

6

HISTOPLASMOSIS: CORRELACION CLINICO-RADIOLOGICA⁺

- * María Isabel Múnera
- * Elsa Echavarría

RESUMEN

Se estudiaron 17 pacientes con histoplasmosis, quienes consultaron a la Corporación para Investigaciones Biológicas entre 1979 y 1989. Ocho pacientes tenían histoplasmosis diseminada (HD), 8 tenían histoplasmosis pulmonar crónica (HPC) y 1 presentaba histoplasmosis (H). En 75% de los pacientes se presentaron síntomas constitucionales y respiratorios; la tos se presentó en 100% y la expectoración hemoptóica en 87.5%. Radiológicamente, la mitad presentaba calcificaciones pulmonares, 25% infiltrado millar y 25% lesiones nodulares en la HD, mientras que en la HPC, el 50% presentaba calcificaciones pulmonares, el 50% bulas y 62.5% fibrosis pulmonar.

Palabras clave: Histoplasmosis, clasificación clínica, hallazgos radiológicos.

SUMMARY

Seventeen patients suffering from Histoplasmosis were studied at Corporación para Investigaciones Biológicas -CIB- Eight patients presented disseminated Histoplasmosis (DH), while another eight suffered from Chronic Pulmonary Histoplasmosis (CPH) and one presented a Histoplasmosis (H). Seventy five percent of the above mentioned patients exhibited systemic and respiratory symptoms, with persistent cough in 100% of the cases and hemoptoic expectoration in 87.3%. In half of the patients pulmonary calcifications were detected by X-Ray examination, while 25% showed nodulary lesions in the DH form. In the CPH form, 50% showed pulmonary calcification and in the remaining 50% bullae was observed, 62.5% of them showed pulmonary fibrosis.

Key words: Histoplasmosis, Radiologic findings, Clinical classification.

- + Trabajo realizado como parte del Curso Avanzado de Micología Médica, dictado en la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), en 1989
- * Médicas Residentes del Programa de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana y Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia S.A..

INTRODUCCION

La histoplasmosis es una micosis profunda de gravedad variable cuya lesión primaria se localiza generalmente en el pulmón. La infección es común, pero no así la enfermedad. El agente infeccioso es el *Histoplasma capsulatum*, hongo dimórfico que crece en forma de moho en el suelo y como levadura en el huésped humano. Su hábitat es el suelo y puede encontrarse alrededor de gallineros, en cuevas donde habitan murciélagos, y en general, en suelos con alto contenido de materia orgánica. La transmisión se hace por inhalación de conidias y de fragmentos micelares que se encuentran en el aire cargado de polvo contaminado (10, 11, 12, 17, 18, 21, 24, 25, 28).

Su distribución geográfica es bastante amplia y son frecuentes los focos de infección en zonas extensas de América, Europa, África, Asia Oriental y Australia. En Colombia se han descrito casos aislados y pequeñas epidemias (1, 3, 5, 10, 25, 27). Aproximadamente el 95% de los casos de histoplasmosis cursan en forma inaparente, subclínica o benigna y se diagnostican inicialmente por hallazgos radiológicos que muestran calcificaciones pulmonares y/o una intradermo-reacción positiva para la histoplasmina (17, 19, 20, 25). En 1978 Goodwin y Des Prez, lograron establecer una clasificación de la presentación clínica de la enfermedad según la cantidad del inóculo y la capacidad de respuesta inmunológica del huésped (Ver Tabla 1). En el presente estudio nos proponemos realizar una presentación de los principales hallazgos clínicos y radiológicos en una serie de pacientes diagnosticados en Medellín.

MATERIALES Y METODOS

En este estudio fueron incluidos 17 pacientes que consultaron a la Corporación para Investigaciones Biológicas -CIB- de Medellín entre Febrero de 1979 y Junio de 1989 y a quienes se les aisló *H. capsulatum* de material clínico. Se obtuvieron datos sobre edad, sexo, procedencia, profesión, antecedentes de importancia y síntomas clínicos.

Tabla 1: Clasificación clínica de Goodwin y Des Prez

Infección Benigna del Huésped Normal

- Exposición leve usual
- * Reinfeción
- * Infección Primaria Sintomática
- Exposición Masiva Inusual
- * Histoplasmosis Aguda

Infección Huésped Anormal

- Histoplasmosis Diseminada
- Histoplasmosis Pulmonar Crónica

Fibrosis Excesiva

- Histoplasmosis
- Fibrosis Mediastinal o Colagenosis

Para el aislamiento del hongo, las muestras provenientes de lesiones cutáneas o mucosas fueron sembradas directamente en medios de Sabouraud-glucosa y MycoCel (BBL); si las muestras provenían de esputo, se procesaban 3 especímenes seriados, los cuales fueron cultivados en los mismos medios. La incubación se llevó a cabo durante 4 semanas a temperatura ambiente ($20 \pm 3^{\circ}\text{C}$).

Las colonias compatibles se examinaron microscópicamente, haciéndose el diagnóstico gracias a la presencia de las clamidosporas tuberculadas. Además, todos los pacientes fueron sangrados, realizándose pruebas serológicas que consistían en inmunodifusión en gel de agar (IDGA) y fijación de complemento (FC) con antígenos tipo histoplasmina (H) y levaduras completas (LC) del *H. capsulatum*. Igualmente, a todos los pacientes se les practicó rayos X de tórax, los que fueron interpretados en el Servicio de Radiología del Hospital Pablo Tobón Uribe -HPTU- de Medellín.

RESULTADOS

De los 17 pacientes, 16 (94.1%) eran del sexo masculino y 1 (5.9%) del sexo femenino; 2 (11.7%) provenían del área rural y los 15 restantes (88.3%) del área urbana; 8 pacientes presentaban histoplasmosis diseminada (47%), 8 histoplasmosis pulmonar crónica (47%) y 1 tenía histoplasmosis (6%). Todos los pacientes con HPC tenían más de 20 años, siendo 6 de ellos mayores de 40 años; la edad promedio de esta forma clínica fue de 50.3 años. La HD se encontró en todas las edades, con un rango entre 7 y 71 años y con un promedio de 38; el paciente con histoplasmosis tenía 35 años. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico fue de 44 meses para la HD y 16.7 meses para la HPC. Los pacientes con HD tenían los siguientes factores predisponentes: 2 con SIDA, 2 con tabaquismo y alcoholismo, 1 con corticoterapia y 2 sin enfermedad de base. Todos los pacientes con HPC eran fumadores y 3 de ellos tenían historia previa de TBC pulmonar. Los signos y síntomas más frecuentes de acuerdo con la clasificación clínica fueron los siguientes: En la HD los hallazgos más constantes fueron los síntomas constitucionales y respiratorios (75%), seguidos de los gastrointestinales (62.5%) y de lesiones mucocutáneas (62.5%). En la HPC la tos fue la manifestación más constante (100%), seguida de expectoración (87.5%) y síntomas constitucionales (87.5%). El paciente con histoplasmosis era asintomático.

Los siguientes fueron los hallazgos radiológicos de acuerdo con la presentación clínica de la enfermedad. En la HD, 4 pacientes tenían calcificaciones pulmonares (50%), 2 pacientes, infiltrado millar (25%) y 2 tenían lesiones nodulares (25%). En la HPC los hallazgos radiológicos fueron muy diversos con predominio de calcificaciones (50%) y fibrosis (62.5%).

Como se dijo anteriormente, los pacientes fueron seleccionados con base en el aislamiento de *H. capsulatum* de muestras clínicas. Todos los pacientes con HPC tuvieron cultivos positivos de esputo. De los pacientes con HD, 4 tuvieron cultivos positivos de lesiones mucosas (50%) y de lesiones de piel, LCR,

lavado bronquial o esputo, 1 caso cada vez (12.5%).

En 3 pacientes con HD la inmunodifusión en gel de agar (IDGA) no fue reactiva, mientras que todos los pacientes con HPC tuvieron banda M (75%) o bandas H y M (25%). En la fijación del complemento con histoplasmina y antígeno de levaduras completas se encontró que todos los pacientes con las 2 formas clínicas mencionadas eran reactivos, salvo 2 pacientes con la forma diseminada.

DISCUSION

Generalmente la infección humana por *H. capsulatum* resulta de la inhalación de conidias y fragmentos micelares, pero se desconoce el número que es necesario para producir infección. Cuando se inhala una suficiente cantidad de conidias se produce infección pulmonar, la cual es seguida de una rápida y transitoria diseminación hematogénea sistémica del microorganismo. En la mayoría de los pacientes la infección es asintomática o se presenta con síntomas leves y deja, como secuela, calcificaciones residuales en los pulmones y algunas veces en el bazo (11, 19). En algunos pacientes (menos del 1%), sin embargo, se establece una enfermedad diseminada más severa que, en algunos casos, es fatal. Este último tipo de enfermedad ocurre en pacientes con algún factor predisponente, comportándose la histoplasmosis como una infección oportunista.

La distribución de la histoplasmosis es bastante amplia, con algunas áreas altamente endémicas en los valles de los ríos Misisipi y Ohio en EE.UU.; en América Central se ha encontrado desde México hasta Panamá (1, 3, 4, 14, 19, 24). En América del Sur ha sido descrita en Colombia (1, 3, 4), Venezuela, Guayana, Brasil, Ecuador, Perú, Paraguay, Chile y Argentina. En Colombia se han descrito focos en el Valle del río Cauca, en el Chocó y en el Departamento del Valle; se han informado casos aislados en Cúcuta, Socorro, Cartagena, Candelaria (Valle), Codazzi, Manizales y Bogotá (1, 3, 4, 27, 28).

La infección oportunista está favorecida por una alteración de la respuesta inmune del

huésped como sucede en la HD. Por el contrario en la HPC, la infección se implanta sobre un defecto estructural a nivel pulmonar. La HD es una infección oportunista rara que ha venido aumentando en frecuencia como consecuencia del creciente uso de drogas inmunosupresoras, incluyendo corticosteroides, de la mayor sobrevivencia en los pacientes con malignidades linfáticas y hematopoyéticas y por el aumento en el número de pacientes con SIDA. En algunos casos no puede establecerse defecto alguno por los medios actualmente disponibles (12, 13, 14, 15, 16, 20). En los Estados Unidos la frecuencia de la enfermedad diseminada se ha estimado en 50 de cada 50.000 personas infectadas por año (11, 20, 26).

Esta forma se clasifica a su vez en: Enfermedad infantil fulminante, enfermedad crónica moderada del adulto, enfermedad crónica leve del adulto, e infección fulminante del adulto. Los síntomas en mayor o menor grado son similares en los 4 tipos y consisten principalmente en fiebre, pérdida de peso, anorexia, astenia, adinamia, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea), síntomas respiratorios, hepato-esplenomegalia, adenomegalias (viscerales más que periféricas), lesiones mucocutáneas, hipofunción adrenal, endocarditis, meningitis, etc. Según Goodwin y Des Prez (11, 20) el compromiso del tracto gastrointestinal ocurre en el 70 al 90% de los casos; el compromiso respiratorio en 25%; la insuficiencia adrenal en 5 - 10% y la endocarditis en 0.5%. Las úlceras orofaríngeas son más frecuentes en las formas crónicas y algunas veces son la única manifestación de la enfermedad; suelen encontrarse principalmente en la faringe, los labios y las encías y suelen empezar como nódulos o placas levantadas que se ulceran. En nuestros pacientes con HD la manifestación más frecuente fue la sintomatología gastrointestinal (78%) y los síntomas constitucionales (75%), seguidos de síntomas respiratorios y de lesiones mucocutáneas (65.5%). Solamente un paciente (12.5%) presentó síntomas neurológicos (hipertensión endocraneana) y otro (12.5%) hipofunción adrenal.

El diagnóstico de la HD depende de la demostración histológica de los microorganismos

intracelulares o del aislamiento en cultivo de sangre y otros exudados o tejidos disponibles. Todos los pacientes estudiados presentaron cultivo positivo; en 3 de ellos se aisló *H. capsulatum* de lesiones mucosas, en 1 paciente, de piel, en otro, de LCR, en otro más, de material obtenido durante un lavado bronquial y en el último, de esputo. Las pruebas serológicas como la FC pueden ser útiles, puesto que los anticuerpos que fijan el complemento pueden aparecer tan precozmente como a la segunda semana después de la infección (11) y casi todos los pacientes tienen títulos demostrables a las 4 semanas post-infección, títulos que disminuyen gradualmente para desaparecer al noveno mes en promedio (1,20). Los anticuerpos contra el antígeno de levaduras completas permanecen por más tiempo que aquellos contra la fase micelial (histoplasmina) (1,20). Los títulos en la FC son variables en la forma diseminada de la enfermedad; solo 2/3 de los pacientes con infección moderada o leve presentan títulos significativos ($> 1:32$). De nuestros pacientes, (75%) tenían títulos $> 1:8$ tanto con el antígeno levadura como con la histoplasmina. La IDGA se hace positiva en la tercera a cuarta semana después de la infección; usualmente se identifican 2 bandas: la banda M que suele estar presente en las personas recuperadas de la enfermedad o en casos de infección temprana y la banda H que se correlaciona bien con la infección activa. En los pacientes estudiados, 4 (50%) tenían banda M y solo 1 presentaba bandas H y M.

La HPC es una condición que usualmente se desarrolla en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con enfisema centrolobular y buloso (11, 19, 20). Es más frecuente en hombres entre la tercera y cuarta década, que viven en el área endémica. Los defectos anatómicos también pueden servir como sitio de colonización, lo mismo que las anomalías inducidas en el desarrollo pulmonar. En su forma más común suele ser un proceso autolimitado que se resuelve espontáneamente en pocas semanas, pero otras veces la infección produce una enfermedad crónica destructiva (21). La sintomatología de la HPC es similar a la de la

tuberculosis pulmonar, aunque tiene menor severidad. Son muy frecuentes los síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, debilidad, etc.), al igual que la tos productiva, ocasionalmente acompañada de esputo hemoptóico. En nuestros pacientes, la tos fue un síntoma constante (100%), seguida de expectoración y síntomas constitucionales (87.5%). El 75% de los pacientes relató expectoración hemoptóica en alguna ocasión. Al examen físico el hallazgo más importante fue la disminución de los ruidos pulmonares (75%); solo 25% presentaron ruidos pulmonares anormales tales como roncus (21).

En la publicación de Wheat y Col. (21), los hallazgos radiológicos fueron los siguientes: infiltrados 100%, cavidades 97.8%, calcificaciones 77.8%, engrosamiento pleural 46.5%, pérdida de volumen 28.9%; en nuestro grupo de pacientes fue más frecuente la fibrosis (62.5%), seguida de calcificaciones, engrosamiento pleural y bulas (50% cada una). Las lesiones cavitarias se encontraron en 37.5% de los casos. En ambos informes fue notoria la diversidad de las manifestaciones radiológicas. En la HPC los cultivos de esputo son diagnósticos y por este motivo se requieren como mínimo 3 muestras. Una sola muestra puede ser positiva en 70% de los casos (19). Todos los pacientes con HPC de nuestro estudio tuvieron cultivo de esputo positivo. Se ha informado que en la HPC, la FC puede ser negativa hasta en 25% de los casos; los títulos pueden ser menores de 1:32 en 25% y mayores en el 50% restante. En nuestros pacientes todos tenían títulos > 1:8 y 50% ascendían a 1:32, tanto con el antígeno de levaduras como con histoplasmina. En la IDGA, 6 pacientes (75%) tenían banda M y el resto bandas H y M.

En la histoplasmosis puede presentarse enfermedad por fibrosis excesiva, siendo las presentaciones clínicas el histoplasmosis y la fibrosis mediastinal (1, 17, 19). El histoplasmosis es una masa similar a un "fibroma", el que se desarrolla alrededor de un foco primario ya "curado"; en el centro de dicha lesión se encuentran las formas levadura del *H. capsulatum*, rodeadas de cápsula fibrosa con capas concéntricas de colágeno que llegan a formar nódulos de 3 - 4 cms., cuyo creci-

miento es muy lento (11, 17, 19, 20). El foco primario original se manifiesta como una pequeña calcificación central y las capas concéntricas de colágeno también pueden calcificarse. Casi siempre el nódulo se localiza periféricamente. Usualmente el diagnóstico se hace por el hallazgo casual en una radiografía, en un paciente asintomático o por biopsia de pacientes que han sido intervenidos por sospecha de carcinoma pulmonar. Este fue el caso de nuestro único paciente con histoplasmosis, quien como hallazgo radiológico presentó un nódulo solitario y adenopatías parahiliares y quien fuera intervenido quirúrgicamente con el diagnóstico de carcinoma broncogénico; la biopsia informó *H. capsulatum* y el cultivo del material quirúrgico fue también positivo. La IDGA mostró únicamente banda M y la FC reveló títulos de 1:32 con antígeno de levadura y 1:16 con histoplasmina. En el presente estudio no incluimos 3 pacientes más por no presentar cultivos positivos, aunque el cuadro clínico y las pruebas serológicas fueran compatibles con histoplasmosis.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración prestada por el Dr. Fernando Gutiérrez A., Jefe del Departamento de Radiología del Hospital Pablo Tobón Uribe en la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Robledo, M., Restrepo, A. Histoplasmosis. Antioquia Med. 14: 335-351, 1964.
2. Glass, R. M., Cascio, F. C. Histoplasmosis presenting as acute polyarthritis. New Eng. J. Med. 287: 1133-1134, 1972.
3. Castañeda, E., Coppiano, C. I. de, Read, J., Ajello, I., Weeks, R., Martin, H., Coppiano, T., Jiménez, H. Brote epidemiológico de histoplasmosis. Acta Med. Col. 8: 17-22, 1983.
4. Prada, G., Murgueitio, R., Kattah, W. Histoplasmosis Diseminada. Acta Med. Col. 7: 137-139. 1982.
5. Carmona, J. Análisis estadístico y ecológico-epidemiológico de la sensibilidad a la histoplasmina en Colombia. 1959-1968. Ant. Med. 21: 109-154, 1971.

6. Pluffe, J.F. Fass, R.J. Histoplasma Meningitis: Diagnostic value of CSF serology. *Ann. Intern. Med.* 92: part 1, 189-191, 1980.
7. Wheat, L.J., Butkus Small, C. Disseminated histoplasmosis in the AIDS. *Arch Int. Med.* 144: 2147-2149, 1984.
8. Wheat, L.J., Slama, T.G., Eitzen, H. E., Kohler, R.B., French, M.L.V., Biesecker, J.L. A large urban outbreak of histoplasmosis: Clinical features. *Ann. Int. med.* 94: 331-337, 1981.
9. Orchard. J.L., Laparello, F., Brunskill, D. Malabsorption syndrome occurring in the course of disseminated histoplasmosis. *Am. J. Med.* 66: 331-336, 1979.
10. Wanke, B. Histoplasmosis. Estudo epidemiológico clínico e experimental. Tesis de grado 1985, Rio de Janeiro, Brasil.
11. Goodwin, R. A., Des Prez, M.R. Histoplasmosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 117: 929-956, 1978.
12. Huang, Ch. T., McGarry, T., Cooper, S., Saunders, R., Andavolo, R. Disseminated Histoplasmosis in the AIDS. Report of five cases from a non-endemic area. *Arch. Int. Med.* 147: 1181- 1184, 1978.
13. Johnson, J.E., Kabler, J.B. Cave-associated histoplasmosis- Costa Rica. *Arch. Dermatol.* 124: 1988.
14. Anaissie, E., Fainstein, V. Central nervous system histoplasmosis. An unappreciated complication of the AIDS. *Am J. Int. Med.* 84: 215-217, 1988.
15. Mandell, W. Goldberg, D., Neu, H.C. Histoplasmosis in patients with the AIDS. *Am. J. Med.* 81: 974-978, 1986.
16. Johnson, P., Khardori, N., Najjar, F., Butt, F. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Am. J. Med.* 85: 152-158, 1988.
17. Rippon, J.W. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. *Medical Mycology*, 3ed. edition, 381-424, 1988.
18. George, R.B., Penn, R.L. Histoplasmosis. En: Sarosi, G., Davis, S.F., ed. *Fungal Diseases of the lung*. Grune and Stratton, Inc. Orlando, Florida, pp. 69-85, 1987.
19. Goodwin, R.A., Loyd, J.E., Des Prez, R.M. Histoplasmosis in normal host. *Medicine*, 60: 231-256, 1981.
20. Goodwin, R.A., Shapiro, J.L. Thurman, G.H. Thurman, S.S., Des Prez, R.M. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine* 59: 1-31, 1980.
21. Wheat, L. J., Wass, J., Norton, J., Kohler, M.L.V. Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. *Medicine* 64: 201-209, 1984.
22. Gaynes, R.P., Gardner, P., Causey, W. Prosthetic valve endocarditis caused by *Histoplasma capsulatum*. *Arch int. Med.* 141: 1533-1537, 1981.
23. Goodpasture, H.C., Hershberger, R.E. Barrett, A.M., Peterie, J.D. Treatment of central nervous system fungal infection with ketoconazole. *Arch. Int. Med.* 145: 879-880, 1985.
24. Shirokow, P.E. Histoplasmosis in Panama. *JAMA* 177: 292-293, 1961.
25. Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. Principles and practice of infectious diseases. 3ed. edition 1990, pp. 381-423.
26. Castañeda, E., Ordoñez, N., Gamarra, G. Guzmán, M.A. Histoplasmosis epidémica. Aspectos serológicos y clínicos. *Biomédica*, 1: 16-19, 1981.
27. Reyes, A.A., Sierra, G., Saravia, J. y col. Histoplasmosis del SNC. *Biomédica Suppl.* 1: 55, 1987.