

## Histoplasmosis bucal

### Oral histoplasmosis

Jennys Peraza Bordao<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6203-0828>

Pedro Rosales Torres<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0606-8914>

Alexander Morales Fontaine<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0233-0735>

Rafael Pila Pérez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7105-6664>

Yaxsier de Armas Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6255-5525>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Oncológico Provincial de Camagüey. Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico “Manuel Ascunce Domenech”. Camagüey, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [jennyspb@ipk.sld.cu](mailto:jennyspb@ipk.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La histoplasmosis es una micosis causada por *Histoplasma capsulatum*. Este hongo se encuentra en las excretas de algunos animales (murciélagos y aves) y su reservorio es el suelo. Es una enfermedad endémica en el continente americano. La inhalación de esporas causa infección pulmonar primaria que puede diseminarse.

**Objetivo:** Describir un caso de histoplasmosis bucal en un paciente seronegativo al virus de inmunodeficiencia humana.

**Caso clínico:** Paciente diabético, fumador y alcohólico con cuadro febril de varios meses acompañado de manifestaciones respiratorias. Además, se constataron úlceras en encías y lengua, lesiones nodulares en mucosas del carrillo, fondo del surco vestibular y reborde alveolar. Se informó anemia, leucopenia y aumento de la velocidad de sedimentación globular. El diagnóstico se confirmó mediante citología e histopatología. La terapéutica empleada fue itraconazol 200 mg tres veces al día, luego 200 mg dos veces al día por dos meses y una tableta diaria hasta seis meses después del segundo mes. El paciente se encuentra asintomático y las lesiones bucales desaparecieron.

**Conclusiones:** La histoplasmosis se diagnostica fundamentalmente por la epidemiología, la clínica y el cultivo. Los estudios citopatológicos e histopatológicos de la úlcera confirman el diagnóstico. Este caso representa una forma no habitual de presentación de la enfermedad, que aunque no se sospecha usualmente, puede ocurrir. Este trabajo es una alerta a los estomatólogos, maxilofaciales y a todo aquel personal de la salud que asiste a pacientes con manifestaciones sistémicas.

**Palabras clave:** histoplasmosis; lesión bucal; diabetes, fumador; alcoholismo crónico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Histoplasmosis is a mycosis caused by *Histoplasma capsulatum*. This fungus is found in the feces of some animals (bats and birds) and its reservoir is the soil. Histoplasmosis is an endemic disease in the American continent. Inhalation of spores causes primary pulmonary infection, which may in turn be disseminated.

**Objective:** Describe a case of oral histoplasmosis in a patient seronegative to the human immunodeficiency virus.

**Clinical case:** A case is presented of a diabetic, smoker and alcoholic patient with fever of several months' evolution and respiratory manifestations. Examination revealed ulcers in the patient's gums and tongue, as well as nodular lesions in the mouth mucosa, the bottom of the vestibular sulcus and the alveolar ridge. Laboratory testing found anemia, leucopenia and an increased globular sedimentation rate. The diagnosis was confirmed by cytology and histopathology. The treatment indicated was 200 mg itraconazole three times a day and then 200 mg twice a day for two months, and a daily tablet for six months after the second month. The patient is now asymptomatic and the oral lesions have disappeared.

**Conclusions:** Histoplasmosis is mainly diagnosed by epidemiological testing, clinical examination and culture. Cytopathologic and histopathological analysis of the ulcer confirm the diagnosis. The case illustrates an infrequent form of presentation of the disease, not usually suspected but possible. The study is a warning to dentists, maxillofacial specialists and all the health personnel caring for patients with systemic manifestations.

**Keywords:** histoplasmosis; oral lesion; diabetes; smoker; chronic alcoholism.

Recibido: 10/01/2020

Aceptado: 01/10/2020

## Introducción

La histoplasmosis es una micosis granulomatosa generalizada, causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, que afecta al hombre y a los animales. Se adquiere por inhalación de las microconidias que se encuentran en el suelo; causa lesiones bien circunscritas y difunde por los vasos linfáticos pulmonares y por la sangre a diferentes órganos, pudiendo presentarse clínicamente como una infección asintomática, infección primaria pulmonar y cutánea, aguda o crónica, y formas secundarias diseminadas. Actualmente se consideran tres variedades de una misma especie: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*; *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*; *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum*.<sup>(1)</sup>

La histoplasmosis es una enfermedad que se ha descrito en los seis continentes donde habita el hombre. Predomina en los valles de los grandes ríos de todo el continente americano. Las áreas más importantes se localizan en EE UU, México, Brasil, Venezuela, Colombia, Perú, Argentina, Panamá, entre otros. También ha sido informada en áreas del Caribe (Cuba, Trinidad-Tobago, Barbados, República Dominicana, Puerto Rico, Jamaica).<sup>(2)</sup> En Cuba, la histoplasmosis se considera una enfermedad profesional y de declaración obligatoria, siendo las cuevas las principales fuentes de infección en el país.<sup>(3)</sup>

El hecho de que la infección, se adquiera por la inhalación de las partículas infectantes del hongo (conidios) que crece de manera saprofítica en el suelo así como en las deyecciones de los animales, plantea un problema difícil de controlar a pesar de los perfeccionamientos recientes en epidemiología, histopatología y la aparición de nuevos fármacos antimicótico.<sup>(3)</sup>

Las formas graves de la histoplasmosis diseminada ocurren en individuos con diversos grados de compromiso de la inmunidad mediada por células, por esa razón estos presentan mayor riesgo de episodios más agudo y grave a medida que el deterioro inmunológico sea más evidente. Se describe, que en los inicios de la pandemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), más de 90 % de los casos de histoplasmosis diseminada correspondían a individuos VIH, por lo que se consideró una enfermedad definitoria de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>(1,2,3)</sup>

En este artículo se describe un caso de histoplasmosis bucal en un paciente seronegativo al VIH (presentación no frecuente de la enfermedad) que constituye una alerta para los médicos, estomatólogos y maxilofaciales que atienden estas manifestaciones.

## Caso clínico

Paciente masculino de 51 años de edad, blanco, agricultor, fumador de dos cajetillas de cigarrillos diarias, alcohólico crónico, diabético tipo 2 desde hace doce años por lo cual tiene terapéutica con glibenclamida 5 mg, seis tabletas diarias y no realiza dieta adecuada. Hace cuatro meses presentó un cuadro febril de 38 °C-39 °C, acompañado de manifestaciones respiratorias por lo que tuvo que acudir a un facultativo en varias ocasiones hasta que mejoró después de 30 días. Desde hace dos meses y medio de evolución presentó lesión en la encía, lengua, con molestias en la “garganta” y para deglutir, en ocasiones con dolor, cuando los alimentos eran de “temperatura elevada”. Se remitió al estomatólogo, el cual lo refiere al maxilofacial y este a la consulta de Medicina Interna del Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Manuel Ascunce Domenech" es ingresado para su tratamiento. El paciente además presentó astenia y pérdida de 8 kg de peso.

El individuo tiene antecedente de emplear las deyecciones de los animales (aves, cerdos y ganado mayor) para elaborar abono para los cultivos de frutales, arroz y vegetales desde hace varios años.

### Datos positivos al examen físico

Aparato cardiorrespiratorio: Murmullo vesicular disminuido, estertores roncós y sibilantes en ambos campos pulmonares, tonos golpeados rítmicos, tensión arterial de 140/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 latidos por min. Pulsos periféricos todos presentes y normales. El abdomen no presentó alteración al igual que el sistema nervioso y genitourinario. El tacto rectal fue normal y fondo de ojo sin alteración.

Examen bucal: Presenta numerosas lesiones nodulares entre 0,5 a 2 cm, hipercoloreadas rojizas en mucosa de carrillo, encía, fondo del surco vestibular y reborde alveolar (Fig.1). Además, se observa una lesión ulcerada en el carrillo y en la lengua se aprecian dos lesiones ulceradas de 0,5 a 1 cm cubierta por una membrana grisácea.



**Fig. 1** - Lesión nodular, hipercoloreada, rojiza en la encía y reborde alveolar.

Exámenes de laboratorio: Hemoglobina 9,0 g/L, hematocrito 30 %, leucocitos  $4,7 \times 10^9/L$ , con diferencial normal, velocidad de sedimentación globular 60 mm/h, glicemia 11 mmol/L; creatinina, iones, enzimas hepáticas, incluyendo lactato deshidrogenasa fueron normales.

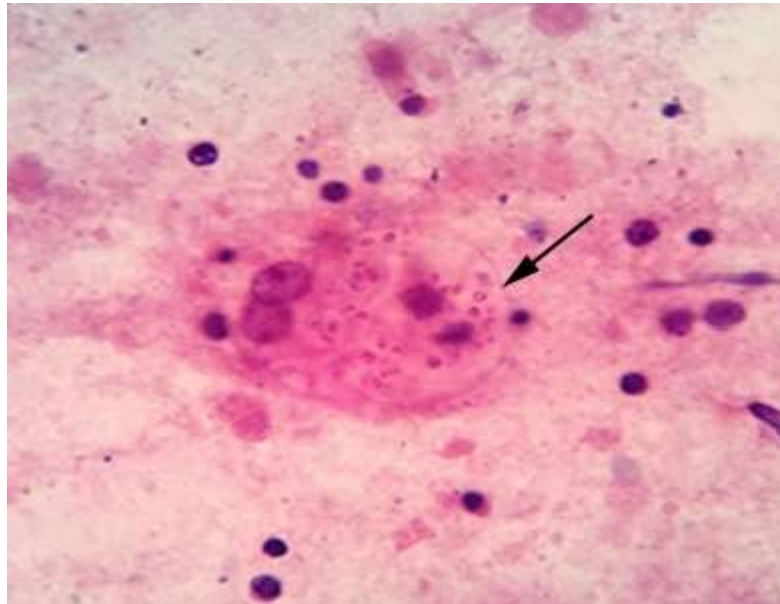
Las pruebas serológicas para sífilis y VIH fueron negativas. La función renal sin alteraciones. Láminas periféricas: hipocromía XX, volumen corpuscular medio (VCM) 70 fL y plaquetas normales.

Exámenes microbiológicos: Hemocultivos en agar Sabouraud y medio de Lowenstein-Jensen resultaron negativos. Los mismos se realizaron en varias ocasiones. Se practicó cultivo a partir de la lesión de la encía y se obtuvo un hongo filamentoso que mostraba macroconidias y microconidias compatibles con *H. capsulatum*. No se realizaron estudios de esputos, ya que el paciente no tenía secreciones pulmonares. Tampoco, se pudo realizar inmunodifusión doble en gel de agarosa, ni análisis de antígeno en orina por no contar con las pruebas en el laboratorio del Hospital “Manuel Ascunce Domenech”.

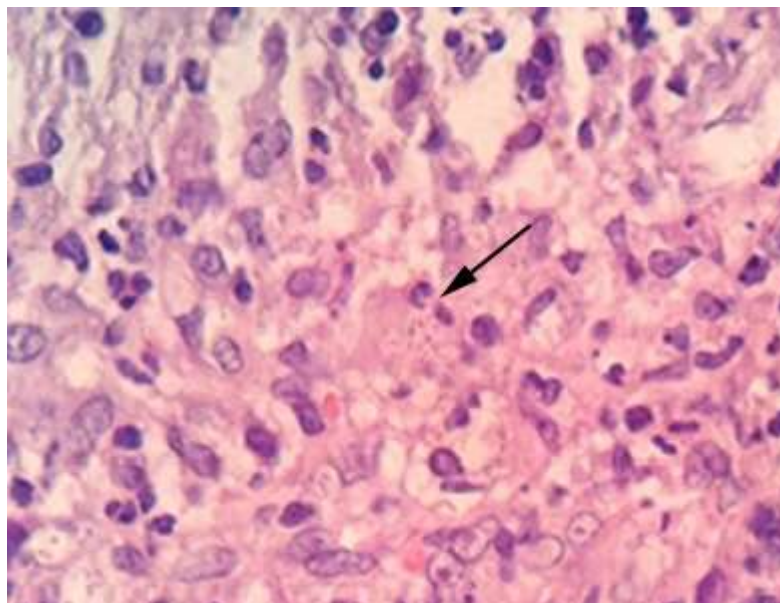
Exámenes imagenológicos: Radiografía de tórax con enfisema generalizado y reforzamiento de ambos campos pulmonares. Los ultrasonidos abdominal y de próstata no mostraron anomalías al igual que la Tomografía Axial Computarizada (TAC) de abdomen y mediastino. Electrocardiograma normal.

Hallazgos anatomopatológicos: En el estudio citológico de la lesión se muestra macrófagos con presencia de levaduras intracitoplasmática (*H. capsulatum*) y halo claro perinuclear, con respuesta inflamatoria ligera (Fig. 2). En la biopsia de la lesión bucal se muestra la presencia de células epitelioides en el tejido conectivo, histiocitos que muestran las levaduras

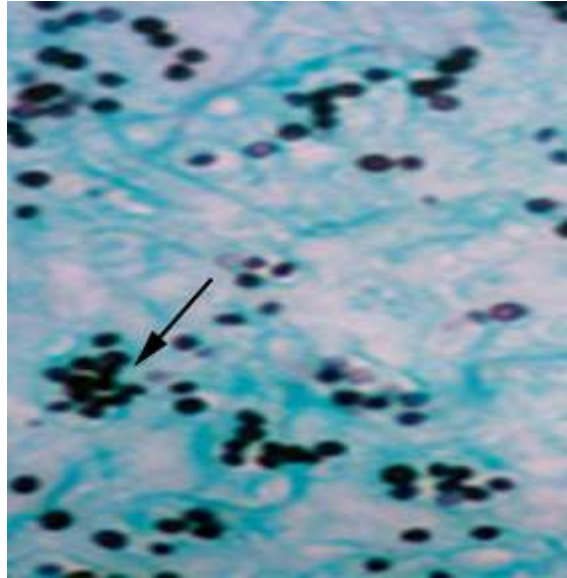
intracelulares basofílicas ovales con un halo claro a su alrededor característico de *H. capsulatum* (Fig. 3 y 4).



**Fig. 2** - Extendido citológico que muestra macrófagos con presencia de levaduras intracitoplasmática (*H. capsulatum*) como señala la flecha y halo claro perinuclear. Respuesta inflamatoria ligera. H/E, 1000x.



**Fig. 3** - Corte histológico de mucosa bucal con presencia de células epitelioides en el tejido conectivo e histiocitos que muestran levaduras intracelulares basofílicas oval con un halo claro a su alrededor característico de *Histoplasma capsulatum*. H/E, 40x



**Fig. 4** - Corte histológico de mucosa bucal donde se observan las levaduras (*H. capsulatum*) teñidas en negro. Coloración de Grocott, 40x.

Para el tratamiento del paciente se empleó itraconazol, la dosis correspondiente de 200 mg 3 veces al día por 3 días, seguido de 200 mg 2 veces al día durante 2 meses y luego 200 mg diario durante 6 meses. Se administró con las comidas y monitorizando la función hepática. El paciente después de 4 meses se encuentra asintomático y sin lesiones bucales.

## Discusión

La histoplasmosis se describió a inicios del siglo pasado (1905) durante la construcción del Canal de Panamá por Samuel Darling. En los años siguientes se diagnosticaron otros casos (estudios post mortem) de pacientes que provenían de áreas tropicales, por lo que se consideró que la enfermedad era propia de estas áreas. Sin embargo, se han descrito casos en Asia, África, Australia y Oceanía. En Europa se identifica la enfermedad como micosis de importación y recientemente se constatan pocos informes autóctonos.<sup>(1,2,3)</sup>

En Cuba, los primeros estudios comenzaron en 1951, con identificación del agente mediante cultivo a partir de diferentes muestras clínicas. Los tres primeros brotes epidémicos de histoplasmosis ocurrieron en las provincias occidentales con más de 300 personas afectadas, uno de los mayores registrados en el mundo hasta ese momento. Otros brotes se han descritos en La Habana, Matanzas, Pinar del Río, Ciego de Ávila y el municipio Isla de la Juventud.<sup>(3)</sup> El presente caso se describe en Camagüey.

El primer aislamiento del hongo (*H. capsulatum*) en la naturaleza (suelo) se realizó por Emmons en 1949 y posteriormente se comunican otros en el suelo de las cavernas, minas y excrementos de animales.<sup>(4)</sup> Elementos que se relacionan con la adquisición de la enfermedad y que se presentó en el caso actual.

La enfermedad se describe a cualquier edad, no obstante, con mayor riesgo en menores de 2 años y mayores de 50, el color de piel blanca es hasta 25 % más susceptible de adquirir la enfermedad que el de la piel negra.<sup>(5)</sup> Entre otros factores de riesgo, que conllevan a la forma progresiva y crónica de la enfermedad, están los pacientes con distintos tipos de inmunodeficiencias tales como: diabetes mellitus, tumores sólidos, linfomas, leucemias, trasplantes de órganos, corticoterapia y alcoholismo. Es importante destacar el impacto de la pandemia de sida en el incremento de casos de histoplasmosis.<sup>(5)</sup> El presente caso poseía varios factores de riesgo citados por lo que no es causal que haya adquirido la enfermedad. Además es seronegativo al VIH, lo que complejiza el diagnóstico, debido a la relación que existe entre VIH y histoplasmosis diseminada.<sup>(1,2,3)</sup>

La edad, la intensidad de la exposición infectante, la virulencia de la cepa y el estado inmunológico del huésped son factores que determinan la forma clínica y el pronóstico de la enfermedad.<sup>(2,3,4,5)</sup> Se produce una gran variedad de manifestaciones clínicas y existen muchas clasificaciones de la enfermedad. La misma se puede dividir en: primo infección pulmonar aguda, pulmonar crónica y diseminada progresiva. Esta última, cuando se presenta en un paciente inmunocompetente puede indicar una inmunodeficiencia no diagnosticada y generalmente se debe a la alta concentración de inóculo al que se expone el paciente.<sup>(6)</sup> Este aspecto cobra interés e importancia en el individuo analizado debido a la labor que realiza.

Las lesiones cutáneas y mucosas en la histoplasmosis son inespecíficas y ocurren entre el 4 % y 11 % de los pacientes. Las mismas resultan de la invasión secundaria a la piel de las formas diseminadas y a la presentación tardía de la enfermedad.<sup>(7)</sup> Las lesiones cutáneas y de mucosas ocurren entre el 10 % y 25 % en los pacientes con sida en los Estados Unidos. Sin embargo, en América Latina pueden estar presentes hasta en el 65 % de los enfermos, probablemente a diferencias en la virulencia de las cepas.<sup>(8)</sup>

Las manifestaciones mucocutáneas de la histoplasmosis varían en morfología y distribución. Se describen pápulas, nódulos, vesículas, lesiones erosivas, úlceras, lesiones cutáneas ulcerativas, úlceras bucales o nasales. En las formas diseminadas de la enfermedad las lesiones más frecuentes son las úlceras, nódulos y pápulas múltiples tipo molusco contagioso.<sup>(8)</sup> Recientemente, *Morote* y otros identificaron lesiones cutáneas en 31 de 349 (8,9 %) con histoplasmosis diseminada, 62 % de ellas se constataron en la cavidad bucal, ubicadas 43,6 %



en el paladar y 50 % en los labios.<sup>(8)</sup> En la India se sugiere que la histoplasmosis tiende a ocurrir en la cavidad bucal,<sup>(6)</sup> similar a la descripción del presente caso. No obstante, la presentación bucal de la enfermedad, como se describe en este caso, es inusualmente observada, así como su seronegatividad al VIH.

Al examen físico, las formas diseminadas se observan como úlceras orofaríngeas, profundas, indoloras o no, a nivel de la lengua, mucosa bucal, laringe, encías y los labios que pueden ser diagnosticadas como neoplasias malignas. Además, pueden encontrarse placas eritematosas o nódulos tumorales.<sup>(1,2,5)</sup> En el paciente se observó afectación de lengua, encía, mucosa del carrillo, así como del surco vestibular y reborde alveolar. El cuadro clínico suele estar acompañado de debilidad, pérdida de peso, adenopatías, fiebre y compromiso respiratorio, como se observó en nuestro paciente. En ocasiones pueden encontrarse hepatoesplenomegalia, aspecto que no se constata en este caso.<sup>(1,2,5)</sup>

Los exámenes de laboratorio de los pacientes con histoplasmosis se caracterizan por anemia y leucopenia, al igual que el aumento de la eritrosedimentación globular,<sup>(1,2,5)</sup> lo que coincide con las características antes descritas del actual caso. Por otra parte, en las formas diseminadas progresivas y agudas, pueden ocurrir pancitopenia o plaquetopenia, así como la elevación de la fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa,<sup>(1,2,5)</sup> no observado en este caso.

Es válido destacar que existen tres pruebas disponibles para la detección de anticuerpos específicos para *H. capsulatum*: inmunodifusión doble en gel de agarosa, fijación del complemento y ensayos inmunoenzimáticos. La sensibilidad de las pruebas en la histoplasmosis diseminada es del 75 %.<sup>(1,2)</sup> No obstante, a pesar de su utilidad, no se encuentran disponibles en todos los laboratorios. De la misma manera, existen dos pruebas rápidas que facilitan la determinación de antígeno en la orina (sensibilidad 82 %) o en suero del paciente (sensibilidad del 60 %).<sup>(1,2)</sup> Tampoco disponibles en nuestro medio. En la actualidad, la identificación de levaduras mediante la histopatología o citología y el cultivo del agente etiológico se consideran la técnica de oro para el diagnóstico de la histoplasmosis.<sup>(1,2,5,8)</sup>

En el presente caso se utiliza la citología y biopsia de la encía para confirmar la histoplasmosis. Los hallazgos mostraron abundantes levaduras pequeñas, redondeadas y ovaladas (intracelulares, rodeadas de un halo, compatibles con *H. capsulatum*).<sup>(1,2,5,8)</sup> El hongo es visible con la técnica de hematoxilina-eosina pero su demostración es mejor con las tinciones de metenammina de Gomori, Grocott, Gridley y ácido periódico de Schiff.<sup>(1,5)</sup> El diagnóstico diferencial debe realizarse con otros tipos de micosis, así como leishmaniasis, tumor carcinoide de pulmón, diferentes tipos de infección por bacterias, sarcoidosis, tuberculosis, linfomas, neumonía aspirativa, entre otras.<sup>(1)</sup>

Los estudios imagenológicos son indispensables para los casos con afectación pulmonar, meníngea, ósea y afectación adrenal.<sup>(1)</sup> No presente en el caso actual.

El tratamiento exitoso, la dosis y su forma de administración dependen de las manifestaciones clínicas del enfermo, así como de las enfermedades asociadas y sus tratamientos.<sup>(1,2,4)</sup> Se han empleado compuestos azólicos (voriconazol, posaconazol y ravuconazol) debido a su actividad in vitro e in vivo frente a *H. capsulatum*. De la misma manera, se describe el uso de las sulfas para la histoplasmosis progresiva crónica. Sin embargo, el fármaco de elección es la anfotericina B, que se utiliza en pacientes gravemente enfermos y en los que no toleran la vía oral. Por su parte, el itraconazol se emplea con dosis correspondiente de 200 mg tres veces al día durante tres días, para luego continuar con dosis de mantenimiento de 200 mg una o dos veces al día dependiendo de la severidad de la infección. Esquema similar se utilizó en el paciente analizado, que afortunadamente logró resolución completa de la enfermedad.

En resumen, esta forma de presentación de histoplasmosis en la encía no es la más habitual y puede conllevar a que los facultativos no la sospechen, máxime en un paciente seronegativo al VIH. Los estudios histopatológicos son de gran utilidad y unido al cultivo constituyen las vías más importantes para el diagnóstico. La descripción de este caso permite alertar a los servicios de salud sobre la presencia del patógeno.

## Referencias bibliográficas

1. Akram SM, Koirala J. Histoplasmosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
2. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat J, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(1):13-30. Disponible en: <https://10.1055/s-0039-1698429>
3. Fernández Andreu CM, Illnait Zaragozı MT, Martínez Machín G, Perurena Lancha MR, Monroy Vaca E. Una actualización acerca de histoplasmosis Rev Cubana Med Trop. 2011;63(3).
4. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):207-27. Disponible en: <http://10.1016/j.idc.2015.10.009>
5. Azar MM, Hage CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. Clin Chest Med. 2017;38:403-15.

6. Kumar A, Rattan V, Rai S, Nambiyar K. Localized Oral Histoplasmosis in an Immunocompetent Patient: A Rare Occurrence with Review of the Literature. J Maxillofac Oral Surg. 2020;19(3):355-358. Disponible en: <https://10.1007/s12663-019-01273-2>
7. Saheki MN, De Oliveira A, De Matos M, Conceicao- Silva F, Wanke B, Lazera M. Histoplasmosis cutánea primaria: relato de caso em paciente inmunocompetente e revisão de literatura. Rev Soc Brasileira Méd Tropical 2008;41(6):680-2.
8. Morote S, Nacher M, Blaizot R, Ntab B, Blanchet D, Alsibai KD, et al. Comparison of Disseminated Histoplasmosis with and without Cutaneo-Mucous Lesions in Persons Living with HIV in French Guiana. J Fungi (Basel). 2020;6(3):E133. Disponible en: <https://10.3390/jof6030133>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Jennys Peraza Bordaó:* Concibió la idea del estudio; realizó los estudios histopatológicos y citológicos del caso; redactó, revisó y aprobó la versión del manuscrito.

*Pedro Rosales Torres:* Concibió la idea del estudio; realizó los estudios histopatológicos y citológicos del caso; redactó, revisó y aprobó la versión del manuscrito.

*Alexander Morales Fontaine:* Realizó los estudios histopatológicos y citológicos del caso; redactó, revisó y aprobó la versión del manuscrito.

*Rafael Pila Pérez:* Concibió la idea del estudio; realizó la descripción clínica del caso; redactó, revisó y aprobó la versión del manuscrito.

*Yaxsier de Armas Rodríguez:* Realizó la búsqueda y revisión de la bibliografía del texto; redactó, revisó y aprobó la versión del manuscrito.