

HISTOPLASMOSIS MUCOCUTANEA

Dr. Leopoldo Krulig*

Dr. Paul H. Jacobs**

La Histoplasmosis es una micosis intracelular de distribución mundial, localizándose en los climas templados y tropicales.^{1,2}

La fuente de infección en el humano es probablemente la tierra mezclada con excrementos de pájaros y murciélagos, conteniendo las esporas saprofíticas de *Histoplasma*. En la mayoría de los casos la puerta de entrada es el pulmón, donde se puede formar un complejo primario por extensión de la infección del foco pulmonar a los ganglios linfáticos regionales. La enfermedad pulmonar es frecuentemente autolimitada y asintomática, sin embargo; puede ocurrir una enfermedad pulmonar progresiva, o bien extrapulmonar. Las lesiones mucocutáneas localizadas en la cavidad oral, pueden afectar a los labios, la faringe, las amígdalas, la lengua y la mucosa bucal.^{4,5,6,7}

CASO CLINICO

Un hombre de 51 años de edad ingresó a Stanford University Medical Center, con una historia de cinco meses de evolución, consistente en una úlcera labial que no cicatrizaba, a nivel de la comisura labial izquierda (Figura N° 1).

El paciente, en su inicio, sufrió traumatismo punzante con un tenedor, y tres semanas después, desarrolló una úlcera dolorosa en la zona del traumatismo.

Antecedentes personales: Neumonía en la infancia y un episodio "gripal" un año previo a su actual consulta. Tos y disnea de esfuerzo. Pérdida de 7 kg de peso en los últimos tres meses.

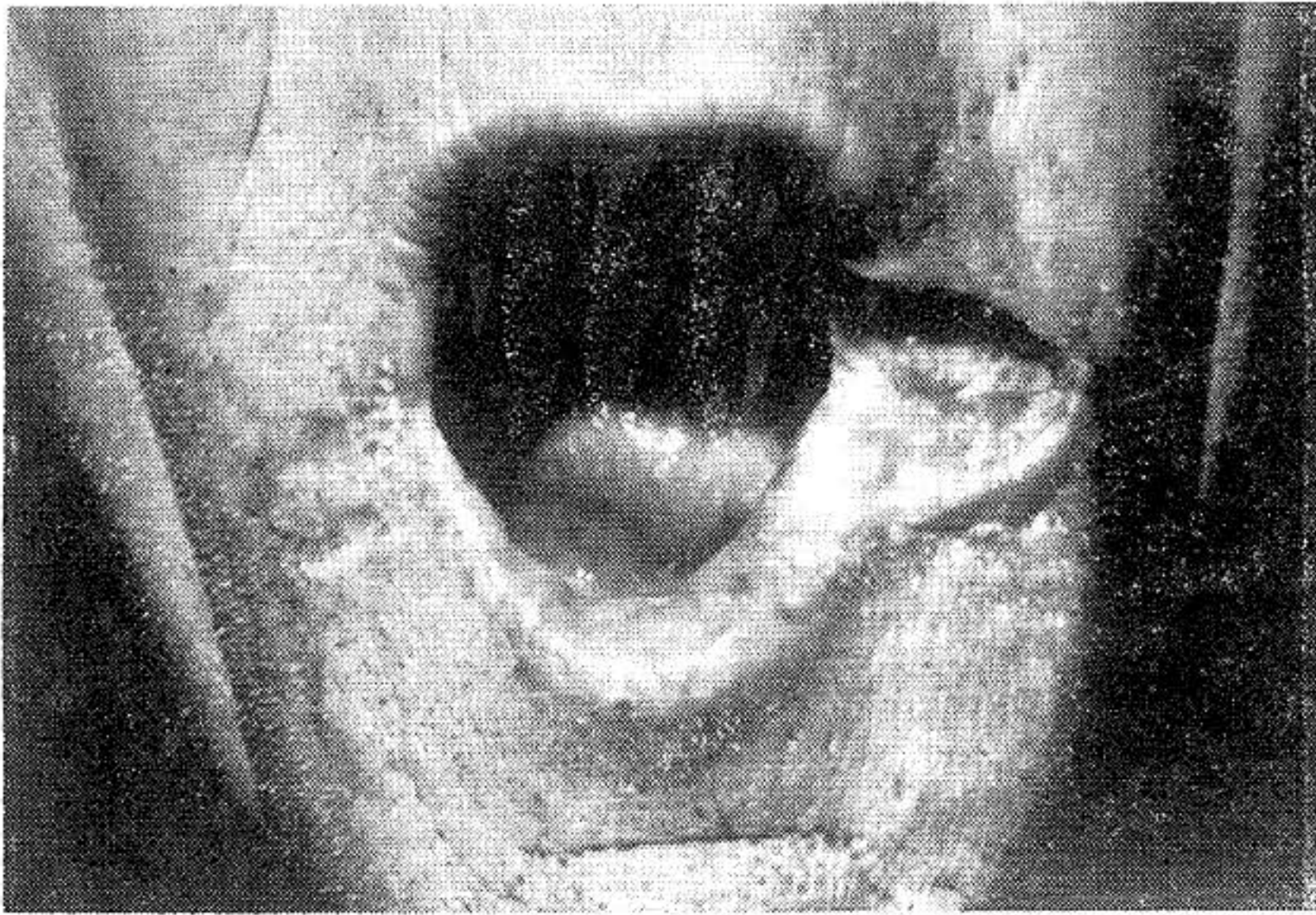
Antecedentes familiares: No contributorios.

Examen físico: Paciente bien nutrido y orientado, coopera. — **TA:** 120/70. **Pulso:** 68/min. regular. — **Respiraciones:** 12/min.

Hallazgos positivos: Boca edéntula. Úlcera triangular en comisura labial izquierda, 2,5 x 1,2 cm, con una superficie friable cubierta con un exudado adherente blanco grisáceo.

* Dermatólogo. Centro Médico de Caracas.

** Stanford University Medical Center. Departamento de Dermatología, Stanford, California, U.S.A.



Cuello: Pequeñas adenopatías dolorosas en lado izquierdo y axila izquierda.

Tórax: Roncus y crepitantes en el apex derecho que no se modificaban con la inspiración profunda ni la tos. Ritmo cardíaco regular con soplo sistólico de eyección II/IV, en el apex.

Pulsos periféricos: Normales.

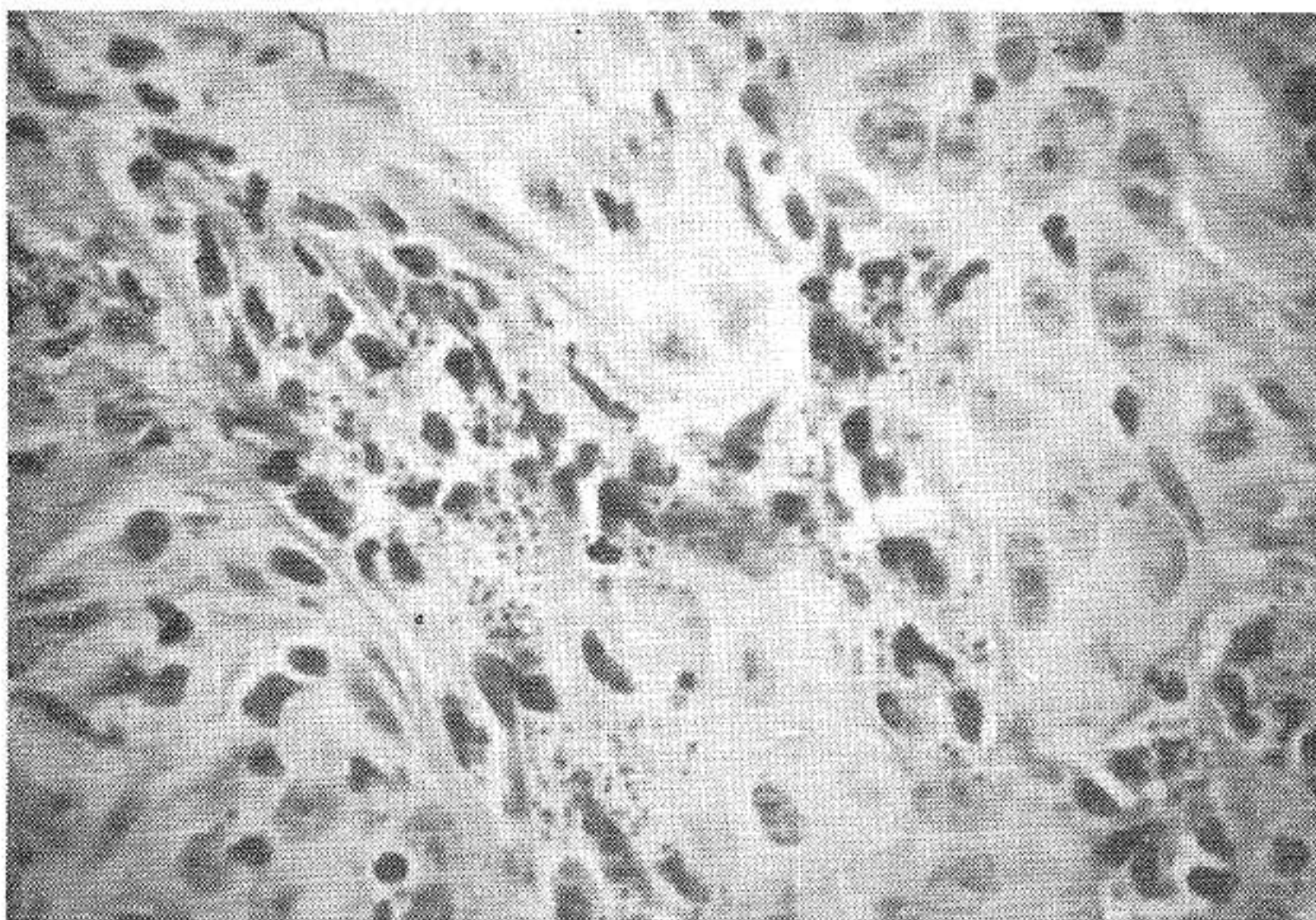
El resto del examen fue no contributorio.

EVOLUCION HOSPITALARIA

Fueron practicadas tres biopsias por el método del punch en la úlcera labial. Se coloreó con Hematoxilina Eosina, PAS y Metenamina Argéntica. Se observó Hiperplasia Pseudo-epiteliomatosa. El subcutis totalmente infiltrado por células plasmáticas e histiocitos, observándose en muchos de los últimos, cuerpos pequeños, uniformes, redondos y ovales, de menos de tres micrones de diámetro, rodeados por un halo claro (Figura N° 2).

Estos cuerpos internos mostraban un pequeño núcleo y coloreaban bien con PAS. El halo ("cápsula") coloreaba intensamente con Metenamina Argéntica. Estos microorganismos tenían el tamaño y la morfología del Histoplasma Capsulatum. Se descartó la Leishmania, por la ausencia de Cinetoplasto y por la reacción positiva del organismo a la coloración de PAS; así como por la presencia de la gruesa "cápsula" argirofílica.

La microscopía electrónica fue típica de Histoplasma Capsulatum: "H. Capsulatum dentro del citoplasma de los macrófagos se encuentra encerrado individualmente en vacuolas, la mayoría de las cuales tiene aspecto de fagosomas, ya que están delineados por una membrana continua trilaminar. La zona entre la pared del hongo y la membrana trilaminar del fagosoma, aparece como un halo, en la microscopía



de luz. En microscopia electrónica, esta zona está parcialmente llena con material granular citoplásmico".⁸

Al examen histopatológico de la epidermis también se visualizaron algunos micelios.

Cultivos con Agar Sabouraud con adición de Clorafenicol y Cicloheximida, mostraron crecimiento de numerosas colonias de *Histoplasma Capsulatum*, con aspecto algodonoso, y produciendo las macroaleuriosporas tuberculadas y piriformes características. El mismo cultivo mostró *Candida Albicans*, que en las secciones de tejido se observó como formas miceliales.

En los cultivos de esputo y orina se obtuvo *Histoplasma Capsulatum*.

La inoculación al ratón reveló crecimiento de *H. Capsulatum* en hígado y bazo.

La biopsia hepática en el paciente mostró numerosos granulomas integrados por células epiteloides y células gigantes sin evidencia de necrosis.

Los granulomas están situados irregularmente en el parenquima hepático. Sólo una célula contenía una estructura levaduriforme.

La coloración de PAS no evidenció microorganismos.

La biopsia de médula ósea, fue normal con cultivos y coloraciones, para hongos negativas.

La prueba de coccidioidina fue positiva con 9 m.m de eritema e induración.

Las siguientes pruebas fueron negativas en 48 horas: Histoplasmina, PPD, Oidiomicina, Tricofitina, y DNCB 0,5%.

Los cultivos bacterianos de la úlcera labial mostraron *Staphylococcus aureus*, coagulasa positiva y *candida albicans*.

Radiografía de tórax mostró pequeño granuloma en el lóbulo medio derecho, sin infiltrados.

El ECG mostró una onda R de progresión anormal que indica un infarto miocárdico anterior antiguo.

Las pruebas de laboratorio normales incluían: Examen de orina, calcio, fósforo, glucosa, BUN, ácido úrico, colesterol, proteínas totales, albúmina, creatinina, cloruros, sodio, potasio, CO₂, hemoglobina, bilirrubina, hematocrito, conteo de leucocitos, plaquetas, gammagrama hepático con Tcnetium 99, serie digestiva alta, enema de bario, cortisol en suero, 17 cetosteroides y 17 hidroxisteroides en orina de 24 horas.

Pruebas en Agar Gel con suero del paciente para determinar anticuerpos precipitinas de histoplasmosis, blastomicosis y coccidioidomicosis, fueron negativas.

Las pruebas de fijación de complemento para histoplasmosis (antígeno levadura) blastomicosis (antígeno levadura) y coccidioidomicosis (antígeno de coccidioidina) fueron negativas.

Con el antígeno de histoplasmina se obtuvo una fijación de complemento de 1/8.

La tomografía de adrenales y bazo fue normal, sin calcificaciones.

TRATAMIENTO

Premedicación con acetaminofen 650 mg PO. Anfotericina B 25/mg día. Le fue administrada endovenosa por cuatro semanas. El régimen diario le fue administrado en 500 cc de solución salina normal, agregándose 25 mg de Hidrocortisona y 500 unidades de heparina. La botella de solución salina fue envuelta en papel de aluminio y se administró en seis horas. Al sexto día de tratamiento se observó mejoría notable y tendencia a cicatrización de la úlcera. Durante los primeros días del tratamiento, el paciente refirió cefalea moderada. La úlcera oral cicatrizó completamente después de recibir un total de 600 mg de Anfotericina B en un período de cuatro semanas.

El paciente abandonó el hospital voluntariamente aduciendo problemas personales. Se ha controlado después de 18 meses sin presentar sintomatología.

Se practicó un estudio epidemiológico en la vivienda del paciente, examinándose muestras de suelo de los alrededores de la vivienda y del gallinero. Las muestras fueron procesadas por el método de Charlotte Campbell.⁹ No se obtuvo *Histoplasma Capsulatum* en el estudio histopatológico en los ratones inoculados, ni en los cultivos.

DISCUSION

La Histoplasmosis tiene diferentes modalidades clínicas que abarcan desde la infección leve autolimitada hasta los casos fatales diseminados, incluyendo los casos diseminados progresivos crónicos, con lesiones en piel y mucosas.

El paciente se infecta al inhalar las esporas saprofitas de *H. Capsulatum* y el sitio más frecuente de localización primaria de la Histoplasmosis es el Sistema Respiratorio.³ La infección se puede propagar desde el pulmón por vía hemática. Las lesiones pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero ocurre principalmente en aquellos órganos y tejidos ricos en células reticuloendoteliales, módulos linfáticos, médula ósea y membranas mucosas de la boca.

Cuando predominan las lesiones intestinales es probable que la lesión primaria estuviese localizada en los linfáticos intestinales y la infección fuese debida a ingestión más que inhalación de las esporas de *H. Capsulatum*.

La mayoría de las lesiones, tanto el sitio primario de infección en el pulmón como los focos diseminados en el bazo y en el hígado cicatrizan sin mayores molestias para el paciente y no dejan evidencia de su anterior actividad, con excepción de una reacción positiva a la prueba intradérmica de histoplasmina, calcificaciones características en el pulmón y ganglios hiliares, y calcificaciones típicas en el bazo y en el hígado.^{9,10,11}

En nuestro paciente la prueba de la histoplasmina fue negativa, probablemente debido a Anergia Inmunológica parcial, como se demostró al practicar la serie de pruebas intradérmicas.

La diseminación se evidenció con los cultivos positivos procedentes de la orina y de la úlcera del ángulo bucal, así como el probable compromiso hepático visto en las láminas histológicas.

El pulmón derecho presentó un nódulo solitario demostrado radiográficamente en el lóbulo medio, sin infiltrados. Se interpretó este hallazgo como una lesión residual de histoplasmosis pulmonar primaria.

El estado de la actividad de la lesión pulmonar o la presencia de otros focos activos que pudiesen ser fuentes de diseminación, son factores de crucial importancia para la terapia y pronóstico de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de las lesiones orales de Histoplasmosis debe incluir las neoplasias. El diagnóstico se establece por el aislamiento en cultivo del *Histoplasma Capsulatum*, como también por los frotis coloreados o secciones histológicas que revelan la presencia de los organismos de tamaño y aspecto característico.

La forma diseminada de Histoplasmosis puede ser fatal si no es tratada. Es difícil diferenciar entre pacientes con la forma diseminada crónica progresiva con lesiones mucocutáneas y aquellos con sólo lesiones mucosas como único signo de enfermedad activa.

Es posible que nuestro paciente tuviere una forma lentamente progresiva de histoplasmosis diseminada, que no se evidenció hasta que aparecieron las lesiones mucosas. Antes de su consulta, el paciente llevaba una vida normal sin signos de insuficiencia adrenal. La pérdida de peso fue atribuida por el paciente a la dieta blanda a que se sometió, por la úlcera labial.

La respuesta a la terapia con Anfotericina B fue sorprendente, con cicatrización rápida de la úlcera antes de haber alcanzado la dosis de un gramo.

Esta respuesta satisfactoria demuestra lo impredecible de la Anfotericina B en lo que respecta a la dosis óptima total.

Se asume que la dosis óptima total de Anfotericina B varía entre 1 y 3 gramos.

En nuestro paciente no se observaron reacciones adversas con Anfotericina B, a excepción de moderadas náuseas y cefálea al comienzo de la terapia.

RESUMEN

Un campesino de 51 años de edad, con tos crónica y disnea de esfuerzo,

sufrió traumatismo del labio con un tenedor, desarrollándose una úlcera en el sitio del trauma, en un período de tres semanas. Concomitantemente, presentó pérdida de peso corporal y adenopatías cervicales palpables. Una biopsia de la úlcera confirmó el diagnóstico de Histoplasmosis.

La cicatrización de la úlcera se produjo después de dos semanas de tratamiento con Anfotericina B intravenosa.

La úlcera se debió, probablemente, a una condición de "Locus Minoris" secundaria al trauma, con la localización posterior del *Histoplasma Capsulatum*.

Las lesiones orales de Histoplasmosis por inoculación directa (lesiones primarias) son muy poco frecuentes, y una lesión ulcerada requiere una evaluación para descartar la infección diseminada.

ABSTRACT

A 51-year-old-farmer with chronic cough and shortness of breath, sustained a puncture of the lip edge with a fork, developing in three weeks into an enlarging ulcer at the site of the trauma. Palpable neck lymph nodes and weight loss were present. A biopsy of the ulcer was diagnostic of Histoplasmosis.

Healing of the ulcer occurred after two weeks of therapy with amphotericin B intravenously.

The ulcer was probably determined by a "Locus Minoris" secondary to trauma, with subsequent localization of *Histoplasma Capsulatum*. Oral lesions of Histoplasmosis caused by direct inoculation (primary lesions) are very uncommon, and an ulcerated lesion warrants exhaustive evaluation to rule out systemic involvement.

REFERENCES

- 1 AJELLO, L.: Geographic distribution of *Histoplasma capsulatum*. *Mykosen*, 1: 147-115, 1958.
- 2 COMSTOCK, G. W., MICEUS, C. N., GOODMAN, N. L. and COLLINS, S.: Difference in the distribution of sensitivity to histoplasmin and isolations of *Histoplasma capsulatum*. *Am. J. Epidem.*, 88: 195-209, 1968.
- 3 FURCOLOW, M. D.: Recent studies in the epidemiology of Histoplasmosis. *Ann. New York Acad. Sci.*, 72: 127-164, 1958.
- 4 STRAUB, M. and SCHWARZ, J.: The healed Primary complex in Histoplasmosis. *Am. J. Clin. Path.* 25: 727-741, 1955.
- 5 PALMER, A. E., ALMOSCH, A. L. and SHAFFER, L. W.: Histoplasmosis with mucocutaneous manifestations. Report of a case. *Arch Dermat & Syph.* 45: 912-916, 1942.
- 6 MOORE, M. and JORSTAD, L. H.: Histoplasmosis and its Importance to otorhinolaryngologists. A Review with report of a new case. *Am. Otol. Rhin. & Laryng.* 52: 779-817, 1943.
- 7 SNOKE, P. O. and HEID, G. J.: Oral Histoplasmosis. *J. Oral Surg.*, 11: 241-242, 1953.
- 8 GAMWELL, E. B. and BRECKENRIDGE, R. L.: Histoplasmosis of the larynx. *Ann. Otol. Rhin. and Laryng.* 58: 249-259, 1949.
- 9 LEVER, W. and SCHAUMBURG-LEVER: *Histopathology of the Skin*. Philadelphia and Toronto, J. P. Lippincott Company, 5th edition, p. 324, 1975.
- 10 CAMPBELL, CHARLOTTE C.: Personal communication.
- 11 SCHWARZ, J., SILVERMAN, F. N., ADRIANO, S. M., STRAUB, M. and LEVINE S.: The relation of splenic calcification to histoplasmosis. *New England J. Med.* 252: 887-891, 1955.
- 12 SERVANSKY, B. and SCHWARZ, J.: The incidence of splenic calcification in positive reactors to Histoplasmin and tuberculin. *Am. J. Roentgenol.* 76: 53-59, 1956.