

Histoplasmosis bucal. Enfermedad sistémica subaguda que puede cursar inadvertida. Reporte de caso

Rodríguez Marín G¹, Jiménez Ruiz R², Romero T³

RESUMEN

La histoplasmosis es una micosis profunda que produce enfermedad pulmonar al inhalarse aire con contenido de microconidias del hongo *Histoplasma capsulatum*, presentándose con mayor incidencia en pacientes inmunocomprometidos; la infección bucal generalmente es secundaria a la pulmonar clasificándose como variante sistémica. Se presenta un caso de paciente femenina de 60 años de edad, inmunocompetente, asintomática, que es referida por presentar gingivitis persistente al tratamiento periodontal. Al examen clínico se observó lesiones eritematosas de aspecto granulomatoso en encía superior vestibular lateral izquierda y encía palatina extendiéndose a mucosa palatina, las cuales en su inicio pasaron inadvertidas al simular una gingivitis por irritantes locales. Con signos de focos de calcificación diseminado en la radiografía de tórax se procedió a la realización de biopsia incisional, evidenciándose características microscópicas consonas con histoplasmosis bucal, es referida al Servicio de Neumonología e Infectología indicándose como tratamiento Itraconazol por vía oral, erradicándose la infección en su totalidad.

PALABRAS CLAVE: histoplasmosis bucal, gingivitis, micosis profunda, histoplasmosis sistémica.

ABSTRACT

Histoplasmosis is a deep mycosis that causes lung disease by inhaling air containing microconidia of the fungus *histoplasma capsulatum*, presenting with a higher incidence in immunocompromised patients; the oral infection is generally secondary to the pulmonary infection, being classified as a systemic variant. We present a case of a 60-year-old female patient, immunocompetent, who is referred for presenting persistent gingivitis to periodontal treatment. On clinical examination, erythematous lesions with a granulomatous appearance were observed in the upper left lateral vestibular gingiva and palatal gingiva extending to the palatal mucosa, which initially went unnoticed by simulating gingivitis due to local irritants. With signs of a disseminated calcification foci in the chest X-ray, an incisional biopsy was performed, evidencing microscopic characteristics consistent with oral histoplasmosis. She was referred to the Pneumology and Infectious Diseases Service, indicating oral Itraconazole as treatment, eradicating the infection in its entirety.

KEY WORDS: oral histoplasmosis, gingivitis, deep mycosis, systemic histoplasmosis.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa micótica sistémica o profunda, relacionada con una respuesta granulomatosa del huésped, causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, afecta tanto a los seres humanos como a los animales¹⁻³, es conocida también como enfermedad de Darling debido a que fue descrita originalmente por el médico norteamericano Samuel Taylor Darling en Panamá, en el año 1906⁴. Se conocen tres especies de histoplasma, el *Histoplasma capsulatum*, que es el agente causal de la histoplasmosis americana; el *Histoplasma duboisii*

a quien se le atribuye la etiología de la histoplasmosis africana y el *Histoplasma farciminosum*, responsable de la patología en la especie equina¹. El *H. capsulatum* es un hongo termodimórfico, con forma de moho o micelio denominados macroconidios, formados por hifas ramificadas, se halla frecuentemente en hábitats cálidos y húmedos a temperatura ambiente entre 22°C a 29°C; suelos enriquecidos con nitrógeno proveniente de la contaminación por excrementos de aves domésticas y migratorias, así como murciélagos; cuando toman la morfología de levadura son denominados microconidios que ocurre al infectar a un >>>

¹Grice Rodríguez-Marín. Odontólogo, Magister Scientiarum en Ciencias Morfológicas (<https://orcid.org/0000-0001-8826-1149>). Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo. Valencia-Venezuela.

²Rudy Jiménez-Ruiz. Odontólogo, Magister en Investigación Educativa (<https://orcid.org/0000-0002-7454-8904>). Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo. Valencia-Venezuela.

³Tais Romero. Licenciada en Enfermería. Consultorio Médico Popular Malagón CPT II Malagón-Naguanagua. Valencia-Venezuela.

CORREO ELECTRÓNICO: gricerodriguez68@gmail.com

»» huésped humano; la transición de la fase mical a levadura en los tejidos del huésped es inducida principalmente por cambios de temperatura, siendo la óptima a 37°C^{2,5-7}. Es una enfermedad endémica en regiones con climas tropicales y templados, presenta una extensa distribución geográfica, con notables fluctuaciones en su incidencia a nivel mundial; en América Latina, se registran las tasas más elevadas en Venezuela, Colombia, Brasil, Argentina, Ecuador, Paraguay, Perú, México y Uruguay; en América del Norte, las zonas más afectadas comprenden los valles de los ríos Mississippi y Ohio; en África, se encuentra en la región subsahariana; en el suroeste de Asia y China es endémica; en Europa, se han documentado casos en cantidad limitada⁸⁻¹⁰, particularmente en Venezuela, se identifican regiones con una mayor prevalencia como el Distrito Capital, estados Miranda, Vargas, Carabobo, Aragua, Monagas, Zulia, Anzoátegui, Mérida, Táchira y Sucre, transformándose la enfermedad en un desafío diagnóstico en numerosos entornos urbanos, a pesar de que durante mucho tiempo se la haya considerado principalmente como una infección fúngica predominante en las comunidades rurales⁹. La patogenia inicia con la inhalación de las microconidias del histoplasma, que posteriormente experimentan una rápida transformación desde la forma mical a levadura; en la respuesta innata, los neutrófilos migran hacia la levadura pero no logran destruirla, seguidamente, los macrófagos alveolares fagocitan los hongos pero no pueden eliminarlos, lo que permite que la levadura se multiplique dentro de ellos. En personas con sistemas inmunocompetentes, se activa la inmunidad mediada por células T y estas células liberan citocinas proinflamatorias que estimulan a los fagocitos mononucleares, dando lugar a la producción del Factor de Necrosis Tumoral β (TNF- α) y otras citosinas (IFN- γ , TNF- α e IL-12), conduciendo la formación de granulomas bien definidos, existiendo el riesgo de que el hongo pueda diseminarse a otros órganos, la activación de la inmunidad celular permite su control rápido y los individuos se recuperan velozmente o desarrollan una latencia, resultando que la mayoría de las infecciones pasan desapercibidas por lo que esta enfermedad tiende a ser asintomática o presentar síntomas leves y autolimitados^{3,8,10-12}, no obstante, en individuos inmunodeprimidos o expuestos a una alta carga del agente patógeno, la respuesta inmunológica mediada por células T puede ser insuficiente para contener la infección, en estos casos, es común que se formen granulomas poco delimitados y la infección puede propagarse de manera progresiva, produciendo sintomatología en el paciente, adoptando una forma potencialmente letal, requiriendo hospi-

talización para recibir tratamiento antifúngico, siendo la causa más frecuente de esta progresión diseminada de la enfermedad la reactivación de una infección pulmonar previamente latente^{3,8,10}. Se ha señalado, que la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y/o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha generado un notable incremento en la frecuencia de esta infección micótica tanto en Venezuela como en otros países, afirmando que desde 1987 la micosis se ha considerado como una de las infecciones indicadoras del SIDA y en Venezuela desempeña un papel significativo como una infección que coexiste en pacientes con VIH/SIDA^{10,13}.

La enfermedad se divide en varias categorías, el primer grupo comprende la histoplasmosis primaria, que puede manifestarse de manera asintomática o subclínica, en formas pulmonares agudas, crónicas y cutáneas primarias, estas formas asintomáticas no presentan signos ni síntomas evidentes y solo son detectables mediante pruebas cutáneas de histoplasmina o radiografías, ya que algunos pacientes pueden mostrar áreas de calcificación pulmonar. Un segundo grupo comprende la histoplasmosis diseminada, que se presenta en formas agudas, subagudas y crónicas. El tercer grupo se refiere a la histoplasmosis diseminada asociada al VIH/SIDA, y el cuarto grupo incluye la histoplasmosis diseminada mediada inmunológicamente, que abarca el histoplasmodoma, la fibrosis mediastínica y el síndrome ocular^{1,8}.

La histoplasmosis diseminada suele afectar a personas con compromiso de la inmunidad mediada por células, la infección se extiende desde los pulmones a otros órganos y sistemas a través del torrente sanguíneo durante una fase aguda, esta variedad clínica se presenta con más frecuencia en pacientes con alteraciones inmunológicas graves (enfermedades neoplásicas, desnutrición severa, tratamientos con corticosteroides u otros agentes inmunosupresores y VIH/SIDA^{12,14}; sin embargo, actualmente se han reportado diversos casos de histoplasmosis en pacientes inmunocompetentes^{15,16}. La enfermedad afecta a diferentes órganos y tejidos, ocasionalmente tiene un efecto en la mucosa oral, siendo la afectación de cavidad bucal más común en la forma diseminada y generalmente se presentan en pacientes con un sistema inmunológico deficiente, aunque se han registrado casos recientes de lesiones en pacientes inmunocompetentes¹⁵. Las lesiones orales asociadas a la histoplasmosis pueden aparecer en cualquier área de la mucosa bucal, pero se observan con mayor frecuencia en la lengua, el paladar y la mucosa yugal⁷, clínicamente se pueden observar como nódulos hasta úlceras superficiales o profundas con tejido necrótico, que no »»

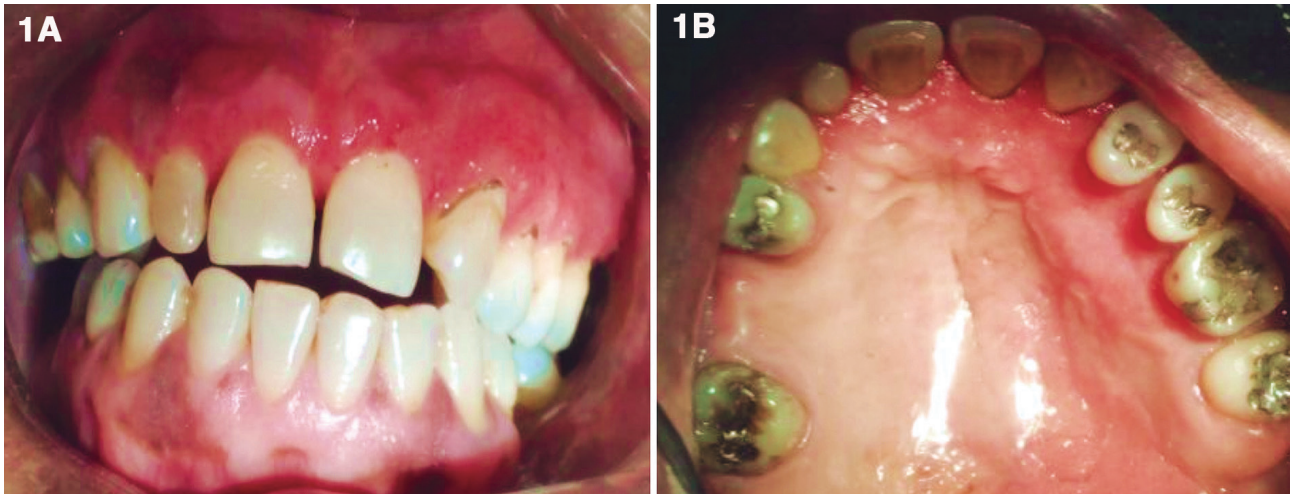


FIGURA 1. 1A: Lesión eritematosa granulomatosa en encía vestibular. **1B:** Lesión en encía palatina u mucosa palatina.



FIGURA 2. Rx de tórax (proyección anteroposterior). Se observan focos de calcificación diseminados

»» cicatrizan y que perduran por varias semanas, generalmente cubiertas por una pseudomembrana, cursando con sintomatología dolorosa¹⁷, en algunos casos semejando una neoplasia maligna, por lo que está indicada la biopsia de la lesión⁶, procedimiento de gran utilidad en los casos de enfermedad mucocutánea, en donde se puede observar desde una reacción inflamatoria aguda con numerosos polimorfonucleares y macrófagos que contienen gran cantidad de levaduras intracelulares de histoplasma de 2 a 4 Qm de diámetro y de forma oval, con brotes pequeños, hasta un infiltrado granulomatoso de células epiteliales y células gigantes multinucleadas, con áreas de necrosis¹.

REPORTE DE CASO

Es referida paciente femenina de 60 años de edad, natural y procedente de Valencia estado Carabobo, raza mestiza, profesión enfermera, con antecedentes tabáquicos, por presentar gingivitis persistente al tratamiento periodontal, de 3 meses de evolución, hemorrágica al cepillado dental. En la evaluación clínica se observó lesión eritematosa, de superficie granulomatosa localizada en encía marginal, papilar y adherida desde unidad dentaria 12 hasta la 26, vestibular y palatina, extendiéndose a mucosa lateral izquierda de paladar duro y anterior izquierda del blando (*Figura 1*), asintomática, ausencia de linfadenopatías. En la anamnesis la paciente manifiesta la presencia de aves (palomas) en el entorno laboral. Con valores normales de biometría hemática y química sanguínea, serología negativa para VIH, aunado a presunción diagnóstica de histoplasmosis bucal, se indicó radiografía de tórax, evidenciándose signos radiográficos de focos de calcificación (*Figura 2*); se procedió a la realización de biopsia incisional, destacándose en el examen histopatológico la presencia característica de granulomas epitelioides con células gigantes multinucleadas tipo Lashans con estructuras levaduriforme y halo periférico en su citoplasma, confirmándose la presencia del hongo en tinción de PAS. Siendo la paciente referida al Servicio de Neumonología e Infectología, se indica el esquema de tratamiento con Itraconazol en tabletas de 100 mg, 1 tableta cada 12 horas durante 3 meses seguido de 100 mg cada 24 horas por 1 »»



FIGURA 3. Evolución a los 5 meses del tratamiento



FIGURA 4. Evolución a los 3 años después del tratamiento.

»»» mes adicional, conjuntamente con control clínico y perfil hepático. Debido a remanencia de lesiones (Figura 3) se extiende esta última dosis por 3 meses adicionales, erradicando la infección en su totalidad y remisión completa de las lesiones bucales (Figura 4).

DISCUSIÓN

La histoplasmosis bucal es una enfermedad infecciosa que puede cursar de forma inadvertida por algún periodo de tiempo debido a sus diferentes manifestaciones clínicas; muy raramente se presenta como una enfermedad primaria, generalmente es una manifestación de la enfermedad diseminada y cuando cursa de forma asintomática en pacientes inmunocompetentes el diagnóstico de histoplasmosis no es

de los más considerados, aún tomando en cuenta que una gran parte de la población ha sido expuesta a la inhalación de microconidias del *H. capsulatum*, especialmente en las regiones de clima tropical. El hongo penetra alcanzando los alveolos pulmonares, a 37°C se transforma en levadura logrando sobrevivir en el interior de los macrófagos los cuales sirven de transporte para llegar a otros tejidos y órganos a través de la vía hemática y linfática¹⁸, siendo categorizado como parásito intracelular facultativo, aunque puede alojarse en el medio extracelular de preferencia lo hace en los macrófagos, monocitos y neutrófilos, también puede internalizar las células epiteliales transformándose estas en reservorios alternativos para infecciones persistentes¹². En pacientes con signos y síntomas se hace evidente la aplicación »»»

»» de protocolos de abordaje de la enfermedad, mientras que cuando la orientación diagnóstica es a partir de lesiones bucales se requiere de experiencia clínica especialmente si las lesiones no son características (úlceras con pseudomembrana fibrinolítica y aspecto granulomatoso), como el caso presentado, el cual se inicia con presencia de eritema a nivel gingival, simulando solo gingivitis. La histopatología constituye una de las pruebas más convenientes para el diagnóstico de lesiones bucales, aun cuando la pared de la levadura se tiñe débilmente con hematoxilina eosina nos permite reconocer que en individuos inmunocompetentes el hongo evoca una reacción granulomatosa con predominio de células epitelioides y gigantes en cuyo interior se observan las levaduras, complementando con tinción específica como PAS o Grocott-Gomori en donde la intensidad de la coloración es mayor permitiendo observar muy bien al microorganismo y la respuesta hística del hospedero ya que en individuos inmunodeprimidos se observan abundantes levaduras dentro de los macrófagos. Una vez identificado el hongo se debe descartar afectación en otros órganos y tejidos¹².

CONCLUSIÓN

La histoplasmosis bucal generalmente es manifestación de enfermedad diseminada de la micosis profunda, con mayor incidencia en pacientes con compromiso en la respuesta inmunológica pero se ha observado en pacientes inmunocompetentes; su variabilidad clínica puede confundir el diagnóstico, siendo de gran importancia para descartar afección de otros órganos y tejidos que puedan comprometer la salud general del paciente. Es de suma importancia considerar diagnóstico clínico para la detección de la histoplasmosis aun cuando las lesiones existentes no sean las más comunes, independientemente de la edad, género y condición inmune del paciente; representando la biopsia de estos tejidos una técnica diagnóstica de gran utilidad.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores manifiestan que no existe ningún tipo de conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Saldaña L, Dr. Galarza C, Cortéz F. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: histoplasmosis. *Dermatol Perú*. 2010;20(1):1-14.
2. Pol J, Patil P, Pol V, Shinde R. Histoplasmosis in nasopharynx clinically mistaken for nasopharyngeal malignancy.

- Romanian Journal of Rhinology*. 2023;13(50):77-82. DOI: 10.2478/rjr-2023-001.
3. Singh A, Gauri M, Gautam P, Gautam D, Haq M, Handa AC, Handa KK. Head and neck involvement with histoplasmosis; the great masquerader. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(5):678-83. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.06.002.
4. Kumar P, Gupta S, Garg A, Urs A, Augustine J, Sharma P, et al. Oral Localized Lesion on the Tongue in an Immunocompetent Individual: A Report of a Rare Case With a Comprehensive Review of the Literature. *Cureus*. 2023;15(1):1-9. DOI: 10.7759/cureus.33469.
5. Mittal J, Ponce M, Gendlina I, Nosanchuk J. Histoplasma capsulatum: Mechanisms for pathogenesis. En: Herold S, editor. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Nueva York: Springer Verlag Books;2019:157-91. doi: 10.1007/82/2018/114.
6. Vidyanath S, Shameena P, Sudha S, Nair R. Disseminated histoplasmosis with oral and cutaneous manifestations. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013;17(1):139-42. doi: 10.4103/0973-029X.110722.
7. Folk G, Nelson B. Oral Histoplasmosis. *Head Neck Pathol*. 2017;11(4):513-16. doi: 10.1007/s12105-017-0797-y.
8. Wheat L, Azar M, Bahr N, Spec A, Relich R, Hage C. Histoplasmosis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2016;30(1):207-27. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.009>.
9. Mata-Essayag S, Landaeta M, Merino R, Garrido L, Mota D, Pineda J. et al. Histoplasmosis en Venezuela: un enemigo no sospechado. *Tribuna del Investigador*. 2018;19(1):85-96.
10. Bongomin F, Nsenga L. Introductory Chapter: The Global Distribution of Human Histoplasmosis - An Overview. En: Bongomin F, editor. *Histoplasma and Histoplasmosis*. Reino Unido: IntechOpen; 2020:3-7. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.92981>
11. Barros N, Wheat J, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(2):236-57 doi: 10.3390/jof9020236.
12. Fernández C, Illnait M, Martínez G, Perurena M, Monroy Vaca E. Una actualización acerca de histoplasmosis. *Rev Cubana Med Trop*. 2011;63(3):189-205.
13. Bahr N, Antinori S, Wheat L, Sarosi G. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River Valley. *Curr Trop Med Rep*. 2015; 2(2):70-80. doi: 10.1007/s40475-015-0044-0.
14. Linder K, Kauffman C. Histoplasmosis: Epidemiology, diagnosis, and clinical manifestations. *Current Fungal Infection Reports*. 2019;13(3):120-8. <https://doi.org/10.1007/s12281-019-00341-x>.
15. Iqbal F, Schifter M, Coleman HG. Oral presentation of histoplasmosis in an immunocompetent patient: a diagnostic challenge. *Aust Dent J*. 2014;59(3):386-8. doi: 10.1111/adj.12187.
16. Kumar P, Gupta S, Garg A, Urs A, Augustine J, Sharma P, et al. Oral Localized Lesion on the Tongue in an

Immunocompetent Individual: A Report of a Rare Case With a Comprehensive Review of the Literature. *Cureus*. 2023;15(1):1-9. DOI:10.7759/cureus.33469.

17. Muñante J, de Assis A, Olate S, Lyrio M, de Moraes M. Treating oral histoplasmosis in an immunocompetent pa-

tient. *J Am Dent Assoc*. 2009;140(11):1373-6. doi: 10.14219/jada.archive.2009.0072.

18. Tobón A. Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. *Infectio*. 2012;16(35):126-8.