lesiones aparentes en labios, en encías, sector fibroso blanquecino en vecindad de raíces dentarias. Banda fibrosa, nacarada, desde extremo inferior de pilares anteriores, paladar blando y, por detrás de arcada superior derecha. Recibió tratamiento a base de Ketoconazol durante 87 días a la dosis de 400 mgs/día. (Suministrados desde Caracas por el Dr. Borelli). Se da de alta con tratamiento ambulatorio durante un mes.

01-09-83: Vuelve a la consulta después de haber interrumpido el tratamiento; presenta al examen clínico: en base de pilar anterior izquierdo, sector granulomatoso de 1 cm. de diámetro, único sitio sospechoso de actividad clínica. Se indica tratamiento con sulfas BID y el paciente se ausenta de la consulta por 1 año y 5 meses; se piden exámenes de control y consulta de ORL donde se evidencia actividad del proceso. Reinicia tratamiento con Trimetroprim sulfametoazol BID, el 04-07-85.

25-09-85: Evolución satisfactoria, lesiones cicatrizadas.

Recibe tratamiento con buena tolerancia desde hace 2 meses y medio.

Es enviado a la consulta de Nefrología y se piden exámenes para control micológico, histológico y Rx de Tórax.

COMENTARIOS

En nuestros pacientes se presentaron en dos casos lesiones mucocutáneas; un caso solo presentó lesiones de lengua.

Las lesiones pulmonares se presentaron en dos de los casos.

En el caso No. 1 no se evidenciaron lesiones pulmonares, este paciente tratado con anfotericina, curó de las lesiones en piel; hizo recidivas que aparentemente curaron con sulfas. El paciente presentó luego cefaleas constantes, su evolución fue mala y falleció.

En el segundo caso, el paciente con lesiones en lengua y pulmonares, después de 1 1/2 mes de tratamiento con Ketoconazole, presentó cicatriz desu lesión y la serología de control fue negativa. El paciente no acudió a control y se busca a través del Servicio Social.

El tercero con lesiones mucocutáneas y pulmonares, evolucionó satisfactoriamente con Ketoconazole. Egresó sin lesiones aparentes. Interrumpió el tratamiento y regresó al año con lesiones en paladar blando, tratado con Trimetroprim sulfametoazol, su evolución ha sido satisfactoria.

BIBLIOGRAFIA

- MASINI, A.- Micosis superficial y profunda. 389. 1968.
- FARCOLOW, M. D.- Recent studies in the epidemiology of histoplasmosis. Ann New York Acad Sc., 72: 127-164, 1958.
- CAMPINS, H.- Micosis profundas endémicas en Venezuela (Congreso Venezolano de Ciencias Médicas).
- NEGRONI, R., GONZALEZ MONTANER, BELTRAN, O., TUCU LET, M. A. D. Rep. RE 2 (1): 12-18, 1979.
- BALDO, J. I. Histoplasmosis
- NEGRONI, R., RUBINSTEIN, P., GONZALEZ MONTANER J.- Tratamiento de la histoplasmosis crónica con Sulfametzol-Trimetroprima. Med. Cient. I. L.A. No. 1. 1977. Págs. 71
- SALFELDER y col. Micosis profundas en el Estado Mérida 1959.