



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**HISTOPLASMOSIS DISEMINADA Y SUS  
MANIFESTACIONES EN CAVIDAD BUCAL.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

**JUAN CARLOS HERNÁNDEZ PÉREZ**

**TUTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**

**ASESORA: C.D. BLANCA MARISELA DUPUY CASILLAS**

**MÉXICO, D.F.**

**2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El secreto de la felicidad,

no está en hacer siempre lo que se quiere;

sino en querer siempre lo que se hace...

*“Tolstoi”*

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
DEFINICIÓN.....	5
CAPÍTULO I. APARATO RESPIRATORIO	
1.1 Anatomía.....	5
1.2 Funciones.....	16
CAPÍTULO II. HISTOPLASMA CAPSULATUM	
2.1 Concepto.....	22
2.2 Sinonimia.....	22
2.3 Características generales.....	22
2.4 Aspectos morfológicos.....	28
2.5 Antecedentes históricos.....	34
CAPÍTULO III. HISTOPLASMOSIS DISEMINADA	
3.1 Etiología.....	37
3.2 Epidemiología.....	38
3.3 Patogenia.....	40
3.4 Cuadro clínico.....	44
3.4.1 Histoplasmosis diseminada crónica.....	45
3.4.2 Histoplasmosis diseminada subaguda.....	46
3.4.3 Histoplasmosis diseminada aguda.....	49
3.5 Histopatología.....	54
3.6 Diagnóstico.....	56
3.6.1 Diagnóstico diferencial.....	61
3.7 Tratamiento.....	62
3.8 Complicaciones.....	65
3.9 Pronóstico y prevención.....	65
CAPÍTULO IV. HISTOPLASMOSIS EN CAVIDAD BUCAL	
4.1 Características de las micosis bucales.....	67
4.2 Manifestaciones en cavidad bucal.....	68
4.2.1 Características clínicas.....	69
4.2.2 Características histopatológicas.....	74
4.3 Manejo odontológico.....	77
CONCLUSIONES.....	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80

## INTRODUCCIÓN

Es importante conocer los aspectos más sobresalientes que se presentan en el desarrollo de la histoplasmosis, ya que es una enfermedad poco conocida, y no se le da la relevancia que debería tener. Sin embargo, la histoplasmosis en nuestro país es la micosis sistémica más frecuente y aunque se considera patógena en individuos sanos, se comporta como oportunista en pacientes con inmunosupresión, especialmente en los pacientes con SIDA y es en éste tipo de pacientes que la enfermedad progresa a la forma diseminada, pues en muy raras ocasiones la observamos en pacientes normales. La importancia de conocer a fondo la histoplasmosis diseminada se debe a que la enfermedad presenta un alto índice de mortalidad y principalmente es porque se diagnostica muy tarde, pues suele confundirse con una gran cantidad de entidades patológicas.

*H. capsulatum* causante de la enfermedad presenta características muy interesantes para su patogenicidad y supervivencia. La cavidad bucal es un sitio frecuente de compromiso y conocer las manifestaciones bucales que presenta la enfermedad; tiene la finalidad de contribuir a ampliar el conocimiento del cirujano dentista, para lograr identificar las lesiones y saber distinguir las de otras micosis, enfermedades que tienen manifestaciones bucales o patologías propias de la boca y de ésta forma poder diagnosticar la enfermedad y contribuir de manera importante para un tratamiento eficaz y oportuno. En nuestro país la histoplasmosis se considera una enfermedad del tipo ocupacional entre geólogos, antropólogos, colectores de guano y mineros. Sin embargo es un problema de salud pública, ya que se carece de medidas preventivas para evitar contraer la infección. Actividades como el ecoturismo se realizan habitualmente sin considerar los riesgos. Existen lugares en nuestro país como edificios viejos, fábricas e incluso escuelas que son habitadas por especies de murciélagos considerados el vector más importante del hongo.

## DEFINICIÓN

La histoplasmosis es una micosis profunda causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, que afecta el sistema reticuloendotelial, se inicia regularmente a nivel pulmonar y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos.<sup>3</sup>

## CAPÍTULO I. APARATO RESPIRATORIO

### 1.1 Anatomía

El aparato respiratorio está formado por una serie de ductos, que llevan el aire hasta el sitio en que tiene lugar el intercambio de gases entre órganos especializados de dicho aparato y la sangre circulante; a este fenómeno se le denomina hematosis.<sup>16</sup>

Esta serie de ductos la podemos dividir en dos partes:

1. Los que corresponden a las vías aéreas superiores, que comprende de las cavidades nasales a la laringe.
2. Y las que pertenecen a las vías aéreas inferiores, donde están incluidos; tráquea y bronquios hasta los alvéolos (sitio donde se efectúa la hematosis). Éstos últimos se encuentran en un órgano especializado, los pulmones, los cuales están cubiertos por una membrana serosa, llamada pleura.

Además para la realización de los fenómenos respiratorios se requiere de un elemento motor que permita la circulación del aire y de un armazón protector de los pulmones: son los músculos respiratorios y el tórax óseo, respectivamente.

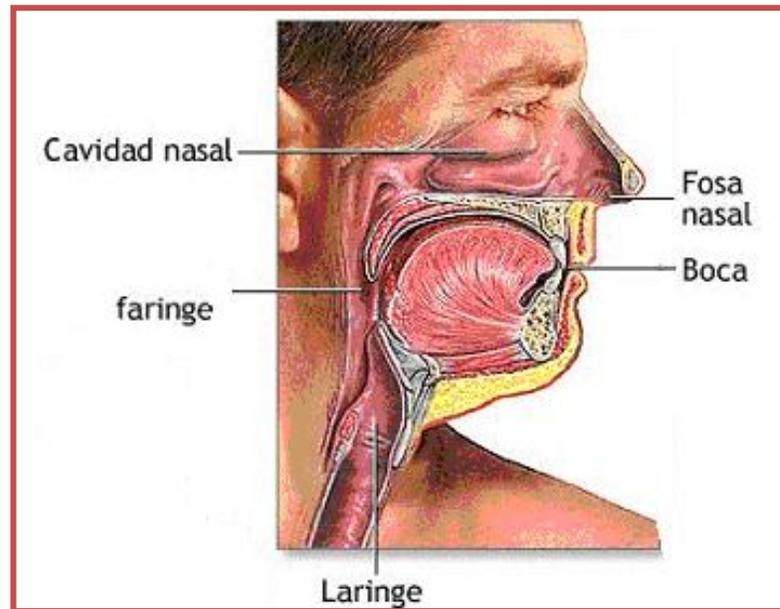


FIG. 1.1 Vías respiratorias superiores.<sup>27</sup>

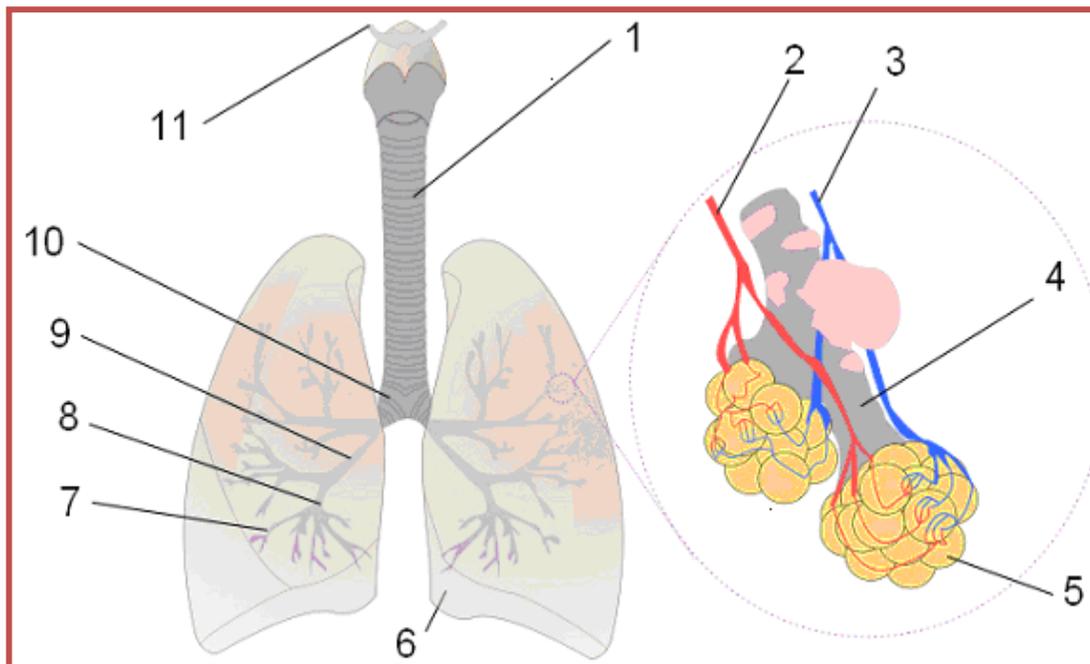


FIG. 1.2 Vías respiratorias inferiores: 1. Tráquea 2. Arteria pulmonar 3. Vena pulmonar 4. Conducto alveolar 5. Alvéolos 6. Corte cardíaco 7. Bronquiolos 8. Bronquios terciarios 9. Bronquios secundarios 10. Bronquios primarios 11. Laringe.<sup>25</sup>

El estudio anatómico del aparato respiratorio comprende: cavidad nasal y nariz, faringe, laringe, tráquea, bronquios, pulmones, pleuras, tórax óseo y músculos respiratorios.

**Cavidades nasales:** Es un corredor por donde primero pasa el aire inspirado; en su entrada, a manera de opérculo. Ahí se encuentra un órgano piramidal hueco, la nariz.

Esta cavidad ocupa el centro del macizo facial, está dividida por el septo en dos cavidades anfractuadas, son las cavidades nasales; están situadas a los lados del plano sagital, caudomedialmente a las órbitas, en posición craneal a la cavidad bucal y caudales a la fosa craneal anterior.

Presentan contorno rectangular y son aplanadas en sentido lateral, alargadas ventrodorsalmente y anchas en su mitad caudal. Su altura media es de 4.5 cm y su longitud de 7 cm.

**Faringe:** Es un órgano músculomembranoso revestido en su interior por mucosa, y que; anatomofuncionalmente constituye una especie de encrucijada entre los aparatos digestivo y respiratorio. Tiene forma de un canal de dirección vertical, con apertura ventral.

Se localiza a la altura del cuello, dorsal a las cavidades nasales, boca y laringe y ventral a la columna cervical. En reposo se extiende desde el cuerpo del esfenoides hasta la sexta vértebra cervical. Durante la deglución puede ascender hasta 4 cm.

La longitud media de la faringe es de 12 a 13 cm; su diámetro transversal es de 2 cm en sus extremos y de 4 a 5 cm en su parte media y el diámetro ventrodorsal es de 2 a 3 cm.

**Laringe:** Constituye el inicio del tronco del árbol respiratorio; además, es el órgano esencial de la fonación.

Es un órgano impar, medio y simétrico; situado en la parte anterior del cuello, ventral a la faringe, dorsocaudal a la raíz de la lengua, y caudal al hueso hioides, se proyecta desde la 2ª a la 6ª vértebra cervical.

La laringe asemeja un embudo piramidal de base craneal. En el adulto masculino su longitud es de aproximadamente 50 mm.

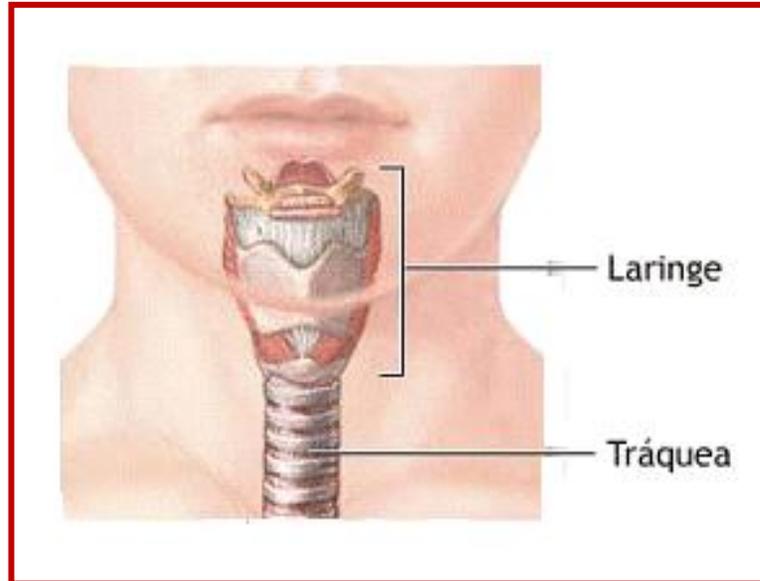


FIG. 1.3 Ubicación anatómica de la laringe.<sup>27</sup>

**Tráquea:** Continuación caudal de la laringe, es un conducto fibrocartilaginoso elástico. Localizado ventralmente al esófago, en la parte caudal del cuello, donde penetra al tórax y termina bifurcándose originando los bronquios.

Las dimensiones de la tráquea son muy variables debido a que es un órgano elástico; en reposo mide aproximadamente 12 cm. Se proyecta desde la sexta vértebra cervical hasta la quinta o sexta torácica.

La tráquea está formada por una serie de anillos cartilaginosos, englobados en la pared membranosa; interiormente revestida por cilios. Contiene de 16 a 20 anillos, cuya altura varía entre 8 y 9 mm.

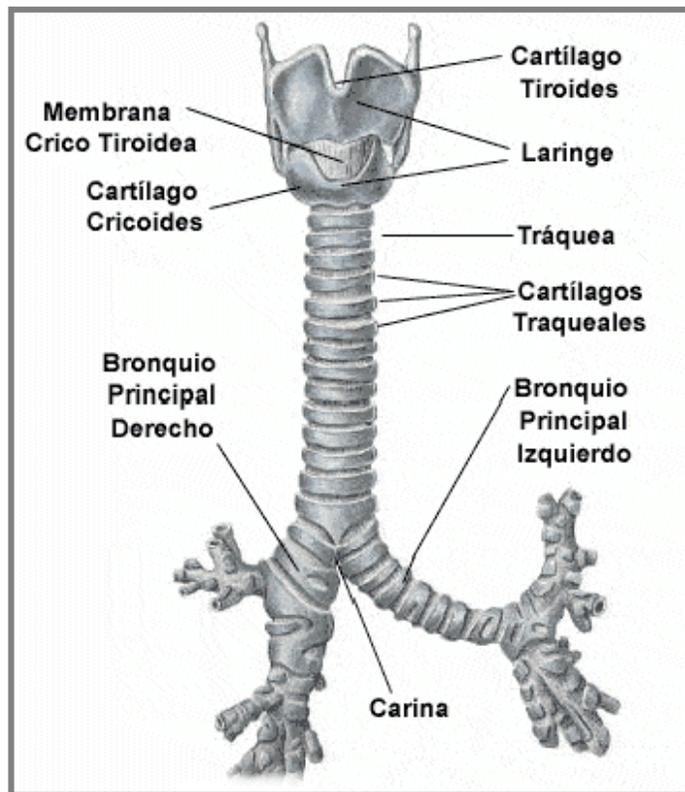


FIG. 1.4 Componentes de la tráquea.<sup>31</sup>

**Bronquios:** A partir de su origen, los bronquios se dirigen en forma divergente a la cara medial del pulmón correspondiente; donde lo penetra y junto con los vasos forma una estructura arborescente que apoya al parénquima.

En el hilio pulmonar, el bronquio origina los bronquios lobulares: tres para el pulmón derecho y dos para el izquierdo. Después originan los bronquios segmentarios, que son los que conducen el aire a cada segmento pulmonar. El bronquio pulmonar derecho tiene 1.5 cm de diámetro mientras que los izquierdos de 1 cm.

Entre la tráquea y el saco alveolar, los conductos respiratorios se dividen 23 veces. Las primeras 16 divisiones forman una zona conductora del aire que lo transporta, desde y hacia el exterior. Están formados por los bronquios, bronquiolos y bronquiolos terminales.

Las siete divisiones restantes forman zonas de transición entre funciones de conducción y respiración donde ocurre el intercambio gaseoso y están integradas por bronquiólos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos.<sup>16</sup>

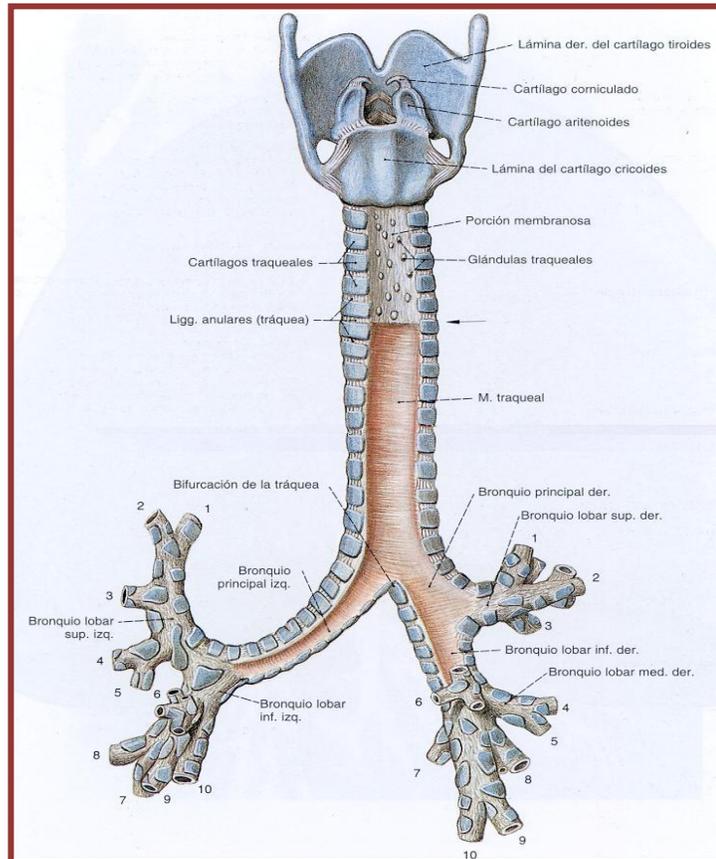


FIG. 1.5 Tráquea y bronquios, vista posterior. <sup>25</sup>

## Pulmones

Los pulmones son los órganos esenciales del aparato respiratorio, pues en ellos tiene lugar la respiración externa o hematosis. Son dos órganos elásticos y resistentes, alojados en la cavidad torácica, entre ambos limita el mediastino. Sus medidas promedio son: 25 cm de alto, 15 cm en sentido ventrodorsal y 10 cm en el transverso; el izquierdo es más alto; pero menos ancho. Tienen un peso aproximado de 600 gramos el pulmón derecho y 500 gramos el izquierdo.

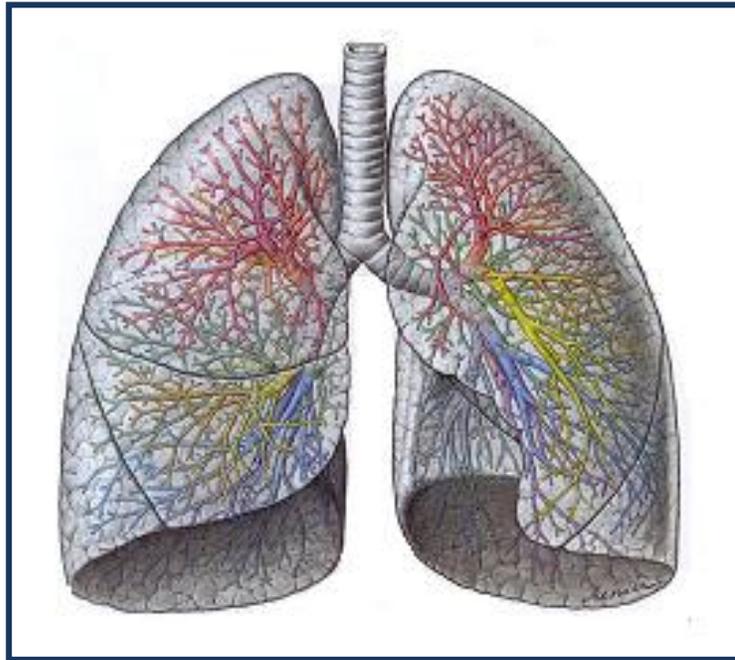


FIG. 1.6 Esquema que muestra el árbol bronquial dentro de los pulmones. <sup>25</sup>

Para su estudio, ambos pulmones presentan dos caras, una base, tres bordes y un ápice.

**Cara lateral:** Es convexa sobre todo en sentido ventrodorsal, se llama costal, ya que esta en relación con la cara profunda de las costillas, las que ocasionalmente pueden imprimir su huella en ella, además se relaciona con los espacios intercostales. Entre la pared torácica y el pulmón se encuentran la fascia endotorácica y la pleura.

**Cara medial:** La cara medial, en general; es ligeramente excavada, presenta tres porciones: una dorsal o vertebral, otra ventral o impresión cardíaca, y otra intermedia o mediastinal.

La primera se adapta a la cara ventrolateral de la columna torácica y se relaciona con los vasos y nervios intercostales.

La impresión cardiaca, mucho más profunda en el pulmón izquierdo, es una verdadera excavación causada por la presencia del pericardio y el corazón. Entre el pericardio y el pulmón, se deslizan en dirección caudal, el nervio frénico y los vasos pericardiofrénicos.

En posición craneal a la impresión cardiaca, los pulmones se relacionan con los grandes vasos: la aorta ascendente y el tronco de la arteria pulmonar. La porción mediastinal presenta una depresión, el hilio, por donde entran o salen los elementos de la raíz pulmonar, que está limitada por un reborde saliente a manera de cráter de aproximadamente 4 cm en sentido ventrodorsal

**Base:** La base de los pulmones (cara diafragmática) es excavada, sobre todo la del lado derecho, y descansa sobre la convexidad del diafragma; en la parte intermedia se relaciona con el hígado, y el izquierdo además, con el fondo del estómago y el bazo.

**Borde inferior:** Mediante la confluencia de la base con las otras caras se forma el borde inferior; éste, ocupa parcialmente el seno pleural costodiafragmático, se insinúa a manera de lengüeta entre el diafragma y la jaula torácica. La porción medial del borde inferior del pulmón es menos marcada.

**Borde anterior:** Es delgado y sinuoso y cruza a la parrilla esternocostal. Es casi vertical en el lado derecho, y en la mitad caudal del izquierdo se desvía por la impresión cardiaca en sentido lateral, y ahí presenta una especie de muesca, es la incisura cardiaca. Al converger con el borde inferior origina la llingula.

**Borde posterior:** No existe un verdadero borde posterior. Virtualmente se relaciona con la articulación costovertebral, con los cuerpos vertebrales, los vasos intercostales y con la cadena torácica del simpático.

**Ápice:** El ápice es la porción que sobresale en la base del cuello; exteriormente su límite es marcado por la huella de la primera costilla a la que sobrepasa de 2 a 4 cm en el plano central. Presenta una vertiente medial y otra lateral; la primera se relaciona con la arteria subclavia y sus primeras colaterales, con el ganglio estelar del simpático y con el nervio espinal T-1. La subclavia describe una concavidad que abraza el ápice. Lateralmente se relaciona con la inserción del músculo escaleno anterior y, más distalmente, con el tronco inferior del plexo braquial.<sup>16</sup>

## **Histología**

La estructura arborescente, sostén principal del parénquima, tiene a su vez como principal componente a las divisiones bronquiales. Las ramas bronquiales que se forman en la última generación, que miden aproximadamente 1 mm de diámetro, se llaman bronquios terminales; originan; perdiendo todo componente cartilaginoso, a los bronquíolos respiratorios, en los que aparecen esporádicamente dilataciones saculares, las cuales son los primeros alvéolos.

Los bronquíolos respiratorios a su vez se dividen en forma muy irregular, originando entre 3 y 6 conductos alveolares. Estos últimos terminan en un ensanchamiento llamado atrio o saco alveolar, el que a su vez presenta múltiples evaginaciones esferoidales. Los alvéolos se aprietan entre sí parcialmente constituyendo septos interalveolares. En los septos hay células fagocíticas que forman una barrera defensiva contra gérmenes y partículas extrañas.

El ramaje bronquial es de tejido conectivo, en cuyo seno se deslizan los vasos y nervios.

A partir del bronquiolo terminal, el tejido conectivo se condensa y constituye las paredes de los lobulillos pulmonares de forma piramidal.

El epitelio que tapiza la luz del árbol bronquial sigue siendo ciliado hasta el bronquiolo respiratorio; en los conductos y sacos alveolares, es cuboide y se torna, en el nivel del alvéolo, en epitelio plano, formado por una capa de células escamosas con orificios en los cuales se comunica un alvéolo con otro; se llaman poros alveolares.

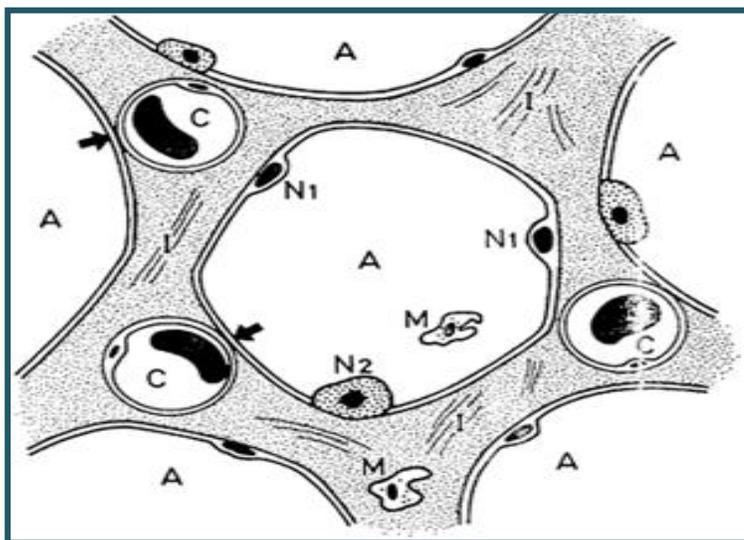


FIG. 1.7 Esquema de la histología del alvéolo.  
A. Espacios aéreos alveolares  
C. Capilares.  
N1. Neumocitos tipo I  
N2. Neumocitos tipo II  
M. Macrófagos.  
I. Tejido intersticial.<sup>25</sup>

En partes del epitelio hay células magnas o granulares productores de una sustancia lipoproteica llamada surfactante que permite mantener una tensión superficial baja uniforme en los alvéolos.

En la porción abombada de los alvéolos, y parcialmente en los septos, se apoya la red capilar que va de arteriola a vénula pulmonar. Ahí el epitelio está en contacto directo con el endotelio capilar, formando el llamado lecho alveolocapilar o área respiratoria. Donde se facilita la difusión de los gases. En los pulmones de un sujeto adulto masculino el número de alvéolos es de más de 400 millones.<sup>16</sup>

## **Irrigación pulmonar**

La arteria pulmonar desempeña el papel del intercambio gaseoso, pero no de la nutrición del parénquima; ésta es realizada por las arterias bronquiales, una derecha y dos izquierdas, generalmente nacen en la aorta descendente. Se adosan a la cara posterior del bronquio principal y emiten ramas colaterales y nutren al bronquio principal y sus ramificaciones al igual que el resto de estructuras que conforman el pulmón.

La circulación de retorno sigue dos caminos: las venas bronquiales transportan la sangre venosa procedente de los territorios parahiliar y central o sea las primeras divisiones de los bronquios segmentarios; a su vez; el territorio periférico, incluidas las últimas divisiones bronquiales y la pleura visceral, drena hacia las venas pulmonares.

La circulación linfática del pulmón efectúa un primer relevo en los linfonodos broncopulmonares y en seguida lo hace en los peritraqueobronquiales.<sup>16</sup>

## **Inervación de los pulmones**

Está dada por un plexo pulmonar anterior que acompaña a los vasos pulmonares, y un plexo posterior, que es continuación del plexo bronquial. Ambos están constituidos por ramas parasimpáticas y simpáticas; las primeras proceden del vago, y las segundas, de los primeros 4 ó 5 ganglios de la cadena torácica.

Los estímulos simpáticos son inhibidores de la secreción y de la contracción del músculo no estriado; en cambio, las fibras vagales son excitosecretoras y su estímulo favorece la contracción de la musculatura bronquial. Algunas fibras de las que se incorporan al vago son portadoras de estímulos sensitivos especiales; proceden de los vasos, de la pleura visceral, de los bronquiólos respiratorios y del alveolo mismo.

La función de las fibras, es la regulación de la tensión arterial, el ritmo cardiaco y los reflejos, respiratorio y tusígeno.<sup>16</sup>

## **Pleuras**

El pulmón está revestido por una membrana serosa, la pleura, que le permite moverse sin fricción sobre las paredes del tórax u órganos vecinos.

Como todas las serosas, la pleura está formada por dos hojas de endotelio, visceral y parietal, que limitan entre sí una cavidad virtual en la que se mantiene una pequeña cantidad de secreción que actúa como lubricante.<sup>16</sup>

## **1.2 Funciones**

### **Mecanismos pulmonares de defensa**

Las vías respiratorias que van desde el exterior hasta los alvéolos, hacen más que servir como conductos para los gases. También humedecen y enfrían o calientan el aire inspirado, de manera que, aún el aire muy caliente o muy frío se encuentra en la temperatura del cuerpo o cerca de ella en el momento que llega a los alvéolos.

Las secreciones bronquiales contienen inmunoglobulinas secretorias (IgA) y otras sustancias que ayudan a resistir las infecciones y mantiene la integridad de la mucosa.

Los macrófagos alveolares pulmonares (MAP) son componentes importantes de los mecanismos de defensa pulmonar. Estas células provienen originalmente de la médula ósea, tiene acción fagocitaria e ingieren microorganismos y pequeñas partículas aspiradas.

También ayudan a procesar los antígenos aspirados como preparación para el ataque inmunitario, y secretan sustancias que atraen los leucocitos polimorfonucleares, a los pulmonares y otras que estimulan la formación de

granulocitos y monocitos en la médula ósea. Cuando los macrófagos fagocitan grandes cantidades de las sustancias producidas por el cigarrillo pueden liberar productos lisosómicos al espacio extracelular; esto produce inflamación. Las partículas de sílice y de asbesto también producen liberación extracelular de enzimas lisosómicas.

Varios mecanismos impiden la entrada de partículas extrañas en los alvéolos. Las vibras de las fosas nasales separan como un tamiz, las partículas mayores de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro y la mayor parte de las partículas restantes de este tamaño se asientan en la mucosa de la nariz y faringe; debido a su inercia no siguen en la corriente de aire; conforme ésta desciende, en forma curva hacia los pulmones, y se depositan sobre o cerca de las amígdalas y adenoides, y en las grandes acumulaciones de tejido linfoide inmunitariamente activo, en la parte posterior de la faringe por lo general, las partículas de 2 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro caen sobre las paredes de los bronquios conforme es más lenta la corriente de aire en las vías respiratorias de menor calibre.

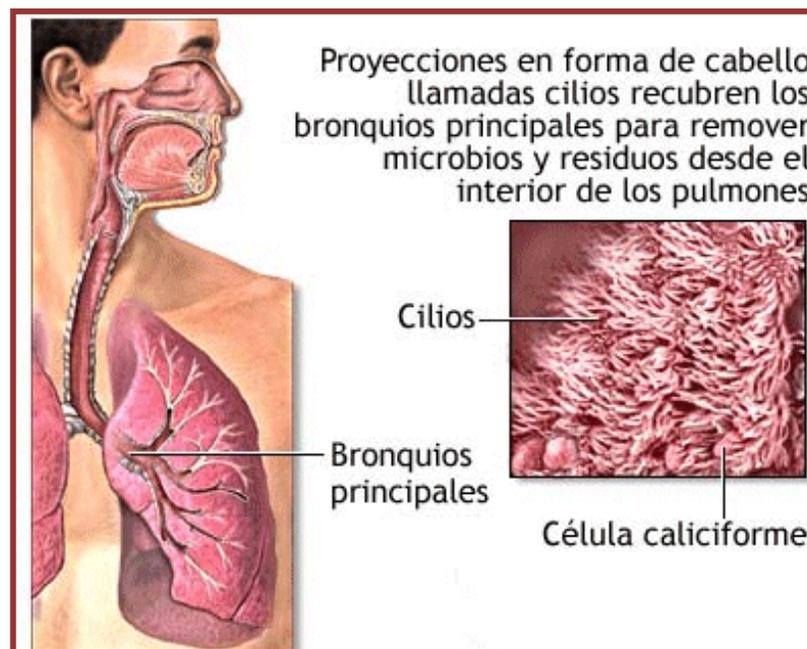


FIG. 1.8 Cilios respiratorios.<sup>31</sup>

El epitelio de las vías respiratorias desde el tercio anterior de la nariz al comienzo de los bronquios respiratorios es ciliado.

Los cilios que están cubiertos por moco, pulsan de manera coordinada con una frecuencia de mil a mil quinientos ciclos por minuto.

El mecanismo ciliar es capaz de mover las partículas a por lo menos una velocidad de 16 mm por minuto. Las partículas menores de 2  $\mu\text{m}$  de diámetro generalmente llegan a los alvéolos donde son digeridas por macrófagos.

La importancia de estos mecanismos defensivos es evidente cuando se recuerda que, en las ciudades modernas, cada litro de aire puede contener varios millones de partículas de polvo e irritantes.

La importancia de estos mecanismos defensivos es evidente cuando se recuerda que, en las ciudades modernas, cada litro de aire puede contener varios millones de partículas de polvo e irritantes.

Cuando la motilidad de los cilios es defectuosa, casi falta por completo el transporte del moco. Esto produce sinusitis crónica, infecciones pulmonares recurrentes y bronquiectasias.<sup>17</sup>

## **Mecanismos de la respiración**

**Inspiración y espiración:** Los pulmones y la pared torácica son estructuras elásticas. Normalmente, existe solo una capa delgada de líquido entre los pulmones y la pared torácica. Los pulmones se deslizan con facilidad sobre la pared torácica, pero ofrecen resistencia al estiramiento, tal y como dos pedazos mojados de vidrio se deslizan uno sobre el otro pero no se dejan separar.

La presión entre el “espacio” entre los pulmones y la pared torácica (presión intrapleurales) es subatmosférica. Los pulmones se distienden al momento de nacer, al final de una aspiración normal, su tendencia a separarse de la pared torácica se contrarresta por la tendencia de la pared torácica se abre,

los pulmones se colapsan; si los pulmones pierden su elasticidad, el tórax se expande y adquiere la forma de túnel.

La espiración es un proceso activo. La contracción de los músculos espiratorios aumenta el volumen intratorácico. Durante la ventilación normal, la presión intrapleurales, en bases pulmonares, que es alrededor de 2.5 mm de Hg. (en relación a la atmósfera). Al comienzo de la espiración, disminuye a cerca de 6 mm de Hg. Los pulmones se distienden y quedan más expandidos. La presión de las vías respiratorias se vuelve ligeramente negativa y el aire pasa a los pulmones.

Al final de la inspiración, el rebote pulmonar está en el tórax a la posición espiratoria, donde las presiones de rebote del pulmón y la pared torácica se equilibra la presión en las vías respiratorias se vuelve ligeramente positivo, y el aire del pulmón sale.

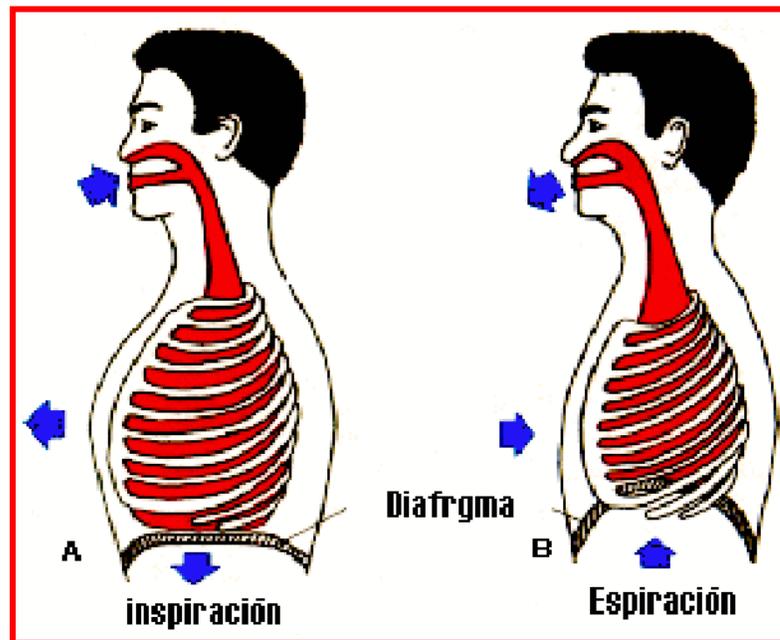


FIG. 1.9 Movimientos respiratorios.<sup>31</sup>

Durante la respiración tranquila, la espiración es pasiva porque no se contrae ningún músculo que disminuya el volumen intratorácico.

Sin embargo, hay cierta contracción de los músculos inspiratorios al comienzo de la espiración. Esta contracción muscular ejerce un freno en las fuerzas de rebote elástico, acción que enlentece la espiración.

Esfuerzos espiratorios potentes disminuyen la presión intrapleurar a 30 mm de Hg, produciendo así grados mayores de expansión pulmonar. Cuando aumenta la ventilación, también aumenta el grado de retracción pulmonar a causa de una contracción activa de los músculos espiratorios que disminuyen el volumen intratorácico.<sup>17,38</sup>

### Intercambio gaseoso en los pulmones

El oxígeno continuamente se difunde del gas que ocupa los alvéolos hacia la sangre, y el CO<sub>2</sub> continuamente se difunde hacia los alvéolos desde la sangre.

Para alcanzar el estado de equilibrio, el aire inspirado se mezcla con el gas alveolar reemplazando al O<sub>2</sub> que ha penetrado a la sangre y diluyendo al CO<sub>2</sub> que ha penetrado a los alvéolos. Parte de esta mezcla es espirada. El contenido en O<sub>2</sub> del gas alveolar decrece y el contenido en CO<sub>2</sub> sube hasta la inspiración siguiente.

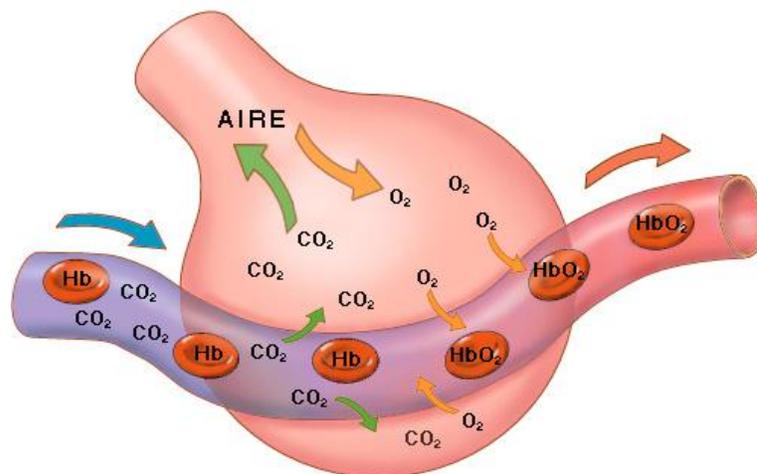


FIG. 2.0 Intercambio de gases a nivel pulmonar. <sup>25</sup>

Los gases se difunden desde los alvéolos a la sangre en los capilares pulmonares o viceversa, a través de la delgada membrana alveolocapilar constituida por el epitelio pulmonar, el endotelio capilar y sus membranas basales fusionadas.<sup>14,17</sup>

### **Otras funciones del aparato respiratorio**

Los pulmones elaboran un material tensoactivo que es una mezcla de dipalmitoilfosfatidilcolina, otros lípidos y proteínas producido por las células epiteliales alveolares tipo II.

También contienen un sistema fibrinolítico que causa lisis de los coágulos en los vasos pulmonares y liberan varias sustancias que entran en la sangre arterial de la circulación mayor y eliminan otras de la sangre venosa general que llega a través de la arteria pulmonar.

Las prostaglandinas son extraídas de la circulación, pero también son sintetizadas en los pulmones y liberadas hacia la sangre cuando el tejido pulmonar es distendido.

Los pulmones también activan al inactivo de la angiotensina I y lo convierten en angiotensina II, estimulante de la aldosterona en la circulación pulmonar.<sup>17</sup>



## **CAPÍTULO II. HISTOPLASMA CAPSULATUM**

### **2.1 Concepto**

#### ***Histoplasma capsulatum***

Es un hongo dimórfico que pertenece al grupo Ascomycetes que en el medio ambiente se encuentra en forma micelial, se reproduce por medio de esporas y en el ser humano es causante de la enfermedad denominada histoplasmosis.<sup>3</sup>

### **2.2 Sinonimia**

*Cryptococcus capsulatus* (Darling) Castellani y Chalmers 1919; *Torulopsis capsulatus* (Darling) Almeida 1933; *Posadasia capsulata* (Darling) Moore 1934; *Histoplasma pyriforme* Dodge 1935, *Emmonsiiella capsulate* Know Chung 1972.<sup>3</sup>

### **2.3 Características generales**

*H capsulatum* presenta una fina estructura que incluye una pared celular única, una membrana celular compuesta por dos capas de fosfolípidos y el citoplasma que contiene al retículo endoplásmico, con sus núcleos que a su vez albergan a los nucléolos, contiene vacuolas de depósito, mitocondrias y otras organelas.

La pared celular de éste hongo está compuesta por glutano y quitina predominantemente con uniones  $\alpha$  y  $\beta$ . La pared es esencial para la proliferación y la supervivencia del hongo, pero también dirige la patogenicidad.

Su pared celular funciona como un antígeno potente; ya que, los tejidos humanos carecen de enzimas para degradar a muchos de los polisacáridos que conforman la pared, como resultado las paredes son depuradas muy lentamente.

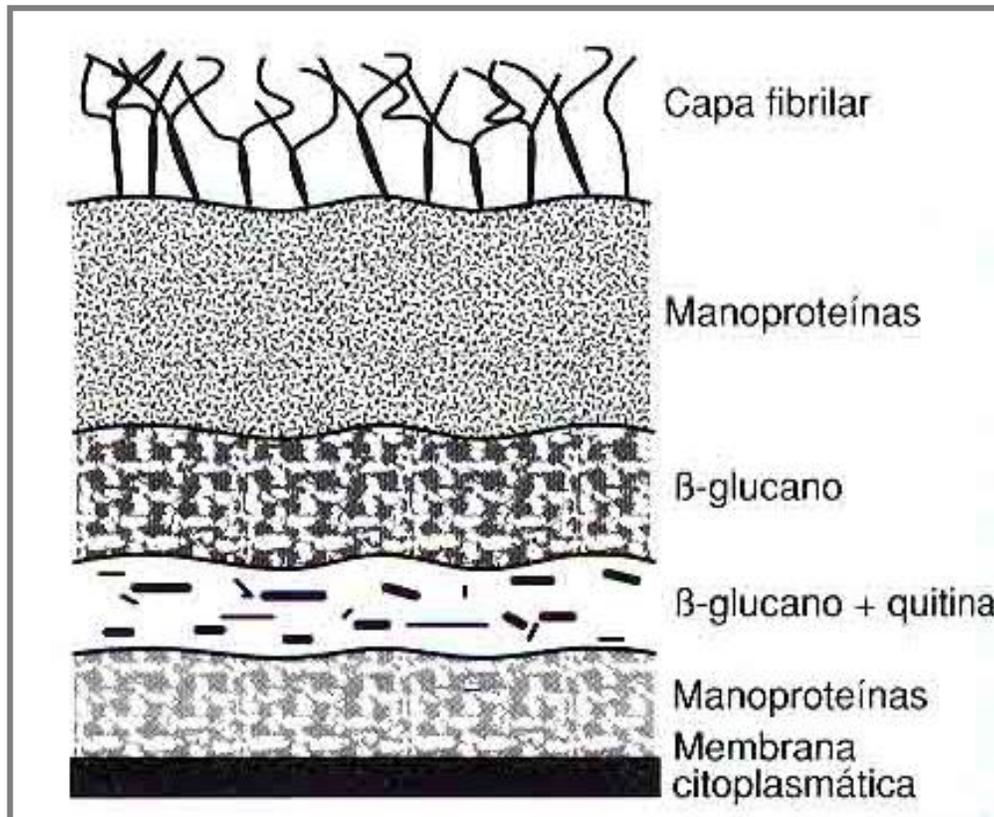


FIG. 2.1 Composición de la pared celular micótica.<sup>47</sup>

*H. capsulatum* contiene una membrana celular compuesta en su mayoría por fosfolípidos entre ellos prevalece la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina. Su membrana celular también contiene ergosterol y cimosterol.

El contenido citoplasmático contiene varios núcleos, en la forma micelial, en la forma de levadura posee un solo núcleo.

Las mitocondrias en *H. capsulatum* son abundantes ya que necesita una actividad respiratoria mayor a la de otros hongos, debido a su proceso de

morfogénesis, que va acompañada de reducciones marcadas pero transitorias de la respiración y la síntesis de proteínas. También para la germinación de las levaduras se necesita un aumento de la actividad respiratoria.

Las vacuolas se presentan como organelas complejas que contienen enzimas hidrolíticas y le sirven para almacenar iones y metabolitos como aminoácidos, polifosfatos y otros compuestos.<sup>81</sup>

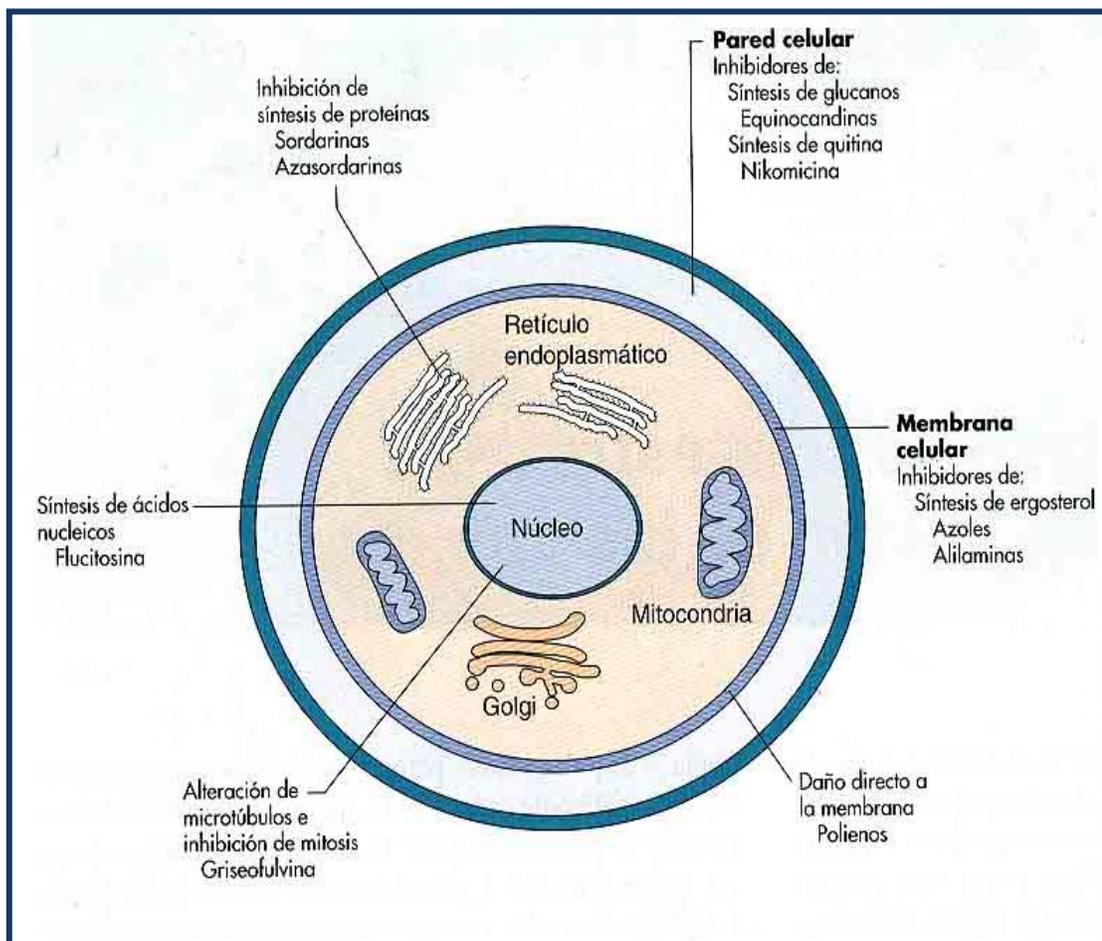


FIG. 2.2 Composición de las células micóticas y mecanismos de acción de los medicamentos antimicóticos.<sup>47</sup>

## Dimorfismo

Es una característica que poseen algunas especies de hongos y significa que, son capaces de proliferar en más de una forma, en diferentes condiciones ambientales. *H. capsulatum* es un hongo patógeno que presenta dimorfismo térmico; crece como levadura a 37 °C y de forma micelial a temperaturas más bajas, entre 25 y 30 °C. La morfogénesis del hongo está regulada por ciertos nutrientes, la presencia de dióxido de carbono, la densidad celular, la edad del cultivo o combinaciones de estos factores.<sup>81</sup>

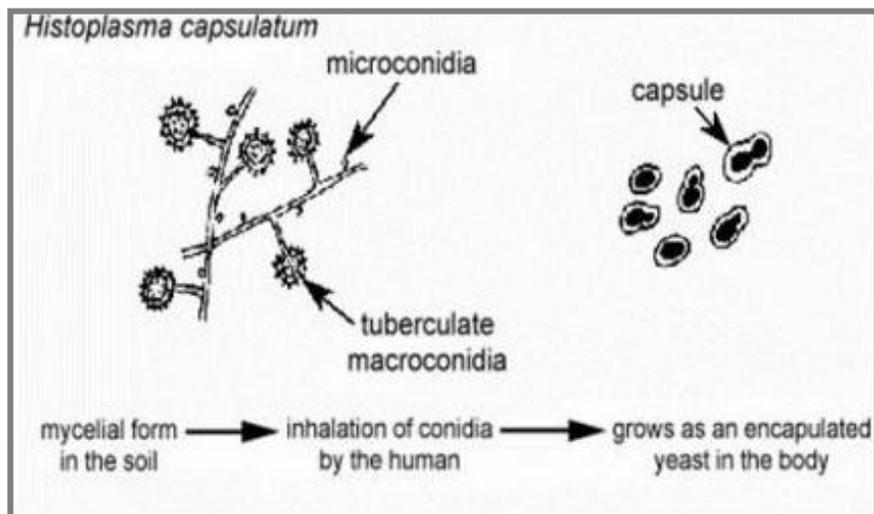


FIG. 2.3 Esquema que muestra el dimorfismo en *H. capsulatum*.<sup>23</sup>

## Tipo de reproducción

El de tipo sexual (forma asexuada o anamorfa), se necesitan cepas de dos tipos opuestos (compatibles) para la reproducción. Si bien los tipos opuestos, denominados (+) y (-), son igualmente prevalentes entre los hongos aislados del suelo, casi el 90% de las infecciones son causadas por el tipo (-).

En los microorganismos sólo se observa el estado anamórfico asexual en los aislamientos clínicos.

La forma sexuada o teleomorfa resulta del apareamiento de sus tipos (a) y (b), y constituye el ascomiceto *Ajellomyces capsulatus*.<sup>65</sup>

### **Determinantes de la patogenicidad**

La combinación de la inhalación de conidias presentes en el medio ambiente y la incapacidad de eliminar el hongo a través de los mecanismos mucociliares posibilita la transformación de las conidias inhaladas en células en fase de levadura que serán ingeridas por los macrófagos.

*H. capsulatum* se encuentra casi exclusivamente en el interior de células del organismo anfitrión, donde puede replicarse activamente o bien permanecer en estado de latencia.

***H. capsulatum* reside en los macrófagos del organismo:** La conversión de las conidias inhaladas de *H. capsulatum* en células en fase de levadura es clave para la supervivencia del hongo en el interior del organismo anfitrión a lo largo de las horas siguientes al comienzo de la infección. En teoría, una única conidia podría bastar para establecer una infección, aunque generalmente se asume que la enfermedad diseminada en un sujeto inmunocompetente sano requiere de un inóculo de gran tamaño. Los fagocitos que se movilizan al lugar de la infección destruyen de forma eficaz las conidias ingeridas, pero su eficacia es menor en lo que se refiere a la fase de levadura.

Se sabe que el microorganismo facilita su captación por los fagocitos del organismo mediante la producción de sustancias que intervienen en la quimiotaxis de los macrófagos alveolares. Ciertos esfingolípidos con fosfoinositol presentes en la pared celular de la levadura podrían interferir en la respuesta oxidativa del macrófago frente a la infección. La elección de los macrófagos como principal célula en la que se aloja la fase de levadura de *H.*

*capsulatum* parece configurar una destacada estrategia de supervivencia y diseminación del hongo.

Se cree que diversos factores favorecen la capacidad de persistencia del hongo en el interior del fagolisosoma del macrófago y potencian notablemente el potencial patogénico del microorganismo: la modulación del pH, la captación de hierro y calcio, y la alteración de la pared celular de la fase de levadura.

**Modulación del pH del fagolisosoma:** Las células en fase de levadura son ingeridas rápidamente por los macrófagos. Tras su ingestión, el pH del fagolisosoma que contiene una o más de estas células se eleva (6 a 6.5) por encima del nivel óptimo para muchas de las enzimas lisosómicas. Esta modulación del pH no sólo afecta a la actividad enzimática, sino que también influye en el procesamiento de antígenos en el interior de la célula y potencia la supervivencia del hongo in vivo. La actividad ureasa, las moléculas de amoníaco e iones amonio producidas por esta actividad difunden al exterior del fagosoma y elevan el pH global de la célula anfitriona.

**Captación de hierro y calcio:** El hierro es un destacado cofactor de diversas metaloenzimas y proteínas que contienen grupos hemo. Los microorganismos obtienen hierro de su entorno mediante la producción de sideróforos que quelan ión férrico para formar complejos solubles de hierro. *H. capsulatum* atrapa hierro por medio de un sideróforo hidroxámico.

La capacidad de modulación del pH del fagolisosoma entre 6 y 6.5 por parte del hongo reviste una importante clave en la captación del hierro por las células en fase de levadura. Un pH por encima de 6.5 hace que el hierro quede inaccesible para *H. capsulatum*.

De forma similar al hierro, las células en fase de levadura contenidas por el fagolisosoma han de poseer un mecanismo eficaz de unión y transporte del  $\text{Ca}^{2+}$ . Las células en esta fase, pero no las formas miceliales, liberan un gran

número de moléculas de unión al calcio (CPB1) al ambiente circundante. Se ha señalado que CPB1 podría representar una molécula relevante en la adquisición de calcio durante la fase parásita intracelular. La limitación de la expresión de CPB1 a la forma en la fase de levadura puede conferir a *H. capsulatum* otro mecanismo adaptativo para su supervivencia en el interior del fagolisosoma del macrófago.

**Alteración de la composición de la pared celular micótica:** La pared celular de las cepas de *H. capsulatum* contiene  $\alpha$ -(1,3) glucano. Se ha demostrado que los mutantes espontáneos que han perdido este componente logran infectar y persistir en el interior de los macrófagos sin ocasionar ningún daño a la célula anfitriona. Por el contrario. Las levaduras normales de tipo salvaje con  $\alpha$ -(1,3) glucano son capaces de infectar y sobrevivir en el interior de los macrófagos, además de proliferar en el interior del fagolisosoma y, finalmente, destruir el fagocito con el fin de liberar nuevas levaduras que infectarán otros macrófagos. Por tanto, parece que algunos microambientes definidos del interior de las células anfitrionas puede influir en la selección de variantes capaces de sobrevivir a largo plazo en ellas, así como de otras caracterizadas por un proceso proliferativo más rápido.<sup>47</sup>

## 2.4 Aspectos morfológicos

***Histoplasma capsulatum*.** Darling 1906.

**Clasificación:** Existen tres variedades reconocidas, dependiendo de la enfermedad clínica: var. *Capsulatum* es la histoplasmosis común, var. *Duboisii* es el tipo africano y la var. *Farcinosum* que causa linfangitis en caballos.<sup>79</sup>

## Morfología microscópica

***H. capsulatum* en forma micelial:** Esta es la forma que adopta en el medio ambiente o en medio de cultivo SGA, a 25 °C. Se observan los macroconidios tuberculados característicos al examinar las hifas, nacen de conidióferos tubulares estrechos de 8 a 14  $\mu\text{m}$  de diámetro, y son redondos o piriformes. Los tubérculos o proyecciones parecidos a dedos son muy variables en tamaño y morfología y en el subcultivo, solo un 30% de los macroconidios presentan tubérculos.

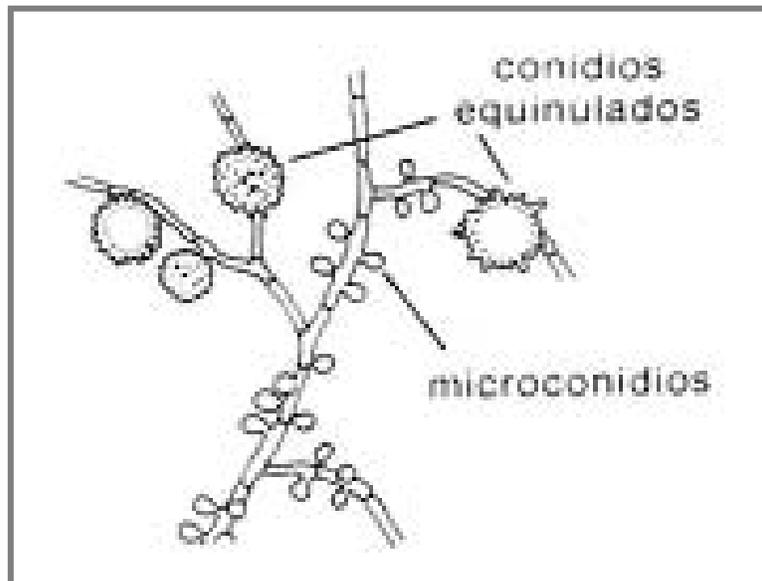


FIG. 2.4 Esquema que muestra la forma micelial de *H. capsulatum*.<sup>36</sup>

Con colores especiales, parece que son de naturaleza mucopolisacárida y no contienen citoplasma.

Las paredes celulares consisten predominantemente en quitina y glucano con uniones  $\alpha$  y  $\beta$  en proporciones variadas, Además pequeñas cantidades de proteínas y lípidos.

Se debe recordar que en el aislamiento primario, alrededor del 10% de las cepas de *H. capsulatum* tiene conidios lisos que persisten así en el

subcultivo. Estos no se pueden distinguir de *B. dermatitidis* o de otras especies de *Chrysosporium*. El hongo saprófito *Sepedonium* también produce macroconidios tuberculados, pero no microconidios, no es dimórfico ni patógeno para los animales. Este último microorganismo se encuentra en el suelo y parasita hongos copulentos. Como recién señalaron Sigler y Carmichael, existen muchos hongos con conidios del tipo *Chrysosporium*, que se pueden asemejar al estado anamorfo de *Histoplasma capsulatum*.

Sekhon y cols. Establecieron que mediante el uso juicioso de la prueba del exoantígeno con testigos adecuados, se pueden identificar los aislados fúngicos de *B. dermatitidis* y de otras especies de *Chrysosporium*.

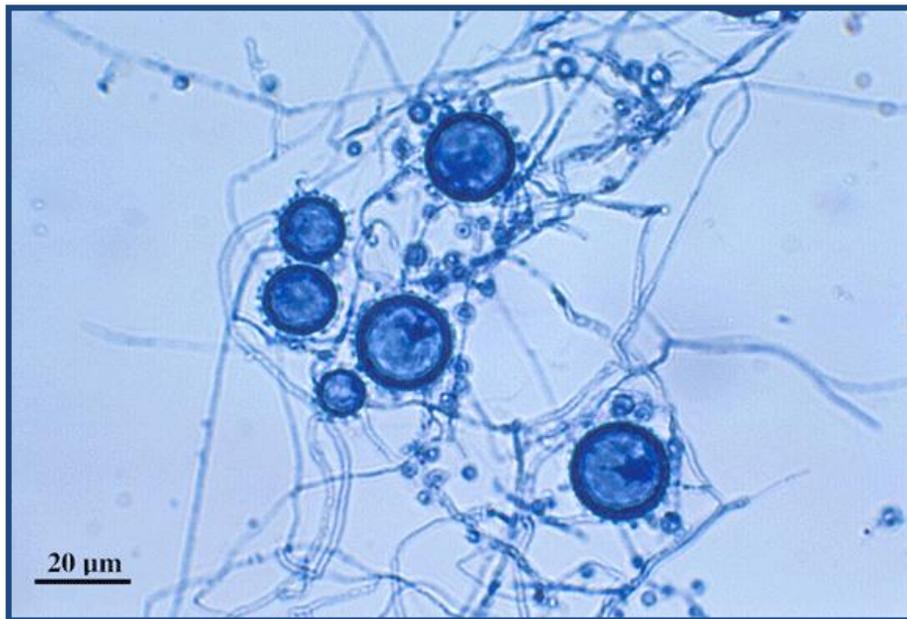


FIG. 2.5 *ME*, que muestra macroconidios tuberculados y microconidios de *H. capsulatum* en la forma micelial <sup>34</sup>

También se producen microconidios y en particular son abundantes en los aislados recientes de *H. capsulatum*. Estos conidios nacen en las puntas de foros cortos, estrechos, y en ángulo recto con las hifas vegetativas.

Son esféricas de 2 a 4  $\mu\text{m}$  de diámetro y en ocasiones aparece un conidio secundario lateral que a veces se presenta como yema, dando a la unidad

forma de pesa de gimnasia. Las paredes son lisas, pero muchas veces son ligeramente rugosas. Después de muchas resiembras, el desarrollo micelial produce pocos conidios de cualquier tipo.

***H. capsulatum* en forma de levadura:** El tamaño promedio; es de 2 a 3 x 3 a 4  $\mu\text{m}$ . En algunas condiciones, como puede ser el desarrollo en explantes de tejidos, se puede alcanzar un tamaño hasta de 20  $\mu\text{m}$ . Las yemas se presentan en el extremo angosto de la célula de levadura ovalada. Tienen cuello estrecho (0.2 a 0.3  $\mu\text{m}$ ), y la unión se prolonga como una hebra angosta. Esta característica es útil para diferenciarla de las formas pequeñas de *B. dermatitidis*, el cual tiene yemas de base amplia.

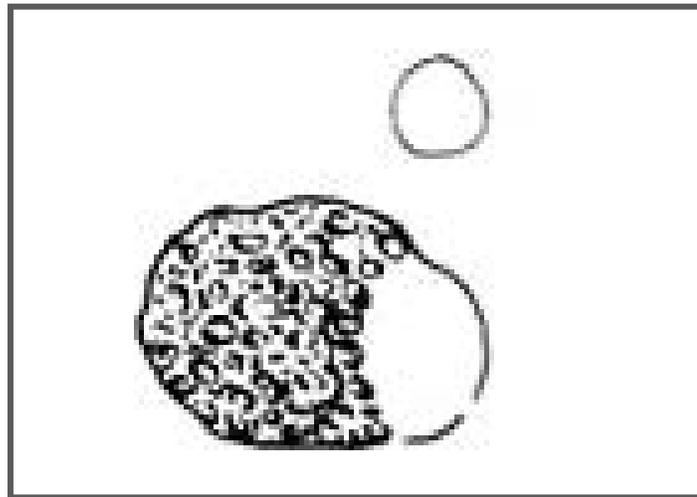


FIG. 2.6 Esquema que muestra la forma de levadura de *H. capsulatum*.<sup>36</sup>

Las células teñidas con Giemsa muestran que la célula de levadura de *H. capsulatum* contiene un solo núcleo con un nucléolo densamente teñido.

Las células de levadura de *B. dermatitidis* contiene de seis a ocho núcleos.

La pared celular de la forma de levadura, al igual que la forma micélica contienen quitina y glucano, así como proteínas y lípidos en menores cantidades.

Algunas diferencias que se han encontrado en la composición de la pared celular consisten en que la forma de levadura contiene más quitina y menos manosa y aminoácidos en las paredes. También hay diferencias entre  $\alpha$  glucana y  $\beta$  glucana de ambas cepas del hongo; ya que la primera está más relacionada a la pared celular de levadura, mientras que la  $\beta$  glucana abunda en la pared micélica.

Se ha encontrado que hay por lo menos dos quimiotipos de paredes celulares en la forma de levadura. Existe una variante de fenotipo de levadura que crece liso en medios de cultivo a 37 ° C, carecen de  $\alpha$  (1-3) glucano y son avirulentas.

Por lo tanto, este polisacárido posiblemente proporciona un sustrato para otros factores involucrados en la virulencia.<sup>79</sup>

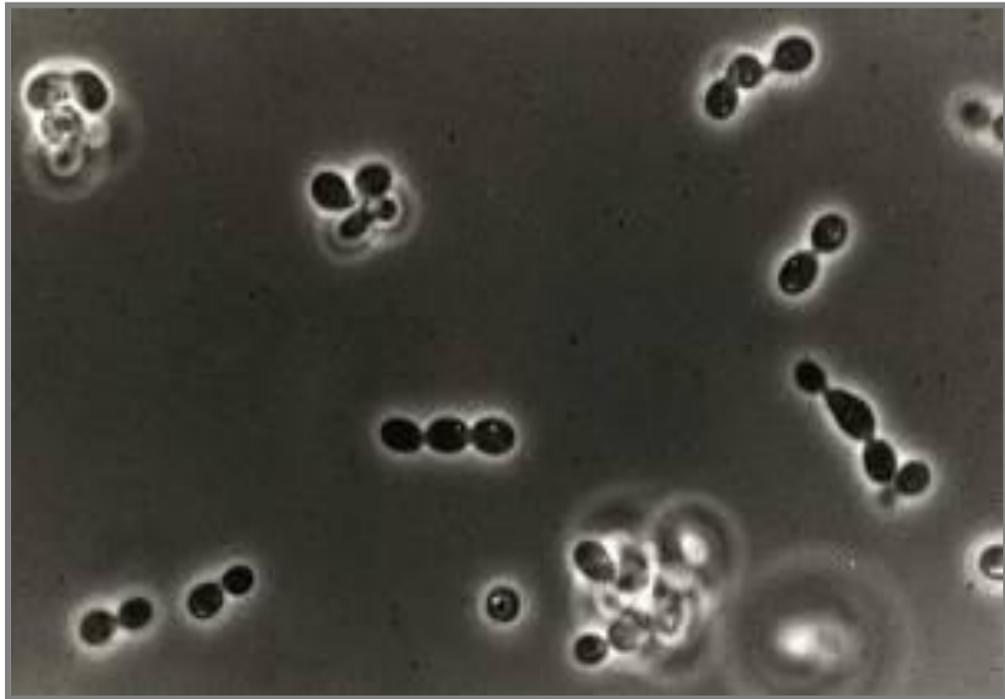


FIG. 2.7 ME, que muestra de *H. capsulatum* en forma de levadura<sup>34</sup>

## Morfología de la colonia

**Morfología de la colonia en SGA, a 25 °C.** La colonia que se desarrolla en agar de Sabouraud es blanca al comienzo o de color de ante pardo. Estos dos tipos morfológicos, Berliner los ha denominado A (albino) y B (pardo). Ambos tipos se pueden aislar del mismo paciente y al volver a sembrar (subcultivo) el tipo pardo se presentará sectorización y posible conversión del tipo albino.

Otros tipos de colonias no son vellosas, sino verrugosas. También se ha encontrado una cepa pigmentada de rojo.

**Morfología de la colonia en agar sangre a 37 °C.** La forma de levadura de *H. capsulatum*, no se desarrolla directamente de cualquier tipo de conidio cuando se transfiere a temperatura de incubación a 37 °C, sino que surge de dentro del micelio mismo. El conidio primario germina y después se convierte en fase de levadura. La colonia producida primero es no vellosa y pegajosa. Al examinarla se ve una mezcla de pseudoifas, hifas en proceso de conversión y células de levadura libres, en geminación. A la siguiente transferencia, la colonia se vuelve blanca, lisa y levaduriforme. Ahora, las células tienen forma de levadura en gemación ovals.<sup>79</sup>

## Estado teleomorfo

***Ajellomyces capsulatus*.** (Kwon-Chung) McGinnis y Katz 1979.

***Ajellomyces capsulatus*:** Ajello y Cheng fueron los primeros en informar el estado teleomorfo de *H. capsulatum* como un hongo homotálico *Gymnoascus* de *monbreunii*. Al parecer, éste era un contaminante queratófilo del suelo. Kwon-Chung ha demostrado en forma concluyente que *H.*

*capsulatum* tiene un estado teleomorfo, al cual denominó *Emmonsia capsulata*. En forma reciente McGinnis y Katz, estudiaron el microorganismo y llegaron a la conclusión de que debería colocarse en el género *Ajellomyces*, junto con *A. dermatitidis*, el estado teleomorfo de *Blastomyces dermatitidis*.

*A. capsulatum* es heterotálico y desde el punto de vista morfológico compatible con los hongos clasificados en la familia de las *Arthrodermataceae* de los *Ascomycotina*. Apareadas de dos en dos, las hifas, en espirales estrechas irradian de una fuente común con la base de un ascocarpo desnudo, joven. Al parecer *A. capsulatus* es similar a la etapa teleomorfa de *B. Dermatitidis*, pero difiere de él en que las hifas, muy ramificadas, que salen de esos haces están encerradas de manera irregular y no tienen constricción en las paredes transversales. Los gimnotecios maduros son globulosos, tienen un pigmento color de ante y su tamaño varía de 80 a 250  $\mu\text{m}$  de diámetro. Las ascas son piriformes. Las ascosporas son globosas, ocho en número, hialinas, lisas y de 1.5  $\mu\text{m}$  de diámetro. La distribución del tipo de apareamiento de los aislados del suelo más o menos es de 1:1 para los tipos de apareamiento (+) y (-).

No obstante, los aislados de enfermedad clínica son predominantes en el tipo de apareamiento (-). Esto puede indicar una diferencia en la virulencia entre los tipos de apareamiento de *A. capsulatus*.<sup>79</sup>

## 2.5 Antecedentes históricos

El hongo en cuestión es poco conocido por ser de reciente estudio en la literatura médica.

En 1905 lo describió Darling, (patólogo americano) por primera vez en el área de construcción del canal de Panamá. Donde se encontraba haciendo

un estudio sobre Leishmaniasis sistémica o kala-azar; y en ese momento lo consideró un protozooario.<sup>3,18</sup>

La primera histoplasmosis la observó de cortes histológicos de una biopsia de un paciente proveniente de Martinica, le llamo la atención la hepato y esplenomegalia , así como la inflamación del bazo, y el daño pulmonar, signos muy similares de la Leishmaniasis sistémica. En los cortes y biopsias encontró numerosos cuerpos intracelulares, también similares a los amastigotes o cuerpos de Leishman-Donoban, la diferencia que notó fue la falta de los quinetonúcleos, y que las células estaban redondeadas por un halo transparente parecido a una cápsula. Entonces lo denominó en ese momento *Histoplasma capsulatum*.

En 1912 en Brasil se concluyó que era un hongo.<sup>3,79</sup>

Este hongo fue posteriormente relacionado por Rocha-Lima en 1913, con linfangitis epizoótica de los equinos, que es producida por *Histoplasma farciminosum*. Y hasta 1922 se anotó un nuevo caso.

En los años siguientes fueron observados otros casos, y diagnosticados *post mortem* en cortes histológicos; todos estos provenían de áreas tropicales, por lo que la enfermedad se consideró propia de estos lugares, si embargo años después fueron comunicados algunos casos autóctonos de los Estados Unidos. Dood y De Mombreum aislaron por primera vez a *H. capsulatum*, en una niña con histoplasmosis diseminada.

De Mombreum continuó estudiando el agente etiológico hasta la obtención de la enfermedad experimental, cumpliendo así los postulados de Koch.

En 1943 no había motivo para que un médico se alarmara con la idea de histoplasmosis. Para 1945 sólo se habían reportado 71 casos en todo el mundo. Y fue hasta 1949 que Emmons logró aislar el hongo del suelo.

Los primeros casos mexicanos fueron diagnosticados por histopatología, por Perrín y Martínez-Báez en 1949. Cabe mencionar que Aguirre-Pequeño y González-Ochoa realizaron una serie de estudios sistematizados, clínicos,

epidemiológicos y micológicos sobre este padecimiento con el cual dejaron mayor información de la histoplasmosis en México.<sup>3</sup>

Para 1955 en Kansas, Estados Unidos en pruebas cutáneas con la histoplasmina IDR se demostró que más del 60 % de los habitantes son positivos.

Para 1957, Furcolow demostró que cada año se infectan 500 mil individuos y cuando menos 800 de ellos mueren anualmente en los Estados Unidos de América.

Antes de 1950 la histoplasmosis era considerada como una enfermedad de poco interés; y después de 1955 la mortandad se incrementó considerablemente.<sup>50</sup>

En 1985, se reconoció a la histoplasmosis como una enfermedad indicadora del SIDA.<sup>52</sup>

La enfermedad es cosmopolita pero se sugiere mayor virulencia en las zonas tropicales. En la actualidad nuevos datos nos hace ver la amplia distribución de la enfermedad.

En México la enfermedad es un problema de salud pública, y no únicamente de espeleólogos y mineros. Se han detectado más de 110 brotes epidémicos con más de 1500 enfermos.<sup>50</sup>



FIG. 2.8 Samuel Darling describió por primera vez a *H. capsultum*.<sup>27</sup>

## CAPÍTULO III. HISTOPLASMOSIS DISEMINADA

### **Histoplasmosis**

Es una micosis profunda causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, que afecta el sistema reticuloendotelial, se inicia regularmente a nivel pulmonar y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos.<sup>3</sup>

Quizá por su carácter cosmopolita la histoplasmosis recibe también muchos otros nombres: Enfermedad de Darling, reticuloendoteliosis, enfermedad de los murciélagos, histoplasmosis americana, fiebre de las cavernas, enfermedad de los mineros o los espeleólogos, enfermedad del valle de Ohio, fiebre de Tingo María y citomicosis reticuloendotelial.<sup>4,17,21,39,62</sup>

### **3.1 Etiología**

*Histoplasma capsulatum*, variedad *capsulatum*, es el agente causante de la enfermedad denominada histoplasmosis en el continente americano y otras partes del mundo.

Es un hongo dimórfico que en el medio ambiente se encuentra en su forma micelial y se reproduce por medio de esporas, denominadas microconidias y macroconidias. Por efecto de múltiples factores, como la temperatura de más de 30 °C, adopta la forma de levadura. Que tiene forma ovoide con una pared celular con un típico halo claro, posee un solo núcleo y se reproduce por gemación; ésta es la forma encontrada en los tejidos infectados.<sup>21</sup>

La histoplasmosis diseminada ocurre en individuos con inmunidad celular alterada cuando la infección sobrepasa los mecanismos de defensa del huésped.<sup>56</sup>

### 3.2 Epidemiología

**Distribución geográfica:** Se ha reportado la enfermedad en más de 60 países del mundo. *Histoplasma capsulatum* se desarrolla más que nada en climas tropicales; sobre todo en el continente americano y africano. En América en el centro y sur sobresaliendo Panamá, Nicaragua, Honduras, Venezuela, Colombia, Argentina, Brasil y las Antillas.<sup>56</sup>

Es una excepción el foco del Este de los EU, a nivel de los ríos Ohio y Mississippi, que tienen un clima templado frío. Otros focos de elevada reactividad son Indonesia, Filipinas y Turquía.<sup>21</sup>

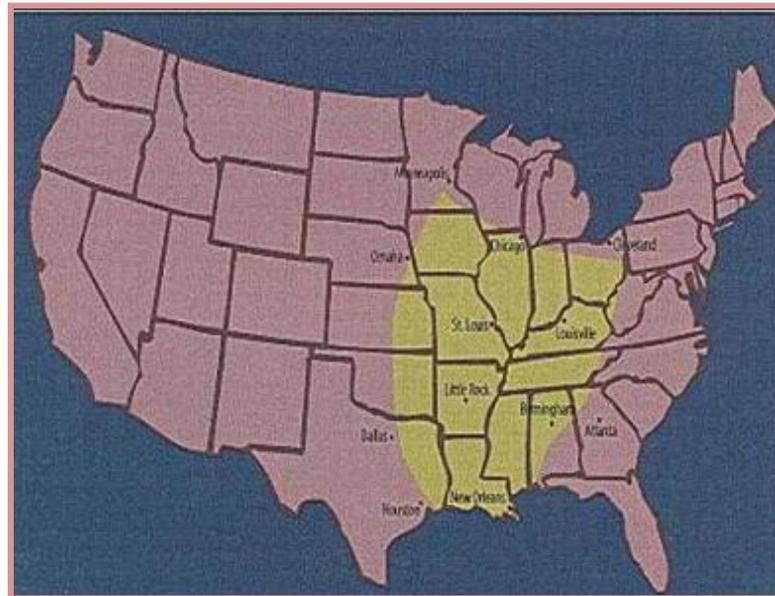


FIG. 2.9 Prevalencia de histoplasmosis en los EUA.<sup>23</sup>

Por lo que respecta a México, la zona endémica más importante está en el Sureste (Campeche, Tabasco y Chiapas). Otros focos importantes son los de los Estados de Veracruz, Guerrero, San Luis Potosí, Nuevo León y Tamaulipas, aunque existen otras áreas endémicas, que no han sido epidemiológicamente investigadas.

**Fuente de infección y hábitat:** *Histoplasma capsulatum* puede habitar en el suelo y detritus vegetales, pero en especial se ha aislado del guano proveniente de aves domésticas como gallinas, pavos, gansos o bien de aves migratorias, por lo que es posible encontrar el hongo en granjas y bosques. La temperatura óptima de crecimiento es de 20 a 30 °C, y una humedad relativa entre 70 y 90%, con una preferencia sobre los suelos calizos. En México y los EUA, se le ha dado particular énfasis a los aislamientos de *H. capsulatum* a partir del guano de murciélagos, es por eso que la enfermedad se puede adquirir fácilmente en minas abandonadas, cavernas y cuevas.

**Vía de entrada:** Es a través del aparato respiratorio, por la aspiración de las esporas; rara vez penetran por vía cutánea (0.5% de veces).

**Periodo de incubación:** Puede ser de 1 a 3 días hasta 1 a 5 meses, teniendo como promedio de 7 a 10 días.

**Edad y sexo:** La histoplasmosis se presenta a cualquier edad, aunque la mayor frecuencia esta en la tercera y cuarta décadas de la vida. En los adultos se presenta más en hombres que en mujeres, en relación de 4:1.

**Raza:** La raza blanca es más susceptible hasta en 25% con respecto a la blanca y caucásica.

**Factores predisponentes:** Los factores predisponentes para la forma diseminada son: la corticoterapia, leucemias, linfomas, VIH y alcoholismo crónico.<sup>3</sup>

**Ocupación:** Esta enfermedad se considera ocupacional, siendo los grupos de más alto riesgo: mineros, espeleólogos, ingenieros topógrafos, guaneros, agricultores, apicultores, arqueólogos, pajareros y viajeros de ecoturismo.

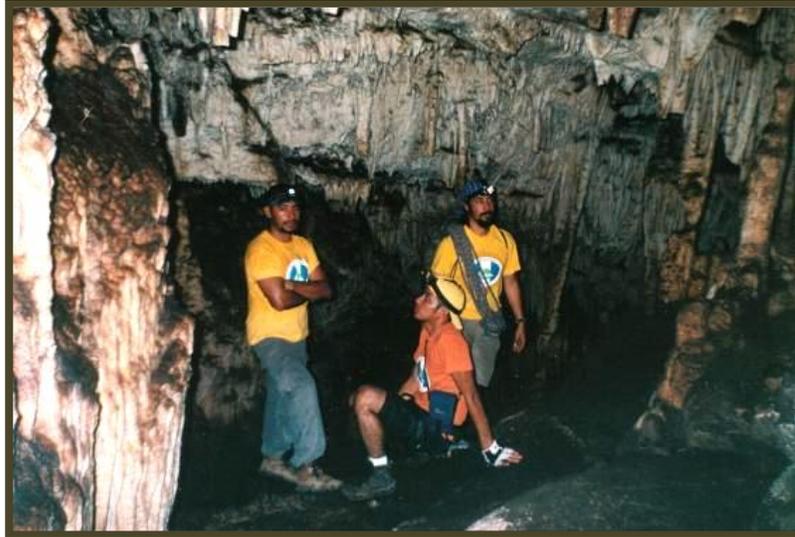


FIG. 3.0 Espeleología, factor de riesgo para contraer la infección.<sup>30</sup>

### 3.3 Patogenia

Después de la inhalación y el depósito de conidios y pequeños fragmentos miceliales dentro de los espacios alveolares, éstos deben ser convertidos a la forma de levadura para tornarse patógenos.

La conversión a la forma de levadura probablemente se logra en varios días. Tanto los neutrófilos como los macrófagos alveolares se fijan ávidamente a los microconidios y los fagocitan con rapidez, lo que sugiere que la mayor parte de la conversión ocurre dentro de la célula.

Los mecanismos que controlan el cambio de la forma micelial de *H. capsulatum* a la de la levadura son muy complejos.

Entre ellos se encuentran los cambios en la regulación de la expresión genética (que incluyen los genes del shock térmico) y la inducción de

enzimas, que participan en el metabolismo de los ácidos nucleicos y la síntesis proteica.<sup>2</sup>

Una proteína disulfuro reductasa, reblandece un área de la pared celular de *H. capsulatum*. Para realizar ésta actividad enzimática se necesita una fuente continua de grupos –SH; la cisteína es el compuesto que contiene –SH más eficaz para convertir y conservar la forma de crecimiento como levadura. Además están implicados reguladores proteínicos de los procesos, incluyendo las histinas y otras partes componentes como diversas polimerasas RNA y AMP cíclico. Se requiere de temperatura elevada para iniciar los mecanismos enzimáticos para la conversión a la fase de levadura.

En una primera etapa, con el cambio a 37 °C, hay disminución en  $QO_2$  y un acoplamiento de fosforilación oxidante, esta etapa dura de 24 a 48 horas. La etapa 2 es un periodo latente de 4 a 6 días de duración donde hay una baja actividad en el transporte de electrones mitocondriales, no hay síntesis de proteínas y los niveles de producción de ATP son bajos; y en la etapa 3, aumentan los componentes citocromo, aumenta la actividad  $QO_2$  y se forma oxidasa cisteína específica de levadura. Ahora la célula ha cambiado a la fase de crecimiento de levadura.<sup>79</sup>

Las formas de levaduras (3 a 4  $\mu$ m) son ovaladas, uninucleadas y tienen paredes delgadas. Las levaduras se reproducen por gemación polar con un cuello estrecho entre la célula madre y la célula hija. Las paredes celulares consisten predominantemente en quitina y glucano con uniones  $\alpha$  y  $\beta$  en proporciones variadas y pequeñas cantidades de proteínas y lípidos. Estos polisacáridos proporcionan un sustrato para otros factores involucrados en la virulencia. La  $\alpha$ -glucana relacionada más a las paredes celulares de levadura al parecer proporciona la virulencia del hongo.

Los neutrófilos constituyen un componente importante de la primera respuesta inflamatoria a *H. capsulatum*, donde desempeña un papel significativo para limitar la infección. Los neutrófilos ejercen una actividad antimicótica contra las formas de levadura de *H. capsulatum*; ésta actividad

está mediada por proteínas antibióticas contenidas en los gránulos azurófilos que no están presentes en los microorganismos. El óxido nítrico no parece desempeñar ningún papel en la actividad fungistática de los neutrófilos contra las formas de levadura ni contra los productos radicales tóxicos del oxígeno, aunque los microorganismos inducen un estallido respiratorio en las células fagocíticas humanas. Los inhibidores del estallido respiratorio no reducen la eficacia de los neutrófilos contra *H. capsulatum*.

Los linfocitos T CD4+ son cruciales para la defensa del huésped contra *H. capsulatum*, según lo indica la susceptibilidad pronunciada a la histoplasmosis diseminada de las personas con depleción de células T CD4+ por infección por VIH.

Los linfocitos T CD8+ También desempeñan un papel protector; pues son necesarias para una eliminación óptima de los microorganismos, pero no se necesitan para la supervivencia. Actualmente existen pocas evidencias de que las células natural killer desempeñen un papel importante en la defensa contra *H. capsulatum*.<sup>2</sup>

Las levaduras se multiplican intracelularmente con un tiempo de generación de 15 a 18 horas. Las levaduras fagocitadas por las células, donde actúan por competencia metabólica, acción tóxica irritativa y de hipersensibilidad.<sup>61</sup> Contenidas dentro de los fagosomas, donde se multiplican a pesar de la fusión de los fagosomas con los lisosomas.

En los 7 a 18 días posteriores al inicio de la infección, la respuesta inmune del huésped madura lo suficiente como para comenzar a inhibir el crecimiento de los microorganismos en las poblaciones de los órganos infectados. Asociado con la maduración de la inmunidad celular específica se encuentra el desarrollo de la hipersensibilidad del tipo retardado a los antígenos de Histoplasma.

La fungistasis en los huéspedes inmunocompetentes se logra lentamente en varias semanas por interacciones en subpoblaciones complejas de células

para producir una respuesta inflamatoria granulomatosa en forma de granulomas discretos de tipo sarcoidótico o lesiones con caseificación.<sup>2</sup>

En los huéspedes normales a medida que progresa la cicatrización, el resultado final es una lesión densa y contraída con fibrosis prominente que a menudo encapsula áreas de necrosis caseosa. En las lesiones en cicatrización de la histoplasmosis con frecuencia se depositan sales de calcio. La presencia de múltiples calcificaciones pequeñas de tamaño uniforme en la radiografía de tórax es muy sugestiva de histoplasmosis cicatrizada.

En el paciente con histoplasmosis pulmonar primaria las formas de levaduras se diseminan desde áreas focales de bronconeumonía hacia los ganglios regionales a través de los linfáticos y hasta el hígado, el bazo y otros órganos por la sangre.

En los individuos gravemente inmunocomprometidos que, en general son anérgicos para las reacciones cutáneas con antígeno de Histoplasma se observan agregados difusos y mal formados que contienen muchas levaduras pero escasos linfocitos.

En éstos sujetos con mecanismos de defensa deficientes (edades extremas, desnutrición, enfermedad o terapéutica inmunosupresora), la enfermedad evoluciona hacia histoplasmosis diseminada donde se encuentran con más frecuencia lesiones en hígado, bazo, médula ósea y pulmones y con menor frecuencia en piel y mucosas, intestino, cápsulas suprarrenales, meninges, corazón, orofaringe y ganglios linfáticos.

En términos generales, se observa aumento en el tamaño de los órganos, con infiltración difusa por macrófagos parasitados, que pueden evolucionar hacia lesiones focales, como sucede más frecuentemente en el intestino, las glándulas suprarrenales y la orofarínge, dando lugar a necrosis y ulceración. Cuando los microorganismos intracelulares están difusamente esparcidos, la lesión hística se caracteriza por la formación de granulomas.<sup>21</sup>

La frecuencia con la que se observa infección recrudescente en individuos inmunosuprimidos que ya no viven en áreas endémicas también sugiere que algunos de estos microorganismos viven por periodos prolongados.<sup>3</sup>

### **3.4 Cuadro clínico**

La incidencia estimada de histoplasmosis diseminada es de alrededor de 1 por cada 2000 casos de histoplasmosis en los adultos normales.

Sin embargo es considerablemente mayor entre los lactantes, los niños pequeños y en los adultos que están inmunocomprometidos. Las personas con SIDA que residen en regiones endémicas son extraordinariamente susceptibles a la histoplasmosis diseminada. La tasa de ataque en este grupo varía del 4 al 27% según la localización.

La histoplasmosis diseminada puede desarrollarse por:

1. Extensión de infección pulmonar primaria
2. Por reinfección exógena
3. Por reactivación de un foco endógeno de una infección latente.

El espectro clínico de la histoplasmosis diseminada es amplio. En un polo se encuentra una forma crónica en la que la sintomatología es causada principalmente por lesiones focales.

En el polo opuesto se encuentra un tipo fulminante de histoplasmosis diseminada que asemeja al shock séptico y que se asocia a una alta tasa de mortalidad.

El espectro intermedio de la histoplasmosis diseminada está constituido por formas de la enfermedad que tienden a seguir una evolución subaguda pero incesante.<sup>2</sup>

### 3.4.1 Histoplasmosis diseminada crónica

La histoplasmosis diseminada crónica es un síndrome del adulto en el que la pérdida gradual de peso y un aumento de fatigabilidad pueden ser los únicos síntomas constitucionales. Menos del 30% de los casos presentan fiebre, habitualmente leve. Las lesiones clínicamente evidentes observadas con mayor frecuencia son úlceras orofaríngeas en el 50 a 60% de los casos.

La lengua, la mucosa bucal, la encía y la laringe son los sitios frecuentes de compromiso.

Las lesiones ulcerosas suelen ser dolorosas con bordes sobreelevados y pueden confundirse con un proceso maligno.

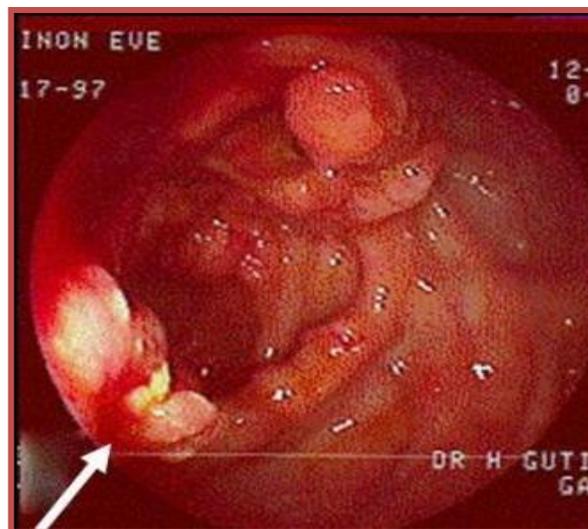
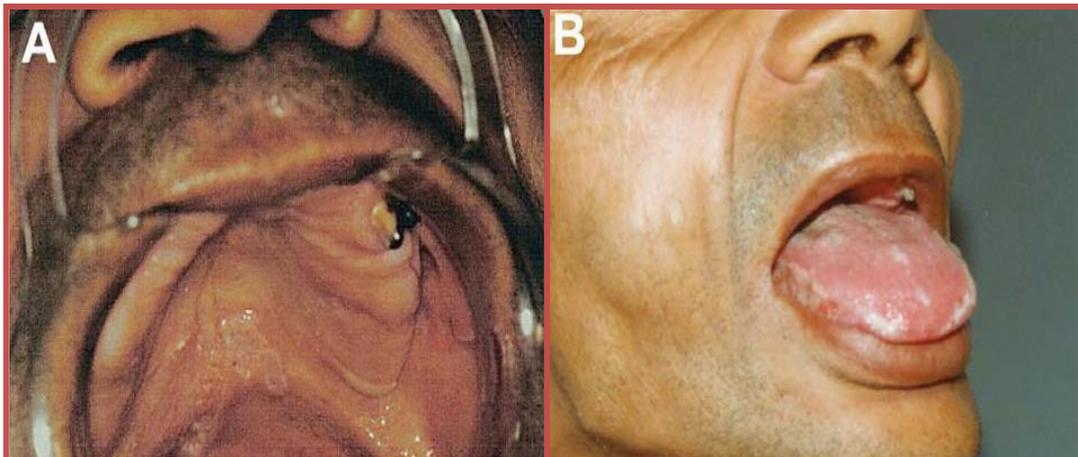


FIG. 3.1 Úlcera en mucosa gástrica en paciente con histoplasmosis diseminada. <sup>58</sup>

El examen histopatológico de cortes de biopsia de estas úlceras muestran mezclas de inflamación aguda y crónica en la submucosa que consisten en granulocitos, linfocitos, histiocitos y células plasmáticas ocasionales; las formas de levaduras son abundantes, lo que no sucede en las lesiones focales ubicadas en otras localizaciones anatómicas en pacientes con histoplasmosis diseminada crónica.



**FIG. 3.2 Lesiones en cavidad oral en un paciente con histoplasmosis diseminada crónica. A. Lesión en paladar, B. Lesiones en lengua.** <sup>13</sup>

Existen otros hallazgos físicos, de los cuales los mas importantes consisten en hepatomegalia y/o esplenomegalia en el 30% de los casos. La evidencia sintomática o clínica de enfermedad en otros órganos es infrecuente y las radiografías de tórax no suelen revelar enfermedad pulmonar activa. Un pequeño porcentaje de los casos presentarán anemia leve, leucopenia moderada y/o trombocitopenia.

Este tipo de enfermedad se puede prolongar por meses o años, con largos periodos asintomáticos.<sup>2</sup>

### **3.4.2 Histoplasmosis diseminada subaguda**

Una característica constante de esta forma de histoplasmosis consiste en la presencia de fiebre, pérdida de peso, malestar general y otros síntomas constitucionales. Puede haber úlceras orofaríngeas y la hepatoesplenomegalia es un hallazgo común.

Se observa anemia, leucopenia y trombocitopenia en más de un tercio de los casos. Si no se trata la histoplasmosis diseminada subaguda progresa hasta la muerte en un lapso de 2 a 24 meses.

Las glándulas suprarrenales son vulnerables a la infección y la destrucción por *H. capsulatum*. Se ha comprobado la presencia de compromiso suprarrenal en más del 80% de las necropsias de los pacientes que la presentaban. Múltiples lesiones con caseificación que contienen muchas formas de levaduras pueden estar diseminadas en toda la médula, la zona reticular y la corteza.



**FIG. 3.3 Agrandamiento suprarrenal bilateral.** <sup>54</sup>

Con frecuencia hay necrosis de las paredes de los vasos con trombosis e infarto del tejido glandular.

Las TC de los pacientes con histoplasmosis de las glándulas suprarrenales muestran típicamente agrandamiento bilateral con un centro hipodenso e hiperdensidad del perímetro glandular. Al menos un 10% de los pacientes desarrollan una insuficiencia suprarrenal potencialmente fatal independientemente del tratamiento antimicótico.<sup>42</sup>

Es raro ver compromiso gastrointestinal aparte de la hepatomegalia y la ulceración orofaríngea. Sin embargo los síntomas de diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal se pueden presentar en algunos casos. Cuando se presenta enfermedad gastrointestinal causada por *H. capsulatum* se manifiesta con mayor frecuencia como una masa intestinal, con úlceras o lesiones polipoides en el ileón terminal y en el ciego. El compromiso ileal puede imitar la enfermedad de Crohn y la histoplasmosis colónica suele presentarse como una colitis ulcerosa o una lesión ocupante. Se han comunicado casos de obstrucción del intestino delgado, perforación, intususcepción y síndrome de malabsorción.

La endocarditis puede ser una manifestación de la histoplasmosis diseminada subaguda. Las válvulas aórtica y mitral se infectan con mayor frecuencia. Estas válvulas a menudo han sufrido daño previo. *Histoplasma capsulatum* también puede infectar las válvulas cardíacas protésicas, los injertos protésicos y los aneurismas arteriales. Las vegetaciones suelen ser grandes y friables y por lo tanto son propensas a embolizar los grandes vasos. Los hemocultivos rara vez son positivos. La respuesta de las células inflamatorias en la malla de fibrina de las vegetaciones valvulares es escasa y, al contrario de la endocarditis bacteriana, es predominantemente histiocítica.

El sistema nervioso central (SNC) está infectado en el 10 a 25% de los pacientes con histoplasmosis diseminada subaguda. En la meningitis crónica que es la manifestación clínica más frecuente, los síntomas pueden hallarse presentes por muchas semanas antes de que el paciente busque atención médica.

Los síntomas y hallazgos neurológicos pueden ser útiles o estar ausentes y el meningismo es raro. Cuando están presentes, los síntomas más comunes consisten en cefalea, confusión, deterioro del sensorio y déficit de la función de los nervios craneales. Algunos pacientes experimentan convulsiones y déficit neurológicos focales. Se observa pleocitosis del líquido

cefalorraquídeo en el espectro de 10 a 500 por mm<sup>2</sup>, proteinorraquia mayor de 45 mg/dL y glucorraquia menor de 40 mg/dL en alrededor del 80% de los casos. La relación linfocitos:neutrófilos en líquido cefalorraquídeo generalmente es alta, pero en ocasiones predominan los neutrófilos

Los cultivos en líquido cefalorraquídeo son positivos en el 30 a 60% de los casos. La anatomía patológica típicamente corresponde a una meningitis basal en la que se observa una infiltración de células inflamatorias crónicas de las leptomeninges en asociación con formas levaduriformes posibles de tinción. A menudo se observa una vasculitis crónica o necrotizante en los vasos menínges y pueden presentarse pequeños granulomas en el parénquima encefálico.

Las lesiones ocupantes cerebrales, con meningitis asociada o sin ella, constituyen la segunda forma más frecuente de histoplasmosis del SNC. En las TC realizadas con medios de contraste, estas lesiones a menudo demuestran refuerzo en anillo, que es más sugestivo de un proceso maligno o de formación de absceso por otros microorganismos. Las lesiones ocupantes cerebrales están formadas por áreas de inflamación granulomatosa con caseificación central, que contienen formas de levaduras y con frecuencia están rodeadas por una cápsula fibrótica densa. Las lesiones ocupantes por *Histoplasma* sin meningitis pueden elevar el recuento de leucocitos en líquido cefalorraquídeo y la proteinorraquia, pero la hipogluorraquia no es tan común.<sup>2</sup>

### **3.4.3 Histoplasmosis diseminada aguda**

Tradicionalmente la prevalencia de histoplasmosis diseminada aguda ha sido mayor entre los niños muy pequeños y los pacientes con enfermedad de Hodgkin y/o leucemia linfocítica. La administración crónica de agentes inmunosupresores también aumenta el riesgo. Sin embargo la pandemia de SIDA ha generado una verdadera explosión de este trastorno. En áreas

endémicas, la histoplasmosis diseminada aguda se diagnostica entre los pacientes con SIDA aproximadamente con la misma frecuencia que la enfermedad criptocócica sistémica.

Casi toda la histoplasmosis diseminada aguda en lactantes y niños pequeños parece ser una extensión de la infección primaria en la que predominan los signos y los síntomas pulmonares. Las radiografías de tórax son anómalas en la mayoría de los casos, con adenopatía hiliar, infiltrados nodulares difusos o ambas cosas. La fiebre de 37.7 a 40.5 °C, el malestar general y la pérdida de peso son característicos de este tipo de histoplasmosis.

La hepatoesplenomegalia pronunciada es un hallazgo casi universal y los ganglios linfáticos cervicales con frecuencia están agrandados. Se ha observado anemia, a menudo grave en, como mínimo, el 90% de los casos, leucopenia en el 80% de los casos y trombocitopenia por debajo de 70,000 en el 80%. Los niveles séricos de alanina transferasa (ALT) y fosfatasa alcalina a menudo están elevados. En los lactantes la histoplasmosis diseminada aguda no tratada es fatal, habitualmente dentro de las primeras 6 semanas o menos; el sangrado gastrointestinal, la coagulación intravascular diseminada (CID), la trombocitopenia y la granulocitopenia con sepsis asociada con sucesos terminales frecuentes.



**FIG. 3.4** La forma aguda puede ser la enfermedad definitoria del SIDA.<sup>22</sup>

La histoplasmosis diseminada aguda es la enfermedad definitoria del SIDA en muchas personas infectadas por el VIH.

Sin embargo al menos en el 50% de los casos se la descubre en asociación con otros trastornos definitorios del SIDA o después del comienzo de estos. En el momento del diagnóstico el recuento de células T CD4+ en sangre periférica suele ser inferior a 200 mm<sup>3</sup>. En algunos aspectos la presentación clínica de la histoplasmosis diseminada aguda en los adultos infectados por VIH es similar a la del lactante.

La fiebre, la pérdida de peso, el malestar general, la tos y la disnea son muy frecuentes, pero no la distinguen de otras enfermedades a la que estos pacientes también son propensos. Al contrario de lo que sucede en la forma de histoplasmosis diseminada aguda del lactante, la hepatoesplenomegalia es mucho menos frecuente (aproximadamente el 30% de los casos). En general la linfadenopatía, a menos que sea de comienzo reciente, no constituye un hallazgo útil debido a su obicuidad en las personas infectadas por el VIH. Pocos pacientes (menos del 3%) con la forma de histoplasmosis diseminada aguda del lactante o asociada con el SIDA desarrollarán úlceras orofaríngeas. Este hallazgo contrasta mucho con la alta frecuencia de estas úlceras en los adultos con la forma subaguda o crónica de la histoplasmosis diseminada progresiva. Por otra parte se observan lesiones cutáneas en alrededor del 10% de los pacientes con SIDA e histoplasmosis aguda, mientras que casi no se observan en la forma subaguda y crónica.

El aspecto de estas lesiones son maculopapulosas eritematosas que están ampliamente distribuidas sobre el rostro, el tronco y las extremidades.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con histoplasmosis diseminada aguda relacionada con SIDA presentan compromiso del SNC en forma de meningitis, lesiones parenquimatosas focales y encefalopatía.

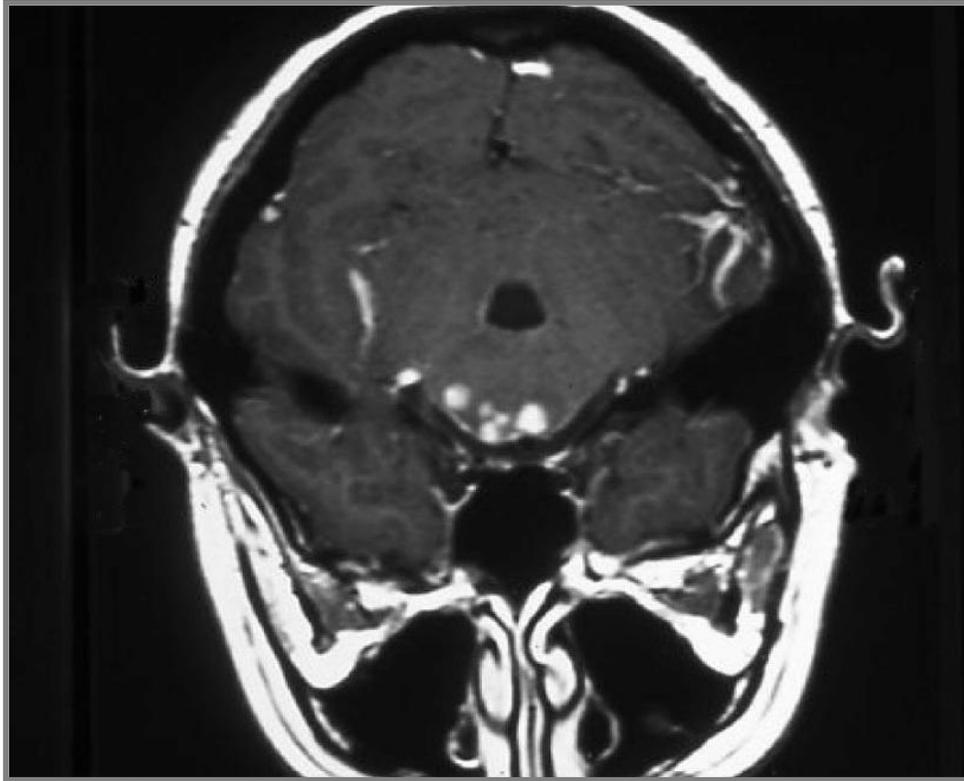


FIG. 3.5 Meningitis en una paciente con HDA.<sup>39</sup>



FIG. 3.6 Lesiones en piel en un paciente con VIH e histoplasmosis diseminada aguda.<sup>22</sup>

También se observan lesiones purpúricas, úlceras cutáneas y lesiones vegetantes. El examen histopatológico revela una necrosis dérmica que carece de las características de la inflamación granulomatosa. Se observan formas de levadura tanto intracelulares, como extracelulares. Los infiltrados perivascuales de neutrófilos con áreas de leucocitoclasia pueden sugerir vasculitis leucocitoclástica.

Las manifestaciones son similares en frecuencia y tipo a las descritas en los pacientes con histoplasmosis diseminada subaguda.

Las anomalías de laboratorio detectadas con mayor frecuencia se encuentran en la histoplasmosis diseminada aguda del SIDA.

Sin embargo, los efectos tóxicos medicamentosos y otras infecciones a menudo producen trastornos similares a esta población de pacientes.

La radiografía de tórax inicial es normal en un tercio de los pacientes con histoplasmosis diseminada aguda asociada a SIDA pero hay enfermedad difusa en el 50% de los casos.



**FIG. 3.7** Radiografía de tórax, en un paciente con histoplasmosis diseminada aguda.<sup>22</sup>

Los infiltrados difusos suelen ser intersticiales o reticulares con muchos nódulos pequeños (1-3 mm) que sugieren enfermedad miliar. Se observan opacidades focales del espacio aéreo en alrededor del 10% de los casos. Al contrario de la que afecta al lactante, la formación de cavidades es rara y la adenopatía mediastínica es infrecuente.

Si no se le trata, la histoplasmosis diseminada con SIDA es mortal, habitualmente en pocas semanas. Alrededor del 10 % de los casos se presentan con un síndrome hiperagudo que asemeja al shock séptico. En estos pacientes, la muerte es rápida a pesar del tratamiento antimicótico y el de sostén intensivo.

Las características cardinales son CID, SDRA, leucopenia, encefalopatía e insuficiencia multiorgánica. La CID parece ser precipitada por un fungemia masiva, aunque los mecanismos siguen siendo oscuros.<sup>2</sup>

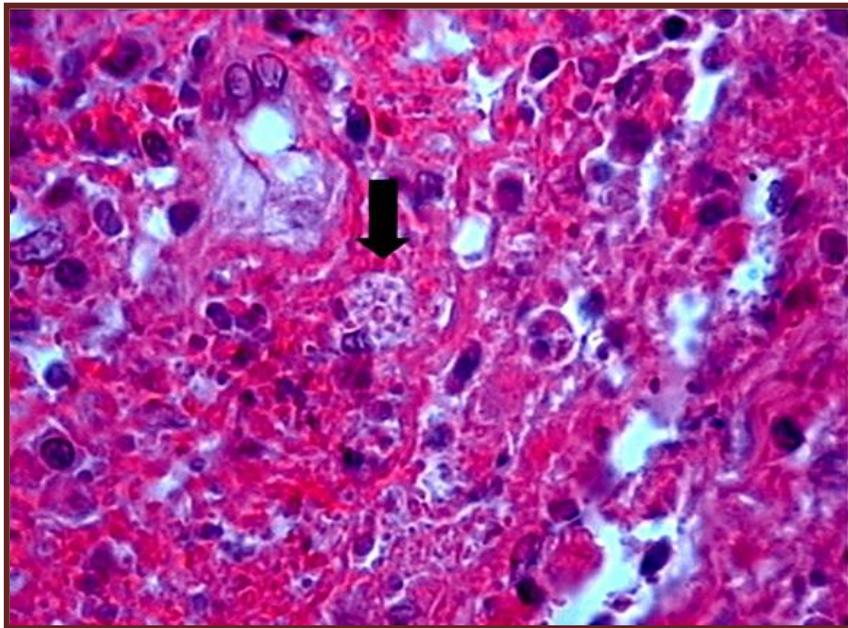
### **3.5 Histopatología**

El cuadro histológico de las lesiones depende de lo reciente de la infección y de la gravedad de la enfermedad.

En la histoplasmosis diseminada aguda, rápidamente mortal, solo se observan numerosas células con levadura dentro de los histiocitos. Los neutrófilos, las células plasmáticas y los linfocitos, no son tan abundantes y no contienen células de levadura. Las células de levadura, en gemación, están dentro de los histiocitos, son de tamaño uniforme (alrededor de las 3 um) y son visibles en frotis teñidos con el método de Gram, Giemsa, Wright, o H y E. La morfología interna se ve mejor con colorante de Giemsa. Las células de levadura de *H. capsulatum* se colorean con cualquiera de las tinciones especiales para hongos, mientras que las de leishmaniasis no. En estos casos, también puede descartarse toxoplasmosis.

Ya que este es de menor tamaño, no se encuentra dentro de histiocitos y no toma la coloración especial para hongos. *Torulopsis glabrata* también puede ser intracelular y más o menos del mismo tamaño y morfología que las células de Histoplasma. Solo el cultivo, o el empleo de la técnica de inmunofluorescencia en cortes de tejidos, los puede diferenciar.

En formas menos fulminantes de histoplasmosis diseminada, se forman granulomas epitelioides que contienen células plasmáticas, linfocitos, macrófagos, neutrófilos y células gigantes.



**FIG. 3.8** Corte histológico donde se muestra a una célula gigante con células levaduriformes y *H. capsulatum* en su interior.<sup>58</sup>

Los microorganismos se observan en cualquiera de las células fagocíticas, pero en número menor que en la forma aguda. La gemación resulta menor y la uniformidad en el tamaño y las características tintoriales son la base para el diagnóstico de presunción.

La coloración de elección para estos casos es la plata-metenamina.<sup>79</sup>

### 3.6 Diagnóstico

Lo más importante para establecer un diagnóstico correcto es tener la sospecha de esta enfermedad. En pacientes gravemente enfermos, con entidades de inmunosupresión; diagnosticadas previamente, que presenten síndrome infeccioso, afección de vías respiratorias altas y/o bajas y síndrome infiltrativo caracterizado por afección hematológica (anemia, leucopenia, trombocitopenia o combinaciones de éstas), así como hepatoesplenomegalia, y úlceras en piel y mucosas, que sean procedentes de alguna zona endémica con características geográficas que favorezcan la presencia de *H. capsulatum*.<sup>75</sup>

Algunos métodos auxiliares de diagnóstico son: el examen directo; aunque es poco útil, debido a que las levaduras de *H. capsulatum* son muy pequeñas e intracelulares, y regularmente pasan inadvertidas.

**Las tinciones:** Son técnicas rápidas y más efectivas que el examen directo, se pueden realizar a partir del esputo, secreciones o de fragmentos de biopsia. Las muestras se dividen en dos partes para su observación y cultivo.

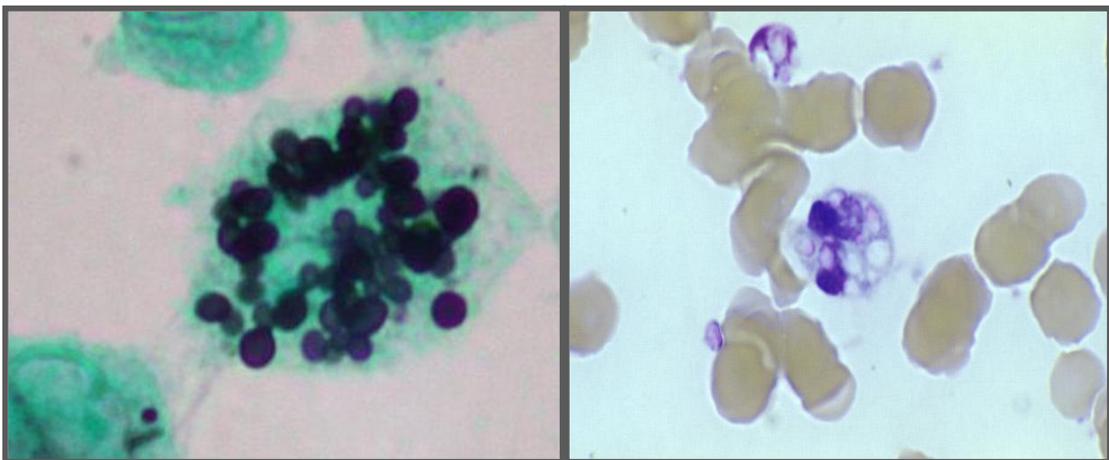


FIG. 3.9 Tinción de Giemsa.<sup>23</sup>

FIG. 4.0 Tinción de Grocott.<sup>28</sup>

Se realizan improntas o frotis que se tiñen de preferencia con PAS, Giemsa, Grocott, Gomori o Gridley. Al microscopio se observan estructuras levaduriformes, generalmente dentro de PMN, que miden entre 1 y 2  $\mu\text{m}$  de diámetro, con un halo refringente que simula una cápsula.

**Los cultivos:** Se realizan de material recolectado, como esputo, aspirado bronquial, exudados, etc. se siembra en medios de Sabouraud y micosel agar. Se incuba a  $28^{\circ}\text{C}$ , y en un tiempo promedio de 1 a 2 semanas se pueden obtener dos tipos de colonias: A y B.



FIG. 4.1 Colonia tipo A.<sup>34</sup>



FIG. 4.2 Colonia tipo B.<sup>34</sup>

La primera corresponde a una cepa blanca y la segunda a una café-pardo, ambas tienen un aspecto veloso, limitado y seco.

La micromorfología de las dos varía un poco; sin embargo, coinciden en presentar sus típicas conidias espiculadas, de doble membrana, similares a “rondanas de reloj” o “corcholatas abiertas”. Al sembrar el material patológico en medios ricos como gelosa sangre, extracto de levadura o BHI, e incubarlos a  $37^{\circ}\text{C}$ , se generan colonias levaduriforme, pequeñas, blancoamarillentas, ilimitadas y bastante similares a las de *S. epidermidis*.



FIG. 4.3 Cultivo de *H. capsulatum* en Agar -Sangre a 37 °C.<sup>34</sup>

Para corroborar la etiología, simplemente de probarse el dimorfismo, resembrando estas colonias en los medios y condiciones anteriormente citados.

**Las biopsias:** Son útiles para los casos mucocutáneos (boca, laringe, genitales) y ganglionares. La imagen histológica que se observa en un inicio, es la de una reacción inflamatoria con numerosos PMN y macrófagos, que contienen una gran cantidad de levaduras intracelulares de *H. capsulatum*; posteriormente se pueden presentar granulomas de células epitelioides y gigantes, con zonas de necrosis. Esta imagen también se puede encontrar en otras localizaciones como pulmón, bazo e intestino. Se recomienda utilizar tinciones Giemsa, PAS o Grocott.

**Pruebas inmunológicas:** Se han extraído dos tipos de antígenos, ambos están compuestos por estructuras polisacáridicas, y se obtienen, uno de la fase micelial del hongo (M) y otro del levaduriforme (L); ambos se utilizan de manera rutinaria, siendo ligeramente superior el antígeno L.<sup>3</sup>

Con una sensibilidad de hasta el 97% en la orina y un poco menor en la sangre se recomienda la determinación rápida del antígeno polisacárido de *H. capsulatum* como método de diagnóstico y como seguimiento de la respuesta al tratamiento. Un tratamiento antifúngico que podría ser más rápido y con mayores posibilidades de éxito terapéutico. Aunque éste método no está disponible en México.<sup>75</sup>

**IDR a la histoplasmina:** Únicamente tiene valor de primocontacto y nos demuestra hipersensibilidad retardada. Se aplica intradérmicamente una décima del antígeno (dilución 1:100) y se lee a las 48 horas, siendo positiva cuando hay más de 5mm de induración y eritema.<sup>3</sup>

Esta prueba puede ser positiva de 4 a 8 semanas después de la infección, y ocasionalmente se obtiene un resultado negativo durante la enfermedad activa.<sup>52</sup>



FIG. 4.4 Prueba cutánea con Ag de micelios o histoplasmina.<sup>28</sup>

**Serología:** Se puede practicar cualquiera de las técnicas para valoración de precipitinas y aglutininas, su positividad de acuerdo a la evolución del padecimiento es similar a la de la coccidioidomicosis.

Las dos pruebas más empleadas son la inmunodifusión en gel, que da buenos resultados, además de que es una técnica sencilla, rápida y de bajo costo. La segunda prueba es la fijación de complemento, que nos indica tanto el valor diagnóstico, como el pronóstico.<sup>3,37</sup>



FIG. 4.5 Kit para examen para la identificación de *H. capsulatum* por inmunodifusión.<sup>34</sup>

**Rayos X y tomografías:** Son útiles e indispensables en los casos pulmonares, meníngeos y óseos.



FIG. 4.6 Radiografía de tórax, como auxiliar diagnóstico.<sup>23</sup>

**Necropsia:** Muchos casos de histoplasmosis diseminada son diagnosticados *post mortem*; en las autopsias se observan aumento de volumen del bazo e hígado donde se ven focos necróticos, granulomas tuberculoides, y el parásito diseminado en todo tipo de células del reticuloendotelio; se puede ver también endocarditis y numerosas úlceras a nivel de intestinos, boca y laringe.<sup>3</sup>

### 3.6.1 Diagnóstico diferencial

En todas las etapas de su patogénesis la histoplasmosis imita la tuberculosis.<sup>21</sup> La diferenciación de estas enfermedades siempre es difícil. Solo mediante el cultivo y pruebas serológicas adecuadas se logra el diagnóstico correcto. La histoplasmosis puede coexistir con varias enfermedades granulomatosas pulmonares, sarcoidosis, actinomicosis y otras infecciones micóticas.<sup>37</sup> La histoplasmosis diseminada aguda, con sus acompañantes, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, anemia y leucopenia se asemeja a la etapa aguda de la leishmaniasis visceral así como a otras enfermedades linfomatosas.<sup>2</sup>

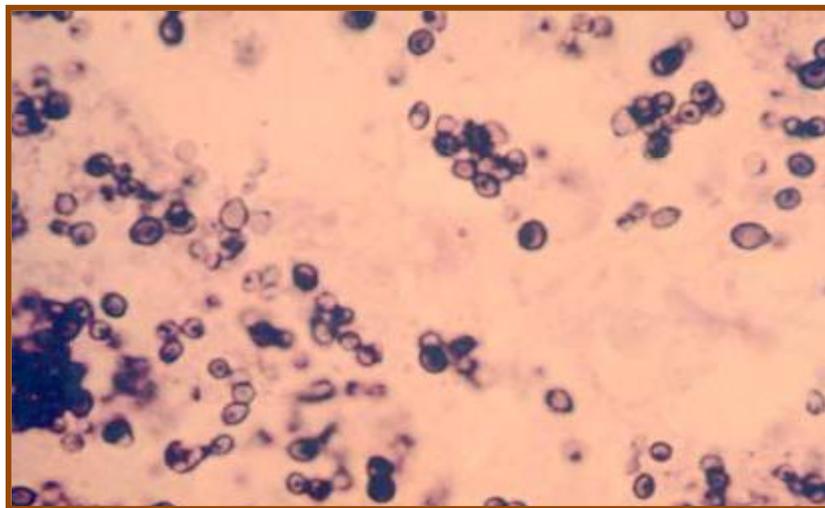


FIG. 4.7 La distinción con leishmaniasis se realiza utilizando la técnica histoquímica de plata – metamina.<sup>35</sup>

En la mayor parte de las formas de histoplasmosis, los frotis de sangre espesa o del material obtenido por punción esternal, revelan el microorganismo con más facilidad que el cultivo o el examen directo de esputo. Los frotis de sangre se pueden hacer con muestras de la capa leucocitaria de sangre citratada centrifugada o del fondo del tubo, en donde se encuentran sedimentadas células demasiado infestadas.

Otras enfermedades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial de la histoplasmosis son: mononucleosis infecciosa, brucelosis, paludismo y enfermedad de Gaucher.<sup>3</sup>

La existencia de lesiones cutáneas puede sugerir neoplasias, esporotricosis, sífilis, toxoplasmosis, celulitis bacteriana, tuberculosis u otra enfermedad micótica generalizada.<sup>22</sup>

### **3.7 Tratamiento**

#### **Histoplasmosis diseminada crónica y subaguda**

La anfotericina B es muy eficaz en los pacientes con las formas aguda y crónica de la histoplasmosis diseminada; las tasas de curación se acercan al 90% en ausencia de endocarditis o infección del SNC. En los adultos que pesan 60 kg ó menos debe administrarse una dosis total de 35 mg/kg o un total de como mínimo 2 g. Las recaídas van del 5 al 15 % después de una serie completa de anfotericina B y por lo tanto; deben conducir a la búsqueda de inmunosupresión subyacente, infección endovascular, compromiso de las glándulas suprarrenales o meningitis.

El ketoconazol es un fármaco aceptable para usar en pacientes con histoplasmosis diseminada crónica y subaguda que no presentan otro tipo de inmunosupresión. Debe emplearse una dosis de 400 mg al día durante 6 a 12 meses.



FIG. 4.8 Presentación comercial de ketoconazol.<sup>32</sup>

La experiencia con itraconazol para el tratamiento de estos casos sigue siendo muy limitada. La dosis diaria es de 200 a 400 mg por vía oral administrada entre comidas. El tratamiento entre 6 y 12 meses debe bastar en la mayoría de los casos. Es esencial realizar un monitoreo estricto para documentar la respuesta clínica y la normalización de los hallazgos de laboratorio cuando se trata a un paciente con cualquiera de los azoles. El seguimiento es importante porque no se han establecido las tasas de recaída en el largo plazo después del tratamiento con cualquiera de estos fármacos. Los pacientes que presentan enfermedad grave, que no responden con azoles o que sufren una recaída deben ser tratados con anfotericina B.<sup>2,40</sup>

Los antimicóticos triazólicos e imidazólicos interfieren en la síntesis del ergosterol. Estos fármacos bloquean la 14  $\alpha$ -demetilación dependiente del citocromo P-450 del lanosterol, que es un precursor del ergosterol en los hongos y del colesterol en las células de los mamíferos. Sin embargo, las citocromo P-450 micóticas son aproximadamente 100 a 1000 veces más sensibles a los azoles que los sistemas de los mamíferos.<sup>40</sup>

## **Histoplasmosis diseminada aguda**

Los pacientes con histoplasmosis diseminada aguda deben ser tratados de urgencia con anfotericina B, un agente que actúa rápidamente, que a menudo desciende la fiebre dentro de las 72 horas y que mejora el aspecto clínico después de algunos días. La práctica habitual consiste en administrar una sola dosis de prueba de 1 mg de anfotericina B, el primer día puede provocar una demora considerable y no se aconseja. Debe administrarse 25 a 30 mg intravenoso de inmediato en un periodo de 3 a 6 horas seguidos por dosis diarias de 0.7 a 1 mg/kg hasta un total de 35 mg/kg o 2.5 g.<sup>2,37,61</sup>

Una vez que el estado del paciente se ha estabilizado, es permisible el tratamiento en días alternos con 1 mg/kg con dos controles semanales de los niveles de creatinemia y potasemia para el monitoreo de la toxicidad.

Cuando la histoplasmosis diseminada aguda se complica con SDRA, disfunción multiorgánica y CID, el tratamiento de terapia intensiva y de sostén agresivo combinado con tratamiento con anfotericina B a veces tiene éxito.

Al menos el 50% de los pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada aguda sufrirán una recaída con enfermedad diseminada a pesar de una serie completa de tratamiento con anfotericina B. Por lo tanto a menos que un paciente con SIDA se mantenga enfermo sin otra causa identificable, puede administrarse una serie más breve de anfotericina B hasta una dosis total de 20 a 25 mg/kg seguida por un tratamiento de mantenimiento de por vida para disminuir la posibilidad de recaída. La administración ambulatoria de 50 mg de anfotericina B una vez por semana mantendrá las tasas de recaída entre 10 y 20 % en el largo plazo. Como alternativa puede administrarse itraconazol de 200 mg por vía oral dos veces al día.<sup>2,3,37</sup>

El mecanismo de acción de la Anfotericina B involucra la formación de complejos con el ergosterol en la membrana celular micótica. Donde se une

firmemente, y la altera a causa de la formación de poros, de éste modo las macromoléculas y los iones se escapan produciendo un daño irreversible.<sup>40</sup>

La anfotericina B, presenta muchos efectos colaterales en especial toxicidad renal, tromboflebitis, hipopotasemia, anemia, fiebre, cefalea, náuseas, anorexia entre otras.

El empaquetamiento de anfotericina B en liposomas le confiere mayor eficacia y menor toxicidad.<sup>73</sup>

### **3.8 Complicaciones**

En un 10 a 20 % de los casos, la evolución del padecimiento puede complicarse por la afectación del sistema nervioso central; en la forma de meningitis, lesión cerebral focal o encefalitis difusa.

En el mismo porcentaje de los pacientes con histoplasmosis en los enfermos con SIDA se presenta como un choque séptico, con fiebre, coagulopatía intravascular diseminada y falla orgánica múltiple.<sup>80</sup>

### **3.9 Pronóstico y prevención**

#### **Pronóstico**

La histoplasmosis diseminada, al igual que algunas formas localizadas, así como la neumopatía crónica cavitada tienen el pronóstico mas grave. En la histoplasmosis diseminada, el índice de mortalidad es elevada, hasta el 85%, esto dependiendo de lo oportuno del tratamiento, así como del padecimiento o trastorno inmunitario de base.

Puede haber secuelas definitivas, de acuerdo con la localización y la gravedad de las lesiones.<sup>21</sup>

## Prevención

Hay que evitar la penetración en cuevas o grutas habitadas por murciélagos. O en su defecto prevenir la aspiración de altas dosis de inóculo de las colonias de *Histoplasma capsulatum*. Ya que es posible identificar visualmente las colonias de Histoplasma, pues el hongo se manifiesta en capas de color blanquecino, parecidas al algodón, que corresponden a crecimientos hifales.<sup>56,57</sup>

En México; se carece de mecanismos de protección para evitar la aspiración del hongo. Se ha considerado el uso de mascarillas, pero no todas garantizan protección frente a organismos tan pequeños. Sólo se puede estar completamente aislado, utilizando un equipo de respiración autónomo SCBA (*Self Contained Breiting Autonomt*) con uso a presión positiva. Pero el hongo también se puede impregnar a la ropa, equipo, cabello y piel, así que al quitarse el equipo ya en el exterior de la cueva se puede inspirar el hongo.<sup>50</sup>

También se debe evitar la remoción de tierra en sitios contaminados con heces de aves y no llevar a cabo el trabajo de laboratorio con cultivos de fase micélica sin una protección respiratoria adecuada.

Se debe evitar la exploración de cavernas en donde supongamos la presencia del hongo en aquellas personas que reciben tratamientos con corticoesteroides o antiblásticos. En zonas endémicas se debe realizar la prueba cutánea de la histoplasmina IDR para saber si se está infectado por el hongo.

Para descontaminar el suelo se emplean aerosoles de formol al 3%.<sup>56</sup>

El desarrollo de una vacuna eficaz contra la histoplasmosis debe representar una prioridad.<sup>2</sup>

No se sabe si la administración profiláctica crónica de un azol puede prevenir el desarrollo de histoplasmosis diseminada en la población infectada por el VIH.<sup>3</sup>

## **CAPÍTULO IV. HISTOPLASMOSIS EN CAVIDAD BUCAL**

### **4.1 Características de las micosis bucales**

La cavidad bucal es una de las localizaciones más frecuentes de las infecciones por hongos en el ser humano. La aparición de infecciones micóticas en la boca puede ser el resultado de:

- A) Una proliferación desequilibrada de microorganismos comensales en la boca, como es el caso de la candidiasis,
- B) Una inoculación directa de agentes patógenos, como ocurre en la esporotricosis,
- C) Una diseminación hemática de hongos que entraron en el organismo por inhalación y que luego de infectar los pulmones alcanzan a través de la sangre la cavidad oral, dando lugar a diferentes alteraciones que se manifiestan en la mucosa oral y/o en los huesos maxilares. Como es el caso de la histoplasmosis diseminada.

El desarrollo en la cavidad oral de una infección por hongos que originalmente penetró e infectó a órganos distantes, probablemente está relacionada con las condiciones de temperatura, humedad, pH, microtraumatismo y otras características inherentes a esta zona anatómica.

En las micosis bucales se debe tener en cuenta que en la mayor parte de los casos se van a precisar uno o varios factores facilitadores para producirse la enfermedad.

El diagnóstico de certeza de la infección debe ser clínico, microbiológico y de ser posible histopatológico. Además la terapéutica debe ir encaminada a controlar o eliminar los factores facilitadores, eliminar físicamente si es posible el foco infeccioso y administrar el antimicótico más adecuado.

En ocasiones las lesiones bucales son las causas precipitantes para solicitar el tratamiento. Pero casi siempre son secundarias y su origen se debe más a

la diseminación hematológica que a la contaminación directa del esputo como ocurre en este caso en la forma diseminada de la histoplasmosis.<sup>10</sup>

## **4.2 Manifestaciones en cavidad bucal**

La histoplasmosis diseminada puede llegar a afectar a casi todas las estructuras anatómicas de la cavidad bucal. Las lesiones más comunes son las pápulas (sobre todo en pacientes con histoplasmosis diseminada aguda infectados con VIH) y las encontramos normalmente en la piel; es por eso que en la boca se localizan en los labios y la región peribucal; y las úlceras.

Las úlceras se observan con frecuencia en pacientes con histoplasmosis diseminada crónica, así como en la variedad subaguda y las observamos en la lengua, mucosa de piso de boca y carrillos, en el paladar duro y blando, encías y labios.

En algunos casos de histoplasmosis diseminada encontramos edema en el labio superior e inferior. Y en algunos pacientes se manifiesta Infiltración y congestión del paladar duro, el paladar blando además de los pilares anteriores de la orofaringe.<sup>58</sup>

Puede haber adenopatías submaxilares, fístulas en la región del cuello y ganglios locales aumentados de volumen. Muchos de los pacientes con histoplasmosis presentan halitosis.<sup>13</sup>

Al igual que las lesiones de la boca, es frecuente la participación laríngea; con manifestaciones de ronquera y en algunos casos se acompaña de adenitis cervical crónica.<sup>52</sup>

En ocasiones los pacientes pueden padecer simultáneamente tuberculosis e histoplasmosis. En estos casos, las úlceras orales van acompañadas de una marcada sialorrea con las consiguientes dificultades para la alimentación.

#### 4.2.1 Características clínicas

Las lesiones bucales de la histoplasmosis aparecen principalmente en la encía, la lengua, el paladar y la mucosa de la mejilla; aunque puede involucrar estructuras circundantes.

Las lesiones son granulomatosas y tienen inicialmente el aspecto de un nódulo y más tarde de una úlcera crónica con bordes elevados y arrollados, así como induración del tejido circundante. El aspecto clínico se parece mucho a la tuberculosis o un proceso maligno.

La lesión más común es la úlcera inflamatoria, que presenta bordes indurados normalmente se observan en la lengua. Otras lesiones ulcerosas de bordes y superficie irregulares contienen exudado sanguinolento, aparecen en parte media de la amígdala palatina y son sumamente dolorosas a la palpación.

Casi la mitad de los pacientes con histoplasmosis diseminada presentan este tipo de lesiones que llegan a ser muy dolorosas. En dolor puede llegar a ser tan intenso que impide que el paciente se pueda alimentar de manera normal.

Otras lesiones son de carácter nodular o granulomatoso; aparecen en: mucosa de piso de boca, en el paladar duro y blando, encías, labios y en la zona periapical de los dientes.<sup>52</sup>

En lengua es común observar macroglosia y también se aprecia dificultad para realizar los movimientos funcionales normales de éste órgano. En ocasiones coinciden con una ulceración medial, que presenta nódulos, y pequeñas lesiones necrobióticas blancas, o lesiones superficiales en la cara dorsal, ventral y bordes de la lengua; el aspecto es en socabado.<sup>58</sup>

Otro tipo de lesiones linguales; son las denominadas de tipo “extensivo” frecuentemente están cubiertas por un exudado pardo o rosado- pardo.

Manifestaciones clínicas en boca de pacientes con histoplasmosis diseminada asociada a VIH.



FIG. 4.9 Lesiones papulosas.<sup>45</sup>

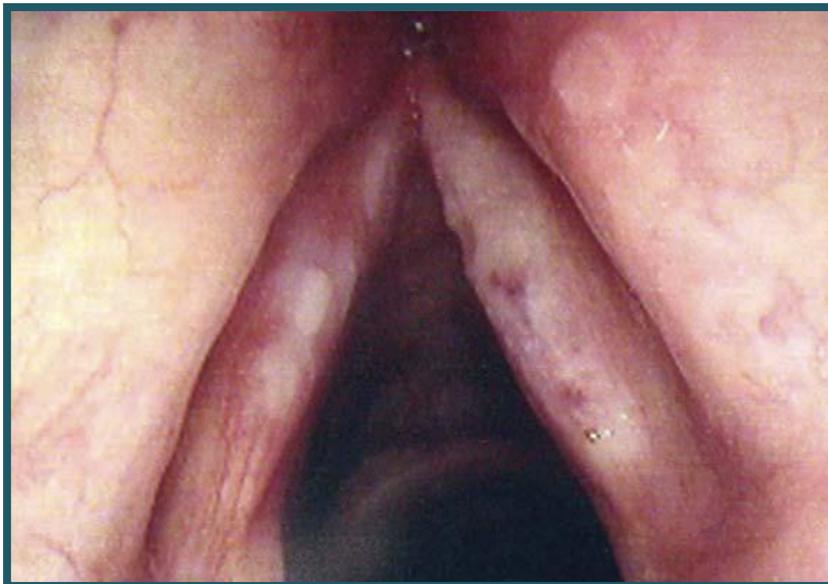


FIG. 5.0 Lesiones con fibrosis en toda la mucosa bucal.<sup>23</sup>

En el paladar las lesiones también suelen ser al principio, dolorosas y se extienden desde el paladar duro, abarcan el paladar blando y en ocasiones llegan a los pilares de la amígdala palatina y úvula.<sup>52</sup>



**FIG. 5.1 Histoplasmosis en paladar.<sup>46</sup>**



**FIG. 5.2 Histoplasmosis en cuerdas bucales.<sup>46</sup>**

En los labios y la región peribucal podemos encontrar lesiones del tipo papuloso, pues son más frecuentes en tejidos cutáneos. Las pápulas las podemos observar de formas variables como son pápulas aisladas, lesiones pápulo-costra, pápulo-erosiva o pápulas con sus diferentes combinaciones.<sup>7</sup> En casos graves en la histoplasmosis diseminada se presenta una úlcera cutánea de aproximadamente 3 a 4 cm localizada en la región peribucal.<sup>39</sup>



**FIG. 5.3 Edema y úlceras en labio.<sup>23</sup>**

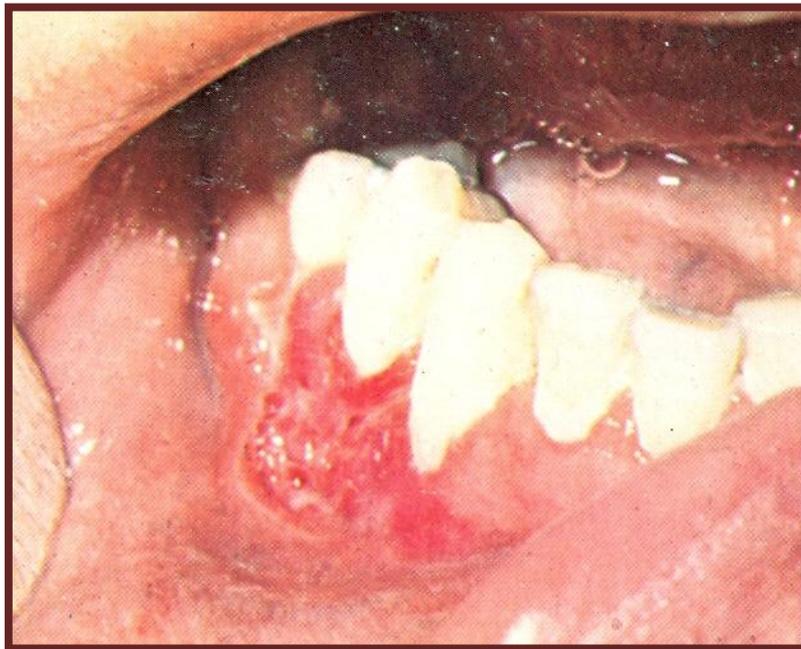


**FIG. 5.4 Úlcera granulomatosa en labio superior.<sup>23</sup>**

En la encía se manifiesta como lesiones que dan el aspecto de un proceso granulomatoso difuso con pérdida de hueso alveolar subyacente y movilidad de los dientes.<sup>66</sup>



**FIG. 5.5 Lesión en hueso alveolar.<sup>23</sup>**



**FIG. 5.6 Histoplasmosis gingival.<sup>59</sup>**

En el piso de boca en ocasiones se manifiesta un tipo de lesión causado por *H. capsulatum*, que consiste en un aumento de volumen, duro a la palpación y no muy bien delimitada, se puede extender a la parte ventral de la lengua y otras estructuras cercanas.

La curación de las úlceras y otras lesiones de la boca van acompañadas de una extensa fibrosis y dependiendo de la severidad y extensión del compromiso de los tejidos, se presentara dificultad para alimentarse y realizar los movimientos funcionales propios de la boca.<sup>10</sup>

#### 4.2.2 Características histopatológicas

Las lesiones bucales juegan un papel importante en el diagnóstico de la enfermedad ya que es un sitio óptimo para tomar muestras de tejido para el examen histopatológico con frecuencia se realiza la biopsia de la lengua o el paladar.<sup>57</sup>

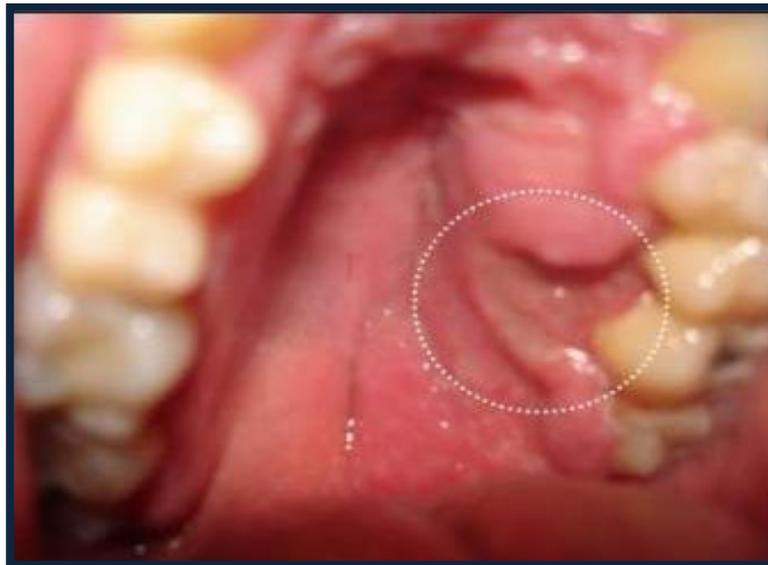


FIG. 5.7 Sitio adecuado para realizar biopsia.<sup>23</sup>

Histopatológicamente la histoplasmosis es una infección granulomatosa caracterizada por la formación de múltiples granulomas pequeños, a menudo apenas visibles, constituidos por histiocitos, muchos de los cuales contienen cantidades variables de microorganismos.

Los granulomas suelen estar velados por un fondo generalizado de histiocitos, linfocitos y células plasmáticas. Puede haber células gigantes multinucleadas dispersas. El microorganismo suele estar presente en su forma de espora, mide de 2 a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro y se localiza dentro de los histiocitos y células multinucleadas, entremezclado con las demás células inflamatorias.<sup>66</sup>

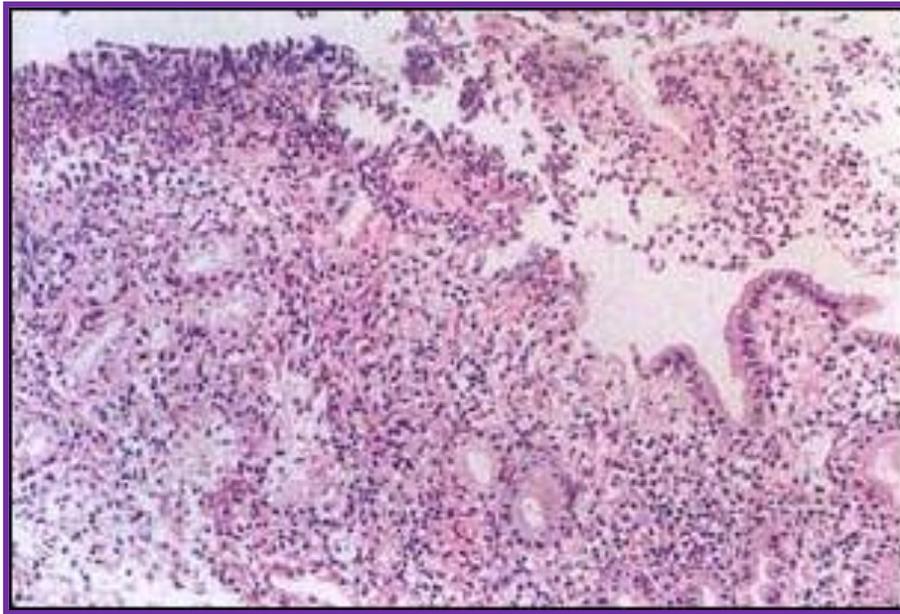
En las tinciones tisulares con H y E de rutina, las esporas sólo pueden verse cuando alcanzan un gran número. Sin embargo, son más fácilmente visibles con PAS y tinciones con plata metanamina, que tiñe selectivamente las esporas pequeñas.

Utilizando las coloraciones de PAS, Grocott o Giemsa, es posible identificar al histoplasma dentro de las células epitelioides, en los macrófagos o en el intersticio.

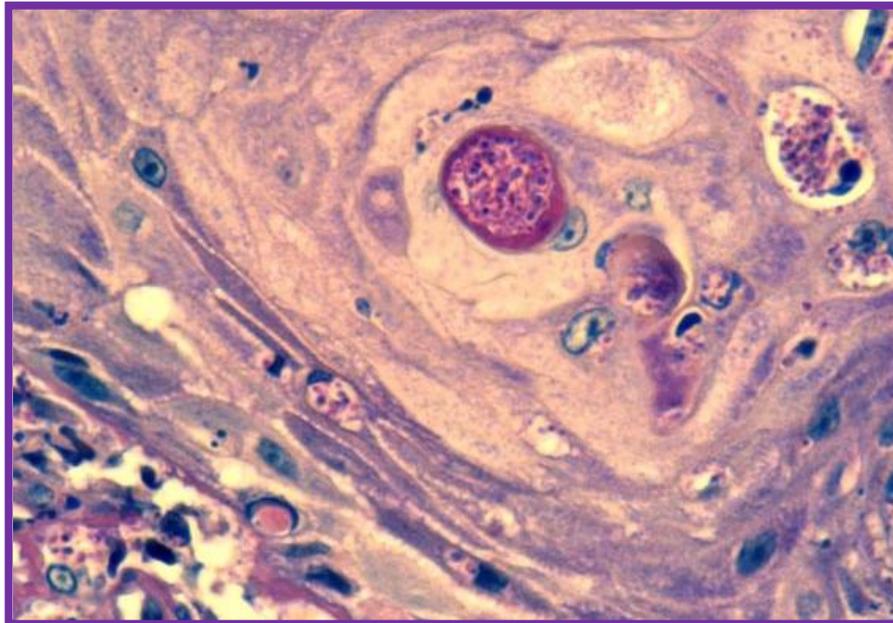
El hongo se observa como una estructura redonda circunscrita por un halo claro. Debido a que el Histoplasma y el bacilo tuberculoso pueden estar simultáneamente presentes en úlceras orales, es indispensable que los cortes histológicos que muestren el cuadro descrito, deban ser coloreados también para identificar *Mycobacterium tuberculosis*.

Debido a que la histoplasmosis es una micosis sistémica, el diagnóstico de las lesiones de la mucosa oral debe conducir a establecer el compromiso pulmonar y el de otros órganos, a fin de determinar la extensión de la infección antes de la administración de los agentes terapéuticos.<sup>9</sup>

Las lesiones ulceradas en la boca deben distinguirse de las lesiones neoplásicas, sifilíticas, tuberculosas, de la toxoplasmosis, de la leishmaniasis y otras micosis profundas.<sup>13</sup>



**FIG. 5.8** Biopsia que muestra epitelio erosionado, cubierto por material fibrinoleucocitario e infiltrado linfohistiocitario, con tendencia granulomatosa.<sup>24</sup>



**FIG. 5.9** Acercamiento de lesiones en piel que muestra la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas en células epiteliales, macrófagos y libres. HE X20.<sup>24</sup>

### 4.3 Manejo odontológico

El paciente con histoplasmosis diseminada en etapas tardías se encuentra hospitalizado debido a la gran cantidad de síntomas que presenta en muchos órganos, sin embargo en etapas tempranas. Pueden presentarse a consulta odontológica debido a la sintomatología que representa tener lesiones en los tejidos bucales. La presencia de lesiones orales casi siempre constituye signo de enfermedad sistémica.

El cirujano dentista, en la atención de un paciente con histoplasmosis diseminada debe tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Que la histoplasmosis diseminada es una micosis profunda, por lo tanto la terapéutica debe ir encaminada a eliminar la infección de una forma sistémica con el antimicótico de elección.
2. Tomar en cuenta los riesgos odontológicos que representa tratar estos pacientes debido a que la forma diseminada de la histoplasmosis casi siempre tiene un padecimiento inmunitario base.
3. No pasar inadvertidas las barreras de protección, pues hasta un 44% de pacientes con VIH presentan la enfermedad, además el SIDA suele acompañarse de otros padecimientos contagiosos.

Se debe tener especial cuidado de no administrar agentes terapéuticos locales con características bactericidas pues esto provocará la diseminación de las lesiones en toda la boca, tomando en cuenta que la infección es de origen micótico.

La curación de las úlceras de la boca provocará una extensa fibrosis y dependiendo de la severidad y extensión de las lesiones, se presenta dificultad para comer y realizar algunos movimientos funcionales. Estas secuelas se tratan mediante procedimientos quirúrgicos, que incluyen la eliminación de bridas cicatrizales y la colocación de injertos cutáneos para permitir la apertura normal de la boca.<sup>10</sup>

## CONCLUSIONES

La histoplasmosis diseminada es la forma agresiva de la enfermedad y afecta principalmente a lactantes y niños pequeños, ancianos, pacientes con terapia o enfermedad inmunosupresora, y rara vez se presenta en adultos normales, el pronóstico es poco favorable, ya que entre un 80 a 85 % de los pacientes con la enfermedad mueren a menudo en unas cuantas semanas, dependiendo de lo oportuno del tratamiento y del padecimiento inmunitario de base.

En la cavidad bucal, la histoplasmosis diseminada presenta manifestaciones diversas dependiendo del grado de severidad las más comunes son lesiones ulcerosas granulomatosas que pueden encontrarse de forma aislada en la mucosa bucal o afectar varias zonas de la boca, semejan a la tuberculosis o un proceso maligno y en la cicatrización se observa una extensa fibrosis con las consiguientes dificultades para alimentarse y realizar los movimientos funcionales propios de la boca.

Para establecer el diagnóstico oportunamente se debe sospechar de la enfermedad; en pacientes gravemente enfermos, con entidades de inmunosupresión diagnosticadas previamente, con un cuadro clínico similar al de la histoplasmosis, que sean procedentes de una zona endémica con presencia de *H. capsulatum*. Se debe realizar el estudio histopatológico y comprobar el dimorfismo sembrando el hongo en los dos medios de cultivo específicos para su crecimiento.

Conocer el cuadro clínico es de suma importancia para el cirujano dentista, pues su participación está dada desde diferentes perspectivas la primera es que puede contribuir al diagnóstico de la enfermedad, observando las lesiones en boca y realizando una correcta anamnesis, la biopsia puede revelar la presencia del hongo. En un paciente diagnosticado con la enfermedad, el odontólogo puede contribuir a realizar un tratamiento paliativo

y en ocasiones quirúrgico para mantener las funciones normales de la boca. Tomando en cuenta el compromiso pulmonar y de otros órganos, el tratamiento se efectúa de manera sistémica.

En México la histoplasmosis es un problema de salud pública, pues se carece de medidas preventivas para evitar contraer la infección. No solo actividades como la espeleología y el ecoturismo son propicias para infectarse con el hongo. Sitios como edificios abandonados, fábricas y escuelas suelen estar habitadas con especies de murciélagos afectando directamente a la población general. Además los casos son en su mayoría mal diagnosticados, pues tampoco se cuenta con un equipo para detectar el antígeno específico en sangre u orina; que tiene hasta un 97 % de especificidad.

La prevención consiste en evitar la exploración de cuevas o grutas habitadas por murciélagos y otros sitios que favorezcan el crecimiento del hongo. O en su defecto utilizar equipo adecuado. Las personas que reciben terapia inmunosupresora deben evitar concurrir a estos lugares. No llevar a cabo el trabajo de laboratorio con cultivos de fase micélica sin una protección respiratoria adecuada.

El desarrollo de una vacuna eficaz contra *H. capsulatum* debe ser una prioridad hoy en día.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adderson E. ***Histoplasmosis. The pediatric Infectious Disease.*** 2006; Vol. 25 (1) Pp. 73-74.
2. Bennet J, Dolin R, Mandell J. ***Enfermedades infecciosas principios y práctica.*** 4ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1997. Pp. 2627-2641.
3. Bonifaz A. ***Micología médica básica.*** 2ª ed. México: Editorial Méndez. 2002. Pp. 257-273.
4. Canteros C, Lachini R, Rivas M, Vaccano O, Madariaga J, Galarza R, Snaiderman L, Martínez M, Paladino M, Cicuttin G, Varela E, Alcoba E, Zuiani F, Sahaza J, Taylor M, Davel G. ***Primer aislamiento a Histoplasma capsulatum de murciélago urbano Eumops bonariensis.*** Rev. Arg. Microbiol. 2005. Vol. 32 No. 1.
5. Cardona V, Aguilar E. ***Histoplasmosis en Honduras.*** Rev. Med. Hondur. 1970. Vol. 38. Pp. 109-125.
6. Castañón R, Hernández F, López R, Méndez L. ***Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio.*** 3ª ed. México. Editorial Trillas. 2006. Pp. 83-87.
7. Couppié P, Clyti E, Nacher M, Aznar C, Sainte-Marie D, Carme B, Pradinaud R. ***Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative***

- study of 21 cases French Guiana.** *International Journal of Dermatology*; 2002. 41: 571-576.
8. CrommentuynKM, Mulder JW, Sparidans RW, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. ***Drug-Drug Interaction between Itraconazole and the Anteretroviral Drug Lopinavir/Ritonavir in an HIV-1- Infected Patient with Disseminated Histoplasmosis.*** *CID*; 2004. 38:e73-5.
  9. Cunha V, Zampese M, Aquino V, Cestari T, Goldanit L. ***Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: particular aspects in a Latin-American population.*** *Journal compilation* 2007; 32: 250-255.
  10. Delgado W, Aguirre J. ***Las micosis orales en la era del sida.*** *Rev Iberoam. Micol.* 1997. 14: 14-22.
  11. Dennis, K. Braunwald, E. Hauser, L. Jameson, L. Harrison. ***Principios de Medicina Interna.*** 16<sup>a</sup> ed. México: editorial McGraw-Hill. 2006. Pp. 2094-2097.
  12. Dismues W. ***Treatment of Blastomycosis and Histoplasmosis with Ketoconazole.*** *Annals of internal Medicine*; 1985. 103 (6 pt): 861-872.
  13. Do Valle A, Moreira L, Almeida-Paes R, Moreira J, Pizzini C, De Medeiros M, Zancope-Oliveira R. ***Chronic disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the mouth: case report.*** *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*; 2006. Vol. 48.
  14. Drucker, R. ***Fisiología Médica.*** México: Editorial manual moderno; 2005. Pp. 315-325.

15. Franco N, Bertaux O, Sánchez G, Rondan M, Rodríguez G, Ruso L. ***Oclusión intestinal de yeyuno. Excepcional presentación de la histoplasmosis y debut de HIV.*** Rev. Méd. Urug. Montevideo. Mar. 2007. Vol. 23 No. 1.
16. Fuentes R. Lara S. ***Anatomía Humana.*** México: Editorial Trillas, 1997. Pp. 986-1065.
17. Ganong W. ***Fisiología Médica.*** 20<sup>a</sup> ed. México: editorial Manual moderno; 2006. Pp. 693-733.
18. González N, Torales A. ***Infectología clínica pediátrica.*** 7<sup>a</sup> ed. México: Editorial McGraw-Hill; 2004. Pp. 981-987.
19. Gorling R, Goldman H. ***Patología Oral.*** 2<sup>a</sup> ed. Barcelona, España. Editorial Salvat; 1981. Pp. 811-813.
20. Gurgel R, Roehm P, Hansen M. ***Disseminated Histoplasmosis Presenting as a Unilateral Cranial Nerve VIII Mass: A Case Report.*** American Journal of Otolaryngology; 2006. Vol. 27 (7). Pp. 1014-1016.
21. Gutiérrez G, Kumate J, Muñoz O, Santos J. ***Manual de infectología clínica.*** 16<sup>a</sup> ed. México: Editorial Méndez; 2006. Pp. 631-636.
22. Gutierrez M, Cantón A, Sosa N, Puga E, Talavera L. ***Disseminated Histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: A Review of 104 Cases.*** CID; 2005. 40 Pp. 1199.
23. <http://www.aids-images.com>

24. [http://www. \*\*answers\*\*. com](http://www.answers.com)
25. [http://www. \*\*avaucuria2000\*\*. htm](http://www.avaucuria2000.htm)
26. [http://www. \*\*botanyfungi2000\*\*. html](http://www.botanyfungi2000.html)
27. [http://www. \*\*clinicadam\*\*. html](http://www.clinicadam.html)
28. [http://www. \*\*db\*\*. doyma. es](http://www.db.doyma.es)
29. [http://www. \*\*doctorfungi\*\*. org](http://www.doctorfungi.org)
30. [http:// www. \*\*es. wrs. yahoo\*\*. com](http://www.es.wrs.yahoo.com)
31. [http:// www. \*\*juntadeandalucia. es/salud\*\*. htm](http://www.juntadeandalucia.es/salud.htm)
32. [http://www. \*\*medciclopedia\*\*. com](http://www.medciclopedia.com)
33. [http:// www. \*\*microral. wikispaces\*\*. com](http://www.microral.wikispaces.com)
34. [http:// www. \*\*mycology. adelaide\*\*. html](http://www.mycology.adelaide.html)
35. [http:// www. \*\*svs. sld. cv\*\*. /revistas/mtr/](http://www.svs.sld.cv/revistas/mtr/)
36. [http:// www. \*\*telmeds\*\*. org](http://www.telmeds.org)
37. Imboden J, Parslow T, Stites P, Terr A. **Inmunología básica y clínica**. 10<sup>a</sup> ed. México. Editorial El manual moderno; 2001. Pp. 776-785.

38. Ira S. ***Fisiología Humana***. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2003. Pp. 508-510.
39. Joshi S, Kagal A, Bharadwaj R, Kulkarni, S, Jadhav M. ***Disseminated histoplasmosis***. Indian Journal of Medical Microbiology; 2006. 24 (4): 297-8.
40. Katzung B. ***Farmacología básica y clínica***. 9ª ed. México: Editorial Manual moderno; 2005. Pp. 598-601.
41. Kauffman C. ***Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update***. ***Clinical Microbiology Reviews***, Jan. 2007, Vol. 20, No.1; p. 115-132.
42. Kuberski T, Myers R, Wheat L, Durkin M, Conolly P, Kubak B, Bruckner D, Pegues D. ***Diagnosis of Coccidioidomycosis by Antigen Detection Using Cross-Reaction with a Histoplasma Antigen***. CID 2007; 44:50-54.
43. Kumar , V. Abbas, A. Fausto, N. Robins Y Cotran. ***Patología Estructural y Funcional***. 7ª ed. Madrid: Editorial El Sevier; 2005. Pp. 451-452.
44. Kuri R, Malagón J, Flores J, Flores E, Halabe J. ***Histoplasmosis esplénica manifestada como fiebre de origen desconocido***. Med. Int. Mex. 2005; 21: 490-494.
45. Laochumronvorapong P, DiCostanzo DP, Wu H, Srinivasan K, Abusamieh M, Levy H. ***Disseminated histoplasmosis presenting as pyoderma gangrenosum-like lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome***. International Journal of Dermatology 2001; 40:518-521.

46. Leal M, Di Hipólito O, Paes O, Bonilla H, Ajudarte M. **Oral Histoplasmosis in an HIV – negative Patient.** Rev. Oral Pathol. Sao Paulo Brasil. 2006;101 E
47. Liébana J. **Microbiología oral.** 1ª ed. México D.F. Editorial McGraw-Hill Interamericana; 1997. Pp. 362-375.
48. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. **Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico.** 5ª ed. Madrid España. Editorial Mosby; 2003. Pp.353-354.
49. Mathews C, Van Holde K, Ahern K. **Bioquímica.** 3ª ed. Madrid España. Editorial Pearson Educación; 2003. Pp. 333-343.
50. Montero I. **Histoplasmosis. Histoplasma capsulatum.** National School of Speleology of the Mexican Red Cross. Agosto 1997. Pp. 1-13.
51. Murria P, Jo E, Pfaller M, Tenover F, Yolken R. **Manual of clinical Microbiology.** 6ª ed. Massachusetts. Editorial ASM PRESS; 1995. Pp. 749-764.
52. Nandí E, Newton O, Ávila C. **Reporte de cinco casos pediátricos de histoplasmosis diseminada.** Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. 2006. Vol. 63. No. 1.
53. Negroni R, Helou S, López G, Robles N, Arichavala A, Bianchi M. **Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al sida.** Rev. Iberoam. Micol. 2004. 21: 75-78.

54. Nine C, Paz M, Koch F, Stegmuler B, May A, Catalamo H. ***Histoplasmosis suprarrenal incidental***, Medicina Buenos Aires, Nov/Dic, 2002. Vol. 62 No. 6.
55. Nolte W. ***Microbiología odontológica***. 4ª ed. México. D. F. Editorial Interamericana. 1985. Pp. 578-581.
56. Palmieri O. ***Enfermedades infecciosas***. 1ª ed. Buenos Aires A. Editorial Macchi, 2005. Pp. 597-602.
57. Panizo M, Dolante M, Reviákina M, Maldonado B. ***Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas. Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura***. Rev. Soc. Ven. Microbiol. Jan. 2001. Vol. 21 No. 1.
58. Pérez A, Gala A, Rodríguez M, Capo V, Collazo S, Fernández C. ***Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH/SIDA***. Rev. Cub. Med. Trop. 2007. 59 (2).
59. Pindborg J. ***Atlas de enfermedades de la mucosa oral***. 3ª ed. Barcelona. Editorial Salvat; 1985. Pp. 64-65.
60. Pochini F, Della M, Queiroz W, Ribeiro U, Bittencourt S, Burlamaqui G. ***Histoplasmosis de laringe***. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2007. 73 (6): 857-861.
61. Pumarola A, Rodríguez A, García J. ***Microbiología y parasitología médica***. 2ª ed. Barcelona España. Editorial Masson – Salvat; 1995. Pp. 747-757.

62. Ranganathan K, Hemalatha R. **Oral Lesions in HIV Infection in Developing Countries: an Overview.** Adv. Dent. Res. 2006; 19: 63-68.
63. Reyes M, Arenas L, Pichardo P, Vick R, Torres A, Zacarias R. **Histoplasmosis cutánea y SIDA.** Gac. Méd. Méx. 2003. Vol. 139 No. 3: 270-275.
64. Rodríguez H, Gallo J. **Histoplasmosis diseminada. Reporte de un caso con lesiones cutáneas, bucales y rectosigmoideas.** Dermatología del H.U.C; Venezuela. 1976. Pp. 35-41.
65. Romero R. **Microbiología y Parasitología Humana.** 3<sup>a</sup> ed. México D. F. Editorial Médica Panamericana; 2007. Pp.1179-1184.
66. Saap J, Eversole L, Wysocki G. **Patología oral y maxilofacial contemporánea.** Editorial Harcourt. 2002. Pp. 232-233.
67. Samanarayake L, Cheung L, Samaranayake Y. **Candidiasis and other fungal diseases of the mouth.** Dermatology Therapy; 2002. Vol. 15: 251-269.
68. Sánchez E, Vedia J, Murga C, Meléndez B, Ciges J. **Histoplasmosis laríngea aislada.** ORL-DIPS; 2003. 30 (3): 134-137.
69. Silverman F, Schwaez J. **Histoplasmosis en niños.** Rev. Chilena de Pediatría; 1951. Pp. 225-241.

70. Soto A, Meza J, Garrido D, García J. ***Histoplasmosis gástrica simulando una úlcera gástrica maligna.*** Rev. Gastroenterol. Perú; 2003. Vol. 23 No. 31.
71. Spinello A, Carlo M, Nebuloni M, Parravicini C, Corbellino M, Salvatore M, Galimberti L, Ridolfo A, Wheat L. ***Histoplasmosis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected People in Europe: Report of 4 Cases and Review of the Literature.*** Medicine; 2006, Vol. 85 (1). Pp. 22-36.
72. Trombetta L, Bava A. ***Laboratorio clínico y micológico en pacientes con histoplasmosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.*** Acta Bioquím. Clin. Latinoam. 2005. Vol. 39, No. 4.
73. Trombetta L, Schtirbu R, Bava A. ***Histoplasmosis intestinal en un paciente HIV positive.*** MEDICINA 2007; 67: 521-523.
74. Valle A, Moreira L, Almeida-Paes R, Pizzini C, De Medeiros M, Zancopé-Oliveira R. ***Chronic disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the mouth: case report.*** Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo ; 2006, 48 (2): 113-116.
75. Vargas M, Estrada M, Pérez A, Romero L, Muñoz W, Rivera D, Reyes M, Estrada I, Díaz O. ***Histoplasmosis diseminada. Informe de un caso de autopsia y revisión de la literatura.*** Rev. Fac. Med. UNAM; 2006. Vol. 49 No. 3 Pp. 110-114.
76. Vijayan C, Suprakasan S, Nanda G, Nair P, Jayapalan S. ***Primary mucocutaneous histoplasmosis presents as oral ulcer.*** Indian J Dermatology Venereol. Leprol. 2007. 73: 209.

77. Wheat L, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. ***Factors Associated with Severe Manifestations of Histoplasmosis in AIDS.*** CID; 2000, 30:877-81.
78. Wheat L, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. ***Factors Associated with Severe Manifestations of Histoplasmosis in AIDS.*** CID; 2000, 30:877-81.
79. Wheat L, Freifeld A, Kleiman M, Baddley J, Mckinsey D, Loyd J, Kauffman C. ***Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America.*** CID; 2007, 45:807-25.
80. Willard J. ***Micología médica. Hongos y Actinomicetos patógenos.*** 3<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1990. Pp. 411-453.
81. Wilson W. ***Diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas.*** Editorial El manual moderno. México D. F. 2002. Pp. 836-837.
82. Wolfgang K, Willet H, Amos B, Wilfert C. ***Zinsser Microbiología.*** 20<sup>a</sup>. ed. Buenos Aires Arg. Editorial Médica Panamericana; 1995. Pp. 1427-1538.
83. Zerbe C, Holland S, ***Disseminated Histoplasmosis in Persons with Interferon- $\gamma$  Receptor 1 Deficiency.*** CID; 2005. 41: 38-41.