HISTOPLASMOSIS GENERALIZADA

Presentación de un caso con manifestaciones intestinales

Dr. GALO HIDALGO

Dpto. de Patología, Hospital "Eugenio Espejo", Quito

La histoplasmosis es una enfermedad de localización primariamente retículo-endotelial, caracterizada por esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías múltiples, (1); concomitantemente, hay emaciación, leucopenia, anemia y pirexia irregular, (2).

El agente causal, el *Histoplasma capsulatum*, es un hongo que forma colonias levaduriformes a 37° C. y colonias filamentosas a temperatura ambiente, en medios artificiales, sólidos y líquidos. En el organismo no se observa la fase filamentosa, sino solamente los elementos levaduriformes, como corpúsculos ovalados de 2-4 micras de diámetro (1), localizados característicamente en el interior de los fagocitos y células del sistema retículo-endotelial: son corpúsculos basófilos rodeados de un halo claro o cápsula, que sirvió a Darling de base para la denominación del parásito; hoy se conoce que este halo, o "cápsula" es solamente un ar-

tefacto de preparaciones desecadas y fijadas (3).

Fue Samuel Taylor Darling quien, trabajando en 1906 en Panamá, descubrió el parásito en células endoteliales y monocitos de ciertos casos de hepatoesplenomegalia; él creyó que se trataba de protozoarios y sugirió el nombre de *Histoplasma capsulatum* para el parásito, nombre que luego ha sido consagrado por el uso. En sus publicaciones sucesivas se refiere a la presencia de pseudo-tubérculos en pulmones, hígado, bazo y ganglios; compara la patología de esta infección tropical, con el Kala-Azar, y describe la morfología del parásito y las lesiones (4,5,6). En 1912, Rocha Lima, trabajando en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, con material enviado por Darling, determinó que el agente de la histoplasmosis era un hongo (15). En 1934 De Monbreum confirmó que el parásito era en realidad un hongo, y descri-

bió sus características de cultivo en medios artificiales, (7).

En el Texto de Medicina de Cecil, edición de 1943 (2), se consigna que fueron diagnosticados más de 30 casos en los EE. UU, de 1935 a 1943. Hasta entonces se creía que era una enfermedad poco frecuente y siempre fatal; hoy se sabe que exhibe un espectro que va de asintomático a fulminante (8). Las publicaciones sobre la histoplasmosis en los últimos 20 años son innumerables y se refieren también a una casuística enorme.

Entre nosotros, los tres primeros casos de histoplasmosis fueron estudiados por Alvarez y Leone, (9) desde 1949 hasta 1952 aunque, cronológicamente consideradas, la publicación de Rodríguez (10) es anterior a la de los mencionados autores. De los tres casos de estos autores, el primero fue un hombre de 35 años de edad que mostró localización orofaríngea exclusivamente, sin adenopatías ni hígato ni esplenomegalia. En este caso, hubo una infección blastomicósica asociada, y el diagnóstico de la histoplasmosis, realizado primero en extensiones del exudado inflamatorio, se comprobó más tarde con cultivos. El segundo y tercer caso fueron adultos que presentaron lesiones ulcerativas del labio inferior y del paladar, y los diagnósticos fueron realizados en biopsias de las mismas.

La publicación de Rodríguez se refiere a un caso presentado por Uraga en la Sociedad Médico Quirúrgica del Guayas en 1952 y publicado en los Anales de la misma recién en 1954

(11); Rodríguez realizó los cultivos y estudió el parásito desde el punto de vista micológico, y sus observaciones fueron publicadas en 1953 (10). Este caso fue el de una mujer de 60 años de edad con lesiones úlcero-vegetantes en la vulva, sin adenopatías palpables, aunque con reacción hiliar bilateral; el diagnóstico realizado en biopsias (Dr. Leone) fue confirmado con los cultivos (Dr. Rodríguez) practicados en el Instituto Nacional de Higiene.

El primer caso de histoplasmosis generalizada, en el Ecuador, fue publicado por Esteves y Von Buchwald (12) en 1958. Se trataba de una niña de 17 meses de edad, de la población del Milagro, con manifestaciones intestinales y fiebre, hígato y esplenomegalia. Su estudio post-mortem no está detallado en la publicación indicada, pero Rodríguez (13) relata que se encontró el parásito en cortes de ganglios, hígado, médula ósea y suprarrenales.

La frecuencia de histoplasmosis en Ecuador debe ser más elevada de lo que se supone; por referencias personales sabemos que se han estudiado en Quito en los últimos meses por lo menos una media docena de casos, entre los individuos que, visitando ocasionalmente la zona de Santo Domingo de los Colorados, vienen a presentar un cuadro pulmonar relativamente benigno, con intradermoreacciones positivas a la histoplasmina, (14).

Por otro lado, en varias encuestas realizadas en Guayaquil desde 1953 hasta 1958, la reacción a la histoplasmina ha sido positiva en diferentes

grupos, como se indica a continuación (13):

1953—Encuesta en 38 escolares de Quevedo, con 76,3% de casos positivos.

1953—En 31 enfermos de consulta privada en Guayaquil, con 41,93% de casos positivos.

1955-1958—En 315 reacciones practicadas en el Instituto Nacional de Higiene, 26,98% de casos positivos.

1958—Encuesta sobre 1.433 casos provenientes de Guayaquil, Quevedo, Babahoyo, Esmeraldas, Portoviejo y Machala, con una positividad que va de 11,1 a 29,8%.

Y finalmente de una encuesta más amplia y sistematizada llevada a cabo por Higgins, Arcos, Toral y Rendón y publicada en 1965, se consignan los siguientes datos: (15).

Se probaron en Guayaquil, Quito y Cuenca un total de 10.900 niños y jóvenes de ambos sexos, comprendidos entre 6 y 16 años de edad. Los porcentajes de positividad fueron de 27,04 en Guayaquil, 6,8 en Quito y 5,53 en Cuenca.

La incidencia y distribución geográfica de la histoplasmosis y otras micosis, ha sido determinada por encuestas masivas que utilizan este tipo de test cutáneo (16) o pruebas serológicas, habiéndose demostrado así, para ciertas áreas endémicas que hasta el 80% de la población ha sido infectada (17, 18, 19). Sin embargo sabemos que en las formas agudas y diseminadas, el test cutáneo es negativo con frecuencia.

El caso que se presenta a continuación, corresponde a una niña que, residiendo habitualmente en Quito, estu-

vo algún tiempo en Santo Domingo de los Colorados. Presentó exclusivamente manifestaciones gastrointestinales, el diagnóstico se realizó por biopsia de un ganglio cervical y el estudio post-mortem reveló un compromiso difuso de todo el sistema retículo-endotelial y algún granuloma ocasional en riñones.

PRESENTACION DEL CASO

La Niña A. L. de 5 años de edad, residente en Quito, pero que permaneció un tiempo en Santo Domingo de los Colorados. Ingresó al Hospital Eugenio Espejo el 27 de Septiembre de 1965.

Al momento del ingreso se obtuvo una historia de diarrea de cuatro meses de duración, de color amarillo verdoso, con moco y sangre y hasta con seis deposiciones diarias. Se indicó también que en los últimos meses había aparecido edema de los miembros inferiores y en la última semana adenopatía cervical derecha. Dos años atrás había sido tratada de glomérulo-nefritis en la ciudad de Guayaquil. La niña fue vacunada oportunamente con BCG. Sufrió de las enfermedades eruptivas de la infancia y de gripes frecuentes.

El examen físico al ingreso reveló edema moderado de los párpados y de las extremidades inferiores, disnea de medianos esfuerzos y colección purulenta en el ángulo maxilar derecho. Se anotó además que persistía la diarrea. Una radiografía pulmonar fue negativa.

Al día siguiente del ingreso se realizó el drenaje del absceso cervical, ob-

teniéndose un pus verdoso que no se examinó ni se cultivó. El estado general de la niña fue decayendo progresivamente durante sus dos meses de estadía en el hospital. La diarrea persistió, presentándose en ocasiones con pintas de sangre. La colección purulenta del cuello aumentó progresivamente hasta que drenó el 23 de noviembre.

Durante la permanencia en el hospital tuvo una curva térmica en agujas, con elevaciones vespertinas de hasta 38.5 grados C. y descensos usualmente matutinos hasta cerca de la normalidad. Ocasionalmente la fiebre llegó a 40 grados C.

Se practicó una reacción de Mantoux el 22 de octubre y otra el 16 de Noviembre, siendo en ambas ocasiones negativa. Un coprocultivo practicado el

24 de noviembre reveló la presencia de coli patógeno.

Varios exámenes coproparasitarios realizados, a lo largo de dos meses, mostraron huevos de tricocéfalos y de áscaris y, repetidamente, "quistes de Ameba histolítica".

Exámenes de orina practicados en varias oportunidades, no revelaron alteraciones, salvo albúmina 47 mg. % el 8 de Nov.

Exámenes de sangre (tabla 1), revelaron leucocitosis moderada con neutropenia en tres ocasiones. Pruebas funcionales hepáticas, úrea y creatinina dentro de lo normal, una moderada baja del potasio. Un tiraje electroforético mostró elevaciones de las fracciones alfa 2 y gamma 2.

La biopsia de un ganglio cervical practicada el 28 de octubre reveló la

Tabla 1

EVOLUCION DE LOS DATOS HEMATOLOGICOS

	Oct. 6	Oct. 12	Nov. 8	Nov. 12	Nov. 22	Nov.23
Hemoglobina	6.0	9.4(°)	10.0(°)	11.0		
Hematocrito	23	30	30	37		
Leucocitos	6.200	11.900	7.600	9.500		
Glucosa	74.0	—	—	100.0		
Urea	22.0	—	—	36.0		
Creatinina	0.3	—	—	0.9		
Albúminas	2.32	—	—	—		
Globulinas	2.08					
Reac. de Hanger ..	—	—	—	(+)		
Ind. Ictericio	—	—	—	4.7 U		
SODIO	—	—	—	—	126.OmEq	
POTASIO	—	—	—	—	4.7"	
CLORO	—	—	—	—	312.0 mg.	
ELECTROFORESIS ..	—	—	—	—	—	▲ Alfa 2 ▲ gamma 2

(°) Transfusión en esta fecha.

presencia de múltiples granulomas tuberculoides, con necrosis, con gran proliferación reticular macrofágica y miríadas de microsporos de *Histoplasma capsulatum*.

Durante la permanencia en el hospital la enfermita recibió tratamiento antamebiano repetidamente, dietético, sulfas y penicilina, y de balance electrolítico. Falleció a los dos meses de ingreso al servicio.

El examen post-mortem reveló los siguientes datos dignos de transcribirse:

1. Ganglios cervicales, mediastinales, mesentéricos, para-aórticos, notablemente aumentados de tamaño, adheridos entre sí, formando bloques mal definidos, en muchos casos con necrosis central de aspecto variable; los ganglios mesentéricos fueron particularmente hipertróficos.

2. Hígado grande, de 830 gramos, con sus bordes romos, con un parénquima rojo pardusco brillante sembrado de nódulos de aspecto miliar, grisáceos, hasta de 5 mm. de diámetro y distribuidos uniformemente en todo el parénquima hepático.

3. Bazo aumentado de tamaño, de forma conservada; con una superficie de sección rojo oscuro, sembrada también de gran cantidad de granulaciones grisáceas, como en el hígado.

4. Intestino delgado de mucosa edematosa, vellosidades gruesas, vasos submucosos hiperémicos; en la porción terminal del íleon se encuentra hipertrofia y ulceración de las placas de Peyer, con sus bordes levantados.

5. Intestino grueso con mucosa hi-

perémica que presenta pequeñas nodulaciones de unos 4 mm. de color rojo vivo, prominentes, a veces ulceradas y repartidas desigualmente en toda su longitud.

No se pudo observar macroscópicamente lesiones atribuibles a la enfermedad, en el resto de los órganos, aunque el examen microscópico si reveló el granuloma característico en cortes de riñón. Los pulmones se encontraron indemnes, lo mismo las glándulas suprarrenales.

Cultivos realizados con papilla de ganglios mesentéricos evidenciaron la presencia de *histoplasma capsulatum*.

DISCUSION

Las enfermedades producidas por algunos de los hongos patógenos sistémicos, son muy variadas y complejas. Esto es verdad en especial para enfermedades que son primariamente pulmonares como coccidioidomicosis, blastomicosis e histoplasmosis. El espectro clínico es muy amplio, y esencialmente el mismo que el de la tuberculosis, incluyendo las formas más leves, las nodulares solitarias, las crónicas, cavitarias, y las formas más diseminadas extrapulmonares. La fibrosis y la calcificación ocurren tal vez más comúnmente con las infecciones micóticas que con las infecciones por el bacilo ácido-resistente (20). En nuestro caso, la localización pulmonar primaria, si hubo, no dejó la menor huella.

La patogénesis de la histoplasmosis es ahora perfectamente conocida (tabla

2), (20, 21): El complejo primario de infección broncopulmonar, acompañado de adenopatía satélite es benigno y auto-limitado, con frecuencia asintomático. Cura sin calcificación. Puede ocurrir una diseminación hematógena antes de que cure este foco primario, produciéndose ya sea una infección multifocal auto-limitada o volviéndose severa, sistémica; la resultante podría ser la presencia de focos calcificados en hígado, bazo, y calcificaciones miliares, o necrosis caseosa difusa o discreta, particularmente de las suprarrenales.

Puede ocurrir también que el crecimiento progresivo de los ganglios broncopulmonares de lugar a bronquiectasias por compresión, a perforaciones bronquiales y a bronquiolitos, por precipitación calcárea. Mientras, el crecimiento progresivo del foco pulmonar, por su lado, puede conducir a una diseminación broncogénica que a su vez puede reabsorberse dejando o no escara fibrosa; o puede permanecer activa, con focos múltiples que a la larga conducen a una forma crónica, fibrocavitaria, o a nódulos circunscritos llamados histoplasmosomas. El histoplasmosoma a su vez puede ser también la resultante de una diseminación hematógena, y puede también sufrir reabsorción completa, con o sin escara fibrosa.

Desde el punto de vista clínico, la histoplasmosis puede clasificarse en: forma pulmonar aguda, forma pulmonar crónica, y forma diseminada o sistémica. Los casos de histoplasmosis con manifestaciones sistémicas son indudablemente poco frecuentes, mientras los asintomáticos o con síntomas

leves y reabsorción completa son incontables; al respecto baste con señalar que D. C. Collins en el 16° Congreso de la Academia Internacional de Proctología, señaló que 30 millones de personas en los EE. UU. tienen o han tenido histoplasmosis (8), según se desprende de reacciones cutáneas o serológicas practicadas en servicios de salubridad de diferentes sitios.

En grupos más restringidos, estudios más completos como el de Rubin y col. (22) que revisan 123 casos diagnosticados en Kansas durante 12 años con cultivos positivos, se encontraron 20% de formas diseminadas, con una mortalidad elevada, del 76%; dentro de este grupo se contaban también niños de corta edad. La casuística de las formas pulmonares agudas o crónicas correspondió más bien a adultos.

En el caso en estudio, es de suponerse que el foco primario en los pulmones curó sin dejar huella; es de suponerse también que se realizó la diseminación hematógena a partir de dicho foco antes de que se reabsorba sin dejar huellas, mientras la enfermedad se volvía sistémica, generalizada.

Por qué no suponer también que no hubo tal localización pulmonar primaria, y la enfermedad fue retículo-endotelial desde el principio?

Lo interesante es que la localización en el sistema retículo-endotelial es la que persistió y todas las manifestaciones clínicas correspondieron a la localización masiva en este sistema: hígato y esplenomegalia, adenopatías múltiples, diarrea con deposiciones frecuentes con pintas de sangre por edema de

Tabla 2

PATOGENESIS DE LA HISTOPLASMOSIS

- 1. Focos calcificados en hígado, bazo o calcificaciones miliares.
- 2. Calcificación avanzada: Difusa o discreta.

la mucosa intestinal, hiperplasia y ulceración del tejido linfoide de la misma, tanto entérica como colónica. Las suprarrenales en este caso se encontraron indemnes, como puede ocurrir desde luego en la mayor parte de casos de la forma diseminada, pues sólo en un 20% hay signos de insuficiencia suprarrenal por esta localización (23).

Se ha dicho que la histoplasmosis es la gran mímica de la fiebre tifoidea, de la influenza, de la tuberculosis pulmonar y del cáncer del pulmón. La importancia de las manifestaciones gastrointestinales es sin duda muy grande, según Collins. Un gran porcentaje de linfadenitis mesentérica, de colitis

ulcerativa, de afecciones ano-rectales, colónicas y apendiculares, muestran evidencia histológica, cultural o serológica de histoplasmosis (8).

Nuestro caso tiene bastante similitud por las manifestaciones dependientes del compromiso intestinal, con el presentado por Bank y col. (24), cuyo diagnóstico se realizó por biopsia peroral. La infección, en una paciente de 40 años de edad, estuvo confinada al intestino delgado, y sus manifestaciones clínicas más sobresalientes fueron diarrea y edema hipoproteinéxico de seis meses de duración. En nuestro caso observamos también como Bank y col., gruesas vellosidades edematosas, acu-

mulación de macrófagos cargados de histoplasmas, y además, ulceración en las estructuras linfoides intestinales que ponían en libertad, en la luz, gran cantidad de esporos. No sabemos si en nuestro caso la Anfotericina B hubiera logrado una curación completa como en el caso de los AA. mencionados.

Los problemas inmunitarios que se presentan en la histoplasmosis merecerían consideración especial. En nuestro caso, desgraciadamente no constatamos sino una elevación de gammaglobulinas y no tenemos otro estudio que nos diga del estado reaccional del organismo frente a la infección generalizada del sistema retículo-endotelial, que Meleney (25) denominó justamente "citomicosis retículo-endotelial". En un caso de hipogammaglobulinemia publicado por Kushner y Szanto (21) la diseminación de la histoplasmosis, contraída quince años antes y asintomática durante todo ese tiempo, fue un accidente terminal.

RESUMEN

Se presenta un caso de histoplasmosis sistémica en una niña de cinco años de edad; las manifestaciones más importantes fueron diarrea crónica y edemas hipoproteinéuticos. El estudio post-mortem reveló localizaciones múltiples del sistema linforreticular: bazo, hígado, ganglios linfáticos, tejido linfóide de intestinos delgado y grueso; no hubo lesión residual en los pulmones; el cultivo de material ganglionar fue positivo para *H. capsulatum*.

SUMMARY

A case of systemic histoplasmosis developed in a girl five years old is described. The most important disease manifestations were: chronic diarrhea and hypoproteinemic edemas. The post-mortem study showed the presence of many histoplasmic lesions in the lymphoreticular system: spleen, liver, lymphatic ganglia and lymphoid tissue of the small and large intestine. There were not residual lesions in the lungs. *In-vitro* cultures demonstrated that the etiologic agent was *H. capsulatum*.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—Stanley L. Robbins, Textbook of Pathology, W. B. Saunders Co. 1962.
- 2.—Russell L. Cecil, Edit., A Textbook of Medicine, W. B. Saunders Co. 1943.
- 3.—Salvin, S. B. Constituents of the cell wall of the yeast phase of *Histoplasma capsulatum*. Amer. Rev. Resp. Dis. 92 (6): 119, 1965.
- 4.—Darling, S. T. 1906. A protozoan general infection producing pseudo-tubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymph nodes. J. A. M. A. 46: 1283.
- 5.—Darling, S. T. 1908. An infection resembling Kala-azar found among natives of Tropical America. Arch. Int. Med. 2: 107.
- 6.—Darling, S. T. 1909. The morphology of parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropics Am. J. Exptl. Med. 11: 515.
- 7.—De Mombreun, W. A. 1934. The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. Am. J. Trop. Med. 14: 93.
- 8.—The Spectrum of Histoplasmosis. Medical News. J. A. M. A. 187: 28, 1964.

- 9.—Alvarez, J., Leone, G. 1954. Histoplasmosis y Blastomycosis sudamericana. *Gaceta Médica* 9 (3).
- 10.—Rodríguez, J. 1953. Primer caso comprobado de histoplasmosis en el Ecuador. *Rev. Ec. Hig. y Med. Trop.* 10: 7.
- 11.—Uraga, E. 1954. Histoplasmosis de Darling. *Clínica. An. Soc. Med. Quir. Guayas*, 1954
- 12.—Esteves, E., Von Buchwald, C. 1958. A propósito de un caso de histoplasmosis generalizada. Relato clínico y necróptico. *Rev. Ecuat. Ped.* 10: 141.
- 13.—Rodríguez, J. 1958. Revisión de las micosis profundas en el Ecuador. *Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop.* 15: 177.
- 14.—León, Luis A. Comunicación personal.
- 15.—Higgins, J. A., Arcos, L., Toral, J., de Rendón, B. 1965. Investigaciones de la infección histoplasmósica en las tres ciudades mayores del Ecuador. *Rev. Ecuat. Enf. del Tórax*, 4: 108.
- 16.—Campbell, Charlotte, 1965. Problems associated with antigenic analysis of *Histoplasma capsulatum* and other mycotic infections. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 92 (6); 113.
- 17.—Loosli, C. G., Beadenkopf, W. G., Rice, F. A., Savage, L. J. 1951. Epidemiological aspects of Histoplasmin, Tuberculin and Coccidioidin sensitivity *Am. J. Hyg.* 53: 33.
- 18.—Edwards, P. Q., Klaer, J. H. 1956. Wide Distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. *J. Trop. Med. Hyg.* 5: 235.
- 19.—Furcolow, M. L., Mengues, R. W. Comparison of histoplasmin sensitivity rates among human beings and animals in Boon County, Missouri. *Am. J. Public Health*, 42: 926.
- 20.—Baum, G. L., Schwartz, J. 1958. Pulmonary histoplasmosis. *New Engl. J. Med.* 258: 677.
- 21.—Kushner, D. S., Szanto, P. B. 1959. Hypogammaglobulinemia, leg ulcers and terminal granuloma. *J. A. M. A.* 171 (3): 303 (Sept. 19).
- 22.—Rubin, H., Furcolow, M. L., Yates, J. L., Brasher, C. A. 1959. The course and prognosis of histoplasmosis. *Am. J. Med.* 27: 277.
- 23.—Tomás Velásquez. *Anatomía Patológica. La Prensa Médica Mexicana*, 1963.
- 24.—Bank, S. et al. Histoplasmosis of the small bowel with "giant" intestinal villi and secondary protein-losing enteropathy. *Am. J. Med.* 39: 492.
- 25.—Meleney, H. E. 1940. Histoplasmosis (Reticulo-endothelial Cytomycosis): a review with mention of thirteen unpublished cases. *Am. J. Trop. Med.* 20: 603.