

HISTOPLASMOSIS

Jared Muñiz^{1.a}, Lisbeth Jallo^{1.a}

RESUMEN

La histoplasmosis es una infección de importante incidencia en zonas endémicas, donde hasta el 75% de personas pueden mostrar evidencia radiológica de afectación asintomática. Es de importancia, además, su creciente prevalencia en sujetos inmunocomprometidos, siendo los pacientes afectados por VIH de los grupos más afectados; en este contexto es además importante considerar a la histoplasmosis como un diagnóstico diferencial de la tuberculosis. Es de suma importancia para su tratamiento un diagnóstico oportuno, permitiendo una mejor tasa de curación y un mejor pronóstico.

Palabras clave: *Histoplasmosis; Inmunocomprometidos*

HISTOPLASMOSIS

ABSTRACT

Histoplasmosis is a disease with considerable incidence rates in endemic populations, where up to 75% of individuals might show radiologic evidence of asymptomatic disease. Moreover, it is important to note its increasing prevalence in immunosuppressed individuals, being HIV infected patients from the most affected groups; it is of importance, in this context, the consideration of histoplasmosis as a differential diagnosis of tuberculosis. It's also quite important, for an adequate treatment, a prompt diagnosis, giving that its related with a better curation rate and a better prognosis.

Keywords: *Histoplasmosis; Immunosuppressed*

INTRODUCCION

Infección micótica endémica y sistémica producida por el hongo dimórfico térmico *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*, frecuente en las Américas [1]. La fuente de infección es la tierra rica en desechos orgánicos de aves y murciélagos, y los seres humanos y otros animales se infectan por inhalación de las microconidias en la forma de micelios [2]. Tal exposición ocurre como resultado de los aerosoles producidos durante actividades ocupacionales o recreacionales tales como limpieza de corrales de aves y de áticos, restauración de edificios antiguos, remoción de tierra, tala de árboles y visita a cuevas habitadas por murciélagos [3].

Es un hongo genéticamente heterogéneo; se han determinado 13 cariotipos y, según

algunos autores, las disparidades genéticas observadas entre las cepas de los Estados Unidos y las de América Latina, podrían ser responsables de las diferencias detectadas en las manifestaciones clínicas de esta micosis en ambas regiones endémicas [2].

El curso de la enfermedad puede variar desde una infección aguda autolimitada, hasta enfermedad crónica pulmonar o diseminada hacia otros órganos asociada a inmunocompromiso [1]. Las lesiones cutáneas secundarias a infección diseminada ocurren en el 4 a 11% de los pacientes [1]. La histoplasmosis cutánea primaria (HCP) es una entidad clínica poco frecuente y ocurre debido a inoculación directa a través de una herida penetrante [1].

EPIDEMIOLOGIA

1. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco
- a. Estudiante de Medicina

Es sumamente endémica en algunas zonas de América del Norte, América Central y América del Sur, y también se notifican casos en algunos países de Asia y África. (OPS, 2020)

Compromete más a hombres que a mujeres, con una relación de 6:1 [3]. Suele presentarse en todas las edades, pero es más severa en niños, personas mayores y en aquellos con algún tipo de inmunodeficiencia, especialmente en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) [3].

EN AMERICA LATINA

Predominan las formas respiratorias agudas, que corresponden a infecciones primarias sintomáticas, y las formas diseminadas progresivas relacionadas con el sida [2].

Las áreas endémicas son las zonas de clima templado, subtropical o tropical húmedo, próximas a cursos de agua dulce [2]. Estos lugares facilitan el desarrollo masivo de micelios de *H. capsulatum* y dan origen a los llamados "focos epidémicos" [2]. Los brotes se producen por el ingreso a grutas, la limpieza de gallineros, la utilización de heces de aves como fertilizantes o por la remoción de tierra durante la ejecución de obras públicas, en lugares contaminados, etc. [2]

Los factores de riesgo para la histoplasmosis pulmonar crónica son el sexo masculino, la edad mayor de 50 años, la raza blanca, el hábito de fumar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [2].

Las formas progresivas diseminadas se observan con mayor frecuencia en niños menores de dos años y en adultos del sexo masculino, de más de 54 años de edad [3]. La histoplasmosis diseminada crónica puede presentarse en estos pacientes aun en ausencia de antecedentes claros de inmunodeficiencia [2]. Las personas con diversos grados de compromiso de la inmunidad mediada por células, son

propensas a presentar las formas graves de histoplasmosis diseminada, cuyo curso es tanto más agudo y grave cuanto más serio sea el deterioro de la inmunidad [2].

La histoplasmosis asociada al sida representa en la actualidad el 90 % de los casos de histoplasmosis diseminada progresiva observados en la región [4]. Su presentación es más frecuente en pacientes que no están recibiendo tratamiento antirretroviral o que lo han iniciado poco tiempo antes [4]. Es responsable del 5 al 15% de las muertes relacionadas con el sida cada año [4].

EN PERÚ

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo para analizar los datos de pacientes con diagnóstico definitivo de infección por VIH y histoplasmosis progresiva diseminada (HDP) atendidos en el periodo 2000-2019. Con el fin de describir los hallazgos clínicos, epidemiológicos y micológicos de pacientes con HDP y VIH atendidos en un hospital de tercer nivel [5].

Las características demográficas y clínico-epidemiológicas destaca el predominio del sexo masculino, ser adulto joven, sufrir inmunosupresión profunda, y presentar fiebre, tos y hepatomegalia [5].

Los lugares donde probablemente los pacientes adquirieron la infección refuerzan la hipótesis de que las áreas endémicas, se encuentran en selva con altitudes entre 70 y 1500 m.s.n.m. como son: San Martín, Huánuco, Loreto, Junín, Ucayali y Madre de Dios [5]. Las características de estas zonas son favorables para el hábitat del agente etiológico, con un clima tropical o subtropical, lluvias que predisponen a la existencia de suelos húmedos, y presencia de murciélagos [5].

Se describe al consumo de alcohol como una vía de supresión de la inmunidad mediada por células, que facilitaría la invasión del hongo [5].

ETIOLOGIOPATOGENEA

Histoplasma capsulatum es un hongo patógeno dimorfo de importancia en todo el mundo y que causa un amplio espectro de formas clínicas, las que dependen del estado inmunitario del paciente y del tamaño del inóculo infectante [6].

Mientras vive como saprobio en el suelo, *H. capsulatum* presenta un genotipo que se expresa como morfotipo micelial [6]. Debido a su pequeño tamaño y su hidrofobicidad, las microconidias son muy aptas para la aerolocalización y la transmisión por vía aérea [6]. Sus destinos pueden incluir los pulmones de mamíferos por inhalación y, por lo tanto, el morfotipo micelial es la forma infectante [6].

La levadura es el morfotipo patogénico de *H. capsulatum*, capaz de prosperar dentro de microorganismos y de diseminarse a través del cuerpo, migrando tanto dentro de células migratorias del hospedador como extracelularmente [6]. La transición dimorfa moho-levadura es esencial en la patogénesis de *H. capsulatum* [6].

El dimorfismo de *H. capsulatum* está térmicamente regulado: el morfotipo micelial se convierte en una levadura brotante a 37 °C, lo cual ocurre en el sitio inicial de infección en los pulmones [5].

Un corto tiempo después de ser inhalado, lleva a cabo la transición dimórfica y se aloja en los fagocitos; sin embargo, la duración relativa de estos eventos puede variar para los elementos fúngicos y para la célula hospedadora [6].

A pesar de que los macrófagos son considerados como las células principales del hospedador, *H. capsulatum* también puede entrar en neutrófilos, y esta interacción podría ser particularmente importante en el curso temprano de la infección [6].

El proceso posterior opera según el curso de la infección, que se caracteriza por pasos y secuencias de replicación intracelular, lisis de la célula hospedadora e infección de nuevas células [6]. Tanto las conidias como las levaduras pueden entrar al macrófago por la vía tradicional de opsonofagocitosis, después de unirse a inmunoglobulinas y/o componentes del complemento [6].

El pH ácido de las vacuolas endosomales y, particularmente, el de los fagolisosomas no es óptimo para el hongo y quizás, más importante aún, activa la función de proteasa lisosomal y otras enzimas hidrolíticas [6]. Por lo tanto, la manipulación del microambiente para mantener un pH menos ácido, sería una adaptación para el patógeno. Inhiben la acidificación vacuolar secretando un agente neutralizante o alcalinizante, o bien de ser capaz de modular las membranas del hospedador y así evitar la acidificación vacuolar [6]. Activan mecanismos que le permiten soportar condiciones de inanición, incluyendo la baja concentración de hierro y calcio intracelular y alteraciones en la biosíntesis de precursores de ácidos nucleicos [6].

Posteriormente los macrófagos infectados migran a los ganglios linfáticos mediastínicos, hígado y bazo [4]. En los tejidos se forman granulomas con una zona central de necrosis en los siguientes 2-4 meses [4]. Estos focos se pueden calcificar con el paso de tiempo dejando levaduras viables atrapadas en el tejido necrótico [4]. A pesar de ello tienen muy poca capacidad de proliferación dentro de las cápsulas fibróticas excepto en individuos inmunocomprometidos [4].

PRESENTACION CLINICA

La mayoría de personas expuestas a *H. capsulatum* cursan de forma asintomática, y solo una minoría con histoplasmosis

pulmonar [7]. Por otro lado, en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos infectados con VIH, es común el desarrollo de formas pulmonares severas y de infección diseminada [7]. El nivel de exposición al agente, con un inoculo bajo o inoculo alto, también determina la severidad de la enfermedad [8].

En la forma pulmonar aguda, generalmente tras 1 a 3 semanas de la exposición, se desarrollan síntomas inespecíficos; como fiebre, malestar, cefalea, tos seca y dolor torácico; estas manifestaciones pueden confundirse con otras enfermedades respiratorias, lo que lleva a retrasos en el diagnóstico [8]. Además, por la reacción ante los antígenos del agente algunos pacientes pueden desarrollar manifestaciones reumatológicas y dermatológicas; como eritema nodoso, eritema multiforme y artralgias [8]. En los estudios de imagen suelen revelarse opacidades difusas o infiltrados intersticiales, estos nódulos terminan calcificándose y quedan como evidencia de exposición previa [8].

Los nódulos remanentes son un diagnóstico diferencial importante, ya que es común su descubrimiento en pacientes asintomáticos, las técnicas de imagen pueden ayudar a diferenciarlos sobre todo de lesiones malignas [8]

La histoplasmosis pulmonar crónica, de características similares a las de la tuberculosis pulmonar, puede desarrollarse tras la enfermedad aguda con una gama de síntomas de bajo grado, pero con la formación de una cavitación y el desarrollo de fibrosis pulmonar [9]. Los factores de riesgo relacionados a la cavitación son el sexo masculino, inmunosupresión y enfermedad pulmonar crónica subyacente [9]. Se presenta con síntomas respiratorios y constitucionales similares a los de la tuberculosis, pero de menor severidad; la hemoptisis ocurre infrecuentemente y de

hallarse, sobre todo de volúmenes importantes, debe considerarse el diagnóstico diferencial de aspergilosis pulmonar crónica [9]. Dichos síntomas comprenden tos, producción de esputo, dolor torácico, malestar, debilidad y fatigabilidad, sensación de alza térmica y fiebre, y pérdida de peso [9]. El hallazgo radiológico más importante es el de una cavitación, más frecuentemente en el lóbulo superior derecho [9]. Otros diagnósticos diferenciales que deben considerarse comprenden el de blastomycosis, coccidioidomycosis y paracoccidioidomycosis; teniendo en cuenta la variación de su incidencia de acuerdo a su distribución geográfica [10].

La histoplasmosis progresiva diseminada es aquella en la que se demuestra compromiso extrapulmonar, clínico, radiológico o laboratorial; el riesgo de desarrollar esta forma es mucho más común en pacientes inmunocomprometidos, típicamente, en pacientes VIH en estadios avanzados [8]. La clínica es inespecífica, con fiebre, fatiga, tos seca y dificultad respiratoria; a la cual se asocian hepatoesplenomegalia, linfadenopatías extrapulmonar, lesiones cutáneas y en el sistema nervioso central; la afectación gastrointestinal suele ser común, con diarrea y ulceraciones [8]. Las lesiones mucocutáneas suelen ser características, sin embargo están presentes en tan pocos como 10% de los pacientes; de aquí que el diagnóstico sea preferentemente laboratorial [11]. Este hecho hace que el diagnóstico sea todo un reto en lugares con acceso limitado a pruebas diagnósticas, como pruebas de detección antigénica; además de que este tipo de pruebas serológicas son menos sensibles en sujetos inmunocomprometidos, el principal grupo afectado por la forma diseminada [12].

El compromiso del sistema nervioso central, aunque menos frecuente que otras

formas, está bien documentado y ocurre tanto en formas diseminadas en sujetos inmunocomprometidos como en formas esporádicas en inmunocompetentes [13]. Las manifestaciones dependen del lugar afectado, incluyendo las manifestaciones constitucionales, alteración del nivel y contenido de la consciencia, hidrocefalia y alteraciones focales [13]. El cuadro más común es de meningitis linfocítica subaguda/crónica, donde las lesiones focales son inusuales en masa encefálica y medula espinal [13].

DIAGNOSTICO

El estándar de oro para el diagnóstico de histoplasmosis es la obtención del organismo en un cultivo a partir de una muestra clínica; el proceso suele durar 6 semanas en agar dextrosa y con el uso de métodos que permiten la identificación precoz del material genético del agente en el cultivo [7]. El cultivo suele ser negativo en formas leves a moderadas de infección pulmonar, y pocas veces es positivo en infecciones del sistema nervioso central [7]. El cultivo suele tener mayor sensibilidad en individuos inmunocomprometidos [8].

Las pruebas antigénicas son muy útiles para la fase aguda de la infección, es una técnica más efectiva en pacientes inmunocompetentes, basada tanto en inmunodifusión y fijación de complemento, además del inmunoensayo enzimático para anticuerpos IgG e IgM (EIA); la combinación de ambas técnicas lleva a una mejora de la precisión diagnóstica [7].

Otra técnica utilizada es la de detección antigénica tanto en suero como en orina, siendo particularmente útil para la forma diseminada de la enfermedad, con 90% de los pacientes con antígenos detectables en orina y 80% con antígenos detectables de suero [7]. Es menos útil en la forma pulmonar aguda y casi siempre negativa en la forma pulmonar crónica [7]. Esta técnica permite realizar un monitoreo de la

respuesta a la terapia, donde el aumento de antígenos en orina puede indicar un relapso de la enfermedad [7]. También adquiere utilidad cuando los cultivos en el líquido de aspirado broncopulmonar o líquido cefalorraquídeo resultan negativos [7].

La identificación citológica/histopatológica en una muestra de tejido con tinciones con plata metanamina o PAS permite observar al organismo en espacios intra y extracelulares [7].

TRATAMIENTO

En la forma pulmonar aguda, los casos leves a moderados no suelen requerir tratamiento, pero puede considerarse un régimen con itraconazol en aquellos con sintomatología de más de 1 mes [8]. Por otro lado, en las formas moderadamente severa y severa, el tratamiento de elección es la formulación lipídica de Anfotericina B, 3-5 mg/kg/día por 1-2 semanas, seguida de itraconazol, 200 mg cada 8 horas por 3 días y luego 200 mg cada 12 horas hasta completar 12 semanas [8]. De no tener acceso a la formulación lipídica, la Anfotericina B deoxicolato (0,7 mg/kg/día) puede tener resultados similares [11]. Igualmente, en caso de no tener acceso a itraconazol, un régimen con fluconazol se asocia a una buena respuesta [11]. En caso de pacientes inmunocomprometidos se recomienda mantener el tratamiento con itraconazol por no menos de 12 meses [8].

En la forma pulmonar cavitada crónica las opciones terapéuticas son la intervención quirúrgica y el tratamiento con Anfotericina B, ambas con mejor pronóstico y resultados que aquellos que no recibieron tratamiento alguno [9]. Un régimen recomendado es el de 200 mg 3 veces al día de itraconazol por 3 días, seguido de 200 mg 1 a 2 veces al día hasta completar un año [8]. Puede asociarse a otros antifúngicos de considerarse necesario [10]. La superioridad entre el tratamiento con

antifúngicos y la intervención quirúrgica no ha sido establecida [9].

La forma diseminada debe tratarse con el mismo régimen que las formas severas de histoplasmosis pulmonar aguda [8]. Una consideración especial es que el cuadro es común en pacientes con VIH, en quienes debe instaurarse una terapia antirretroviral adecuada [11]. En este contexto no es infrecuente la ocurrencia de un síndrome respiratorio agudo severo o un síndrome de reconstitución inmunitaria tras la instauración de la terapia o la restauración de la inmunidad del paciente respectivamente, en el primer caso puede iniciarse metilprednisona por 1-2 semanas (0.5-1 mg/kg IV diaria) [8].

CONCLUSIONES

La histoplasmosis es una enfermedad de importante incidencia y prevalencia en zonas endémicas, como los valles de Ohio y del río Mississippi en América del Norte y en Centro y Sur América. Su prevalencia es mayor en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con VIH, o aquellos bajo regímenes de terapias inmunosupresoras para enfermedades autoinmunes o neoplásicas.

La gran mayoría de infectados cursa de forma autolimitada y muchos de ellos de forma asintomática. Son los inmunocomprometidos los que tienen mayor riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad, además de que la coincidencia de otras enfermedades más comunes y de cuadro clínico similar, como la tuberculosis, en este grupo de riesgo hace que el diagnóstico pueda confundirse, provocando un retraso en el inicio de una terapia adecuada y un peor pronóstico.

El tratamiento, sobre todo de las formas severas y crónicas, se da en base al uso de fármacos antifúngicos, sobre todo la anfotericina B en su formación lipídica y el itraconazol.

Un aspecto importante para la investigación futura es el desarrollo de técnicas diagnósticas más accesibles y eficaces, ya que un diagnóstico temprano y adecuado permitirá un tratamiento más efectivo y la reducción de complicaciones y mortalidad a causa de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Johana Margarita Romo GSLMPDACG. Histoplasmosis cutánea primaria en pacientes inmunocompetentes. 2019 Jun 11; 38(2). Disponible en: https://www.revistaavft.com/imagenes/revistas/2019/avft_2_2019/3his_toplasmosis_cutanea.pdf
2. Ricardo Negroni. Histoplasmosis en América Latina. 2011 Mar 31; 31(3). Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i3.597>
3. Tobón ÁM. Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. 2012; 16: p. 126-128. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-protocolo-estudio-manejo-histoplasmosis-S0123939212700395>
4. OPS. EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO DE LA HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN PERSONAS CON INFECCIÓN DE VIH. 2020 Julio 13. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/13-7-2020-buscan-mejorar-diagnostico-manejo-histoplasmosis-que-afecta-mas-15000-personas#:~:text=La%20histoplasmosis%20es%20una%20de,cada%20a%C3%B1o%20en%20esta%20regi%C3%B3n.>
5. Omayra Chinchá BB. Estado actual de la histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con

- infección por el VIH en un hospital de tercer nivel en Perú. 2022 marzo; 39: p. 25-27. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-estado-actual-histoplasmosis-diseminada-progresiva-S1130140621000632>
6. López CE. Dimorfismo y patogenia de *Histoplasma capsulatum*. 2006 octubre; 38(4). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412006000400012
 7. Linder, K.A.; Kauffman, C.A. Current and New Perspectives in the Diagnosis of Blastomycosis and Histoplasmosis. *J. Fungi* 2021, 7, 12. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof7010012>
 8. Barros, N.; Wheat, J.L.; Hage, C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *J. Fungi* 2023, 9, 236. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof9020236>
 9. Jacob Baker, Chris Kosmidis, Anna Rozaliyani, Retno Wahyuningsih, David W Denning, Chronic Pulmonary Histoplasmosis—A Scoping Literature Review, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 5, May 2020, ofaa119. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa119>
 10. Avery T. Funkhouser, Alison R. Huppmann. Educational Case: Histoplasmosis. *Academic Pathology*. Volume 9, Issue 1, 2022, 100060, ISSN 2374-2895. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acpath.2022.100060>
 11. Richard A. Murphy, Lilishia Gounder, Thandekile C. Manzini, Pratistadevi K. Ramdial, Carmen Castilla, Mahomed-Yunus S. Moosa, Challenges in the Management of Disseminated Progressive Histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in Resource-Limited Settings, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 2, Issue 1, Winter 2015, ofv025. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv025>
 12. Nacher M, Couppié P, Epelboin L, Djossou F, Demar M, Adenis A (2020) Disseminated Histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *PLoS Pathog* 16(5): e1008449. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008449>
 13. Ramírez, J.A.; Reyes-Montes, M.d.R.; Rodríguez-Arellanes, G.; Pérez-Torres, A.; Taylor, M.L. Central Nervous System Histoplasmosis: An Updated Insight. *Pathogens* 2023, 12, 681. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens12050681>