

Inmunidad en histoplasmosis

Inmune response in histoplasmosis

María Isabel Arredondo Ossa¹

Nora María Cardona Castro²

Recibido: Diciembre 15 de 2006

Aceptado: Diciembre 20 de 2006

RESUMEN

LA HISTOPLASMOSIS es una micosis crónica producida por el hongo dimórfico de crecimiento intracelular *Histoplasma capsulatum*. Conocer el papel de la respuesta inmune celular e innata en esta patología es indispensable para entender la enfermedad.

Palabras clave: Histoplasmosis, inmunidad, micosis.

SUMMARY

Histoplasmosis is a chronic mycosis due to dimorphic intracellular fungus *Histoplasma capsulatum*. Comprehension of the roll of cellular and innate immune response against this infection, is necessary to understand this pathology.

Key Words: Histoplasmosis, immunity, mycosis.

DEFINICIÓN

La histoplasmosis es una micosis pulmonar primaria, con frecuente diseminación a otros órganos, especialmente a los del sistema reticuloendotelial. Generalmente es asintomática o con síntomas respiratorios leves, excepto en pacientes inmunosuprimidos o en algunos pacientes que desarrollan la forma sintomática aguda, subaguda o crónica, evolución que depende del tamaño del inóculo y factores individuales del hospedero. Se adquiere por inhalación de esporas del agente causal, el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*.¹

ETIOLOGÍA

El *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico con tres variedades: *capsulatum*, *dubousii* y *farciminosum*; las primeras dos infectan a los humanos (la segunda es más común en África) y la tercera ataca a los caballos; habita en el suelo a temperaturas de 25°C aproximadamente, en forma de moho con micelios septados que se reproducen por micro y macroconidias (forma asexual). Estas últimas tienen doble pared y proyecciones tubulares (Macroconidias tuberculadas). En fase tisular y cultivos a 37°C existe como levadura uninucleada con reproducción por gemación simple. La inhalación de las hifas o microconidias permite, por su pequeño tamaño, la inoculación alveolar y se requiere el paso a la forma de levadura para que se produzca la infección.²

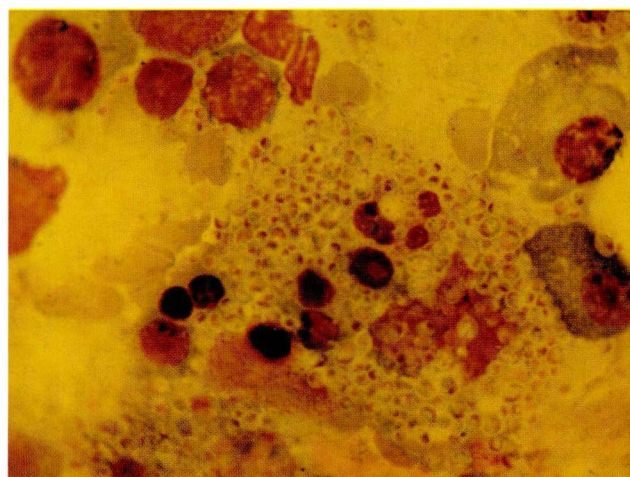


Figura 1. Levaduras de histoplasma en extendido de sangre periférica

EPIDEMIOLOGÍA

Hay casos reportados alrededor de todo el mundo, pero no es frecuente fuera de áreas endémicas. Por ejemplo,

1. MD. RII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

2. MD. MSc. Investigadora Instituto Colombiano de Medicina Tropical – Instituto de Ciencias de la Salud, CES.

Correspondencia: María Isabel Arredondo Ossa. Calle 45F No 77-93. Tel: 4138134

Email: totica@epm.net.co

en Europa sólo hay reportados 72 casos en pacientes con sida y se cree que son "importados" de áreas endémicas que incluyen el sur y oeste de Estados Unidos, Sur y Centro América y África. La razón para este patrón de distribución no se conoce, pero se postula que el clima moderado, la humedad y características del suelo como acidez, el contenido orgánico por el excremento de pájaros y murciélagos aumentan la esporulación, y explican la localización de la histoplasmosis en los llamados "microfocos" que incluyen cavernas, gallineros, jardines, chimeneas contaminadas, construcciones viejas, árboles caídos; que al ser removidos liberan aerosoles con hifas y microconidias que posteriormente son inhaladas y producen la infección.³⁻⁴

RESPUESTA INMUNE

Una vez la microconidia es inhalada, ingresa al sistema respiratorio y por su pequeño tamaño se localiza en los alvéolos; en este punto es esencial la conversión de la fase miceliar a la de levadura para iniciar el proceso patogénico de la histoplasmosis. El cambio de la fase miceliar a la de levadura tarda de dos a tres días, y se cree que es desencadenado principalmente por el cambio de temperatura.⁵

Posteriormente el organismo es fagocitado por los macrófagos gracias a la interacción con las integrinas CD11/CD18. Dentro del fagolisosoma las levaduras, al contrario de lo esperado, se multiplican y sobreviven utilizando varios mecanismos:

- La alcalinización del pH de la vacuola a 6.5, la cual impide la acumulación de ATP en la vacuola, esencial en la homeostasis de iones H⁺.
- El bloqueo de la exposición a enzimas hidrolíticas lisosomales por la producción de proteínas catiónicas.
- Obtención del hierro y la inhibición de la acción de hidrolasas lisosomales, para lo cual el pH de 6,5 es crítico.

De esta forma el *H. capsulatum* se adapta a los radicales tóxicos de oxígeno, y no solo escapa al poder de la fagocitosis, sino que en medio de ella logra replicarse en promedio cada 12 horas en ratones y cada 18-20 horas en humanos.⁶

En modelos murinos se ha encontrado una alta producción de interferón gamma (IFN γ), que libera óxido nítrico; este último quela el hierro y de esta manera inhibe el crecimiento del hongo, pues lo priva de uno de sus principales nutrientes; en humanos no se observa este aumento de IFN γ . El crecimiento intracelular es inhibido en un 60% por la IL3 y

los factores estimuladores de colonias de granulocitos y/o de macrófagos (GM-CSF, M-CSF). El mecanismo exacto de esta acción fungistática no se conoce, pero se cree que hay una afinidad importante por el colágeno, que inhibe la fusión del fagolisosoma.⁷ Esta secuencia de eventos caracteriza parte de la inmunidad innata temprana frente al *Histoplasma*, la cual es seguida de una respuesta inmune adquirida (CD4-CD8) que da inmunidad adicional para erradicar la infección y mantener una respuesta inmune.

Modelos experimentales en ratones han mostrado una respuesta inflamatoria con llegada de gran número de neutrófilos en las primeras 24 horas, seguido de eosinófilos y mononucleares. El reclutamiento de estas células se da por factores quimiotácticos como selectinas y moléculas de adhesión leucocitaria de la familia de las $\beta 2$ integrinas, glicoproteínas transmembrana importantes en la adhesión endotelial y en la interacción con microorganismos. Entre estas está el Mac1 (CD3, CD11b/CD18) que sirve como receptor para el *H. capsulatum* y desempeña un importante papel en la inmunidad innata, pues regula la inflamación al aumentar la apoptosis de los neutrófilos. Sin embargo, se ha demostrado en modelos con ratones infectados con *H. capsulatum* que hay una disminución de la expresión de Mac1 que conlleva a su vez una disminución de la apoptosis, con mayor sobrevivencia del microorganismo en el medio intracelular, mayor inflamación y mayor replicación.⁹⁻¹⁰

Luego de la entrada del microorganismo al cuerpo se produce además la migración de macrófagos a linfáticos regionales, donde es presentado a linfocitos T, con la posterior diseminación a órganos del sistema reticuloendotelial.

Esto genera inicialmente un aumento de LT CD4 y luego de CD8 con una respuesta Th1 que lleva a la formación del granuloma y a un aumento de IL12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IFN γ , durante la fase aguda de la infección que coincide con un aumento en la población mieloide en el pulmón y una migración de linfocitos B y T.

En modelos experimentales en ratones se ha observado que la IL12 es necesaria para la generación de inmunidad protectora y para la producción de IFN γ . Su neutralización en este modelo animal da como resultado una alta tasa de mortalidad. El IFN γ tiene unos picos de aumento luego del tercer día pos infección.⁸

El TNF α aumenta la síntesis de óxido nítrico, aumenta la acción del IFN γ en la infección primaria, induce la formación de granulomas y la apoptosis de macrófagos infectados. Estudios en pacientes que reciben antagonistas del TNF α

Inmunidad en histoplasmosis

para enfermedades como artritis reumatoidea han mostrado reactivación de histoplasmosis, así como infecciones diseminadas de novo. Se cree que su función se perpetúa en el tiempo y mantiene un estado fungistático.¹¹⁻¹²

Modelos en ratones infectados han mostrado un infiltrado inflamatorio en el pulmón, que al día 10 alcanza su mayor tamaño y es remplazado por un granuloma con macrófagos como células predominantes con un 70%, abundantes células apoptóticas en el centro, células CD4 y CD8 las primeras predominan en las lesiones iniciales y luego la relación es 1:1; además, en la periferia pueden aparecer algunas levaduras (diagrama 1). Se cree que la formación del granuloma es estimulada por el TNF α y el IFN γ producidos por células T CD4 y CD8.

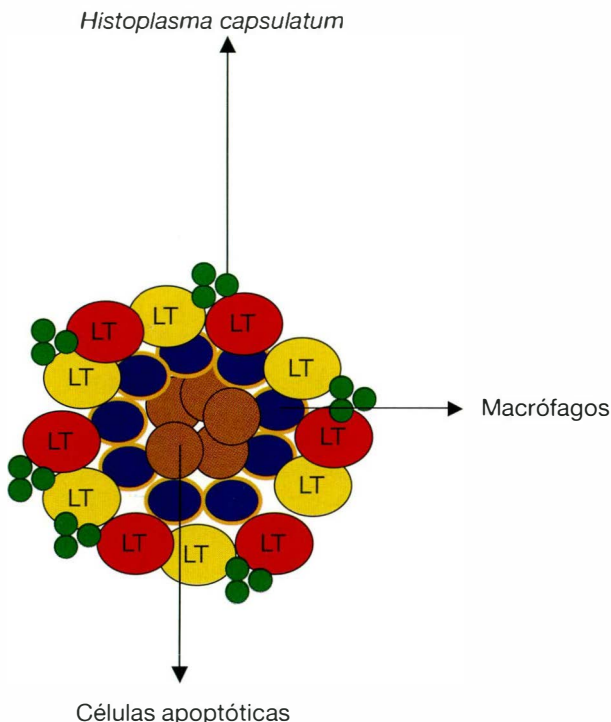


Diagrama 1. Granuloma de histoplasmosis

Al día 14 los niveles de mediadores proinflamatorios disminuyen así como el tamaño del granuloma, probablemente por la disminución de células apoptóticas (macrófagos). El proceso entonces es el de una hipersensibilidad retardada que protege al huésped de la diseminación inflamatoria y del

daño tisular. Este proceso ha sido descrito como un mutuo beneficio para el huésped y el microorganismo, el cual permanece en el sistema reticuloendotelial del hospedero sin causar enfermedad. Sin embargo, es posible que ante una disminución de la inmunidad celular las levaduras puedan diseminarse en el huésped y reactivarse.

El hongo mantiene este estado fungistático por largos periodos y se reactiva por factores como edad avanzada, fármacos inmunosupresores, sida, disminución en el conteo de CD4 y por lo tanto de la respuesta Th1, lo cual se ve reflejado en una disminución en los niveles del TNF α catalogado como la principal citoquina en la inmunidad secundaria al hongo. La disminución del TNF α implica un aumento de la respuesta Th2 con elevación de IL4, factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) e IL10, estas últimas supresoras de la respuesta celular inmune.¹⁴ Modelos animales han demostrado que catorce días luego de la disminución en el conteo de CD4 por debajo de 100/ml se encuentra activación del hongo en el bazo, después de la cual aparece diseminación con diversas manifestaciones clínicas.¹⁵⁻¹⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dependen del tamaño del inóculo y del estado inmune del hospedero. En individuos sanos con bajo nivel de exposición las manifestaciones van desde una infección asintomática, en la cual la enfermedad solo se identifica por pruebas serológicas o hallazgos radiológicos de adenopatías mediastinales, que pueden calcificarse y persistir por tiempo indefinido, hasta síndromes respiratorios por exposición a grandes cantidades de inóculo que dan cuadros pulmonares agudos, subagudos y crónicos.

En el mediastino puede identificarse adenitis, caracterizada por un aumento de nódulos linfáticos mediastinales, cuya principal manifestación es el dolor torácico, y ocasionalmente obstrucción de la vía aérea, más común en niños por la rigidez de su sistema respiratorio. El granuloma mediastinal se caracteriza por una cápsula fibrótica que puede ocasionar síntomas por compresión de estructuras adyacentes. La mediastinitis fibrosante es una reacción poco común, cuyos mecanismos patogénicos son desconocidos, con una densa fibrosis que causa obstrucción de estructuras mediastinales como la vena cava, el conducto torácico, el nervio laríngeo o el esófago. Se han descrito además síndromes inflamatorios como pericarditis, debido a una reacción inflamatoria, y linfadenopatía mediastinal adyacente; alteraciones reumatológicas como una reac-

Artículo de revisión

ción inmune sistémica con cuadros de dolor articular, con hallazgos de artritis y eritema nodoso en la mitad de los pacientes.

Finalmente, se ha descrito un cuadro diseminado autolimitado secundario a diseminación hematógena en las primeras semanas, con hepatoesplenomegalia, aumento de enzimas hepáticas, mielosupresión y resolución por la respuesta inmune celular. En pacientes con deficiencias inmunes el cuadro clínico puede evolucionar a una histoplasmosis diseminada de progresión rápida con fiebre, anorexia, pérdida de peso, linfadenopatías, compromiso adrenal, del sistema nervioso central en el 10%, gastro-intestinal y hepático con aumento de enzimas hepáticas y de deshidrogenasa láctica.¹⁷⁻¹⁸ El Cuadro 1 sintetiza las presentaciones clínicas de la histoplasmosis.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de histoplasmosis

Infección asintomática	Pruebas serológicas o radiológicas positivas
Síndromes pulmonares	Agudo difuso, subagudo focal, crónico cavitado
Síndromes mediastinales	Adenitis mediastinal, granuloma mediastinal, mediastinitis fibrosante
Síndromes inflamatorios	Pericarditis, artritis, eritema nodoso
Diseminada	Autolimitada, progresiva
Ocular	
Cutánea	Primaria, diseminada

Las lesiones cutáneas producidas por histoplasma son inespecíficas, por lo cual el diagnóstico clínico es difícil. La presentación más común son las úlceras orales, menos común los nódulos y las vegetaciones.¹⁹ En las formas diseminadas observadas en pacientes inmunocomprometidos se han descrito múltiples lesiones que incluyen placas granulomatosas, nódulos profundos, placas eritematosas, dermatitis moderada eccematosa, pústulas, lesiones papulonecroticas, eritrodermia exfoliativa y nódulos subcutáneos (Figura 2).²⁰

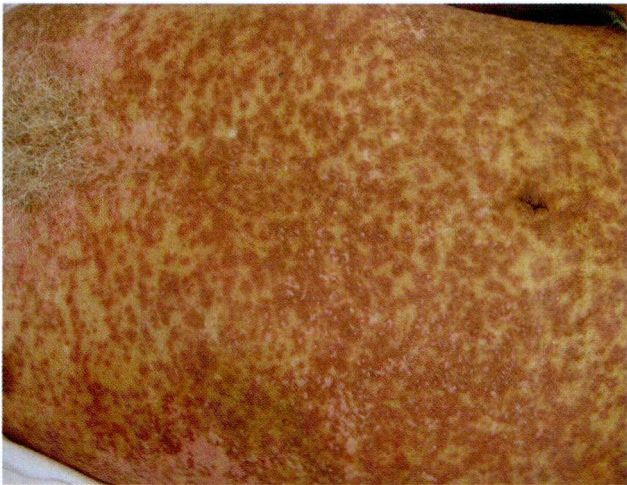


Figura 2. Máculas y placas eritematosas diseminadas en paciente con sida

DIAGNÓSTICO

MUESTRAS: Esputo, lavado broncoalveolar, médula ósea, sangre, exudados de lesiones mucosas y cutáneas, material de ganglios linfáticos, LCR, líquidos corporales y biopsias.

EXAMEN DIRECTO: Extendidos coloreados con Giemsa, Wright o Diff-Quick, en los cuales se observan blastoconidias ovaladas de 2-3 um, intracelulares, generalmente con una sola gema. Se puede observar la cápsula y blastoconidias extracelulares.^{21,22} Las blastoconidias son muy pequeñas para ser observadas con KOH.²²

CULTIVO: Es positivo en el 85% de los casos de histoplasmosis diseminada o crónica pulmonar; requiere cuatro semanas para el crecimiento; su sensibilidad depende de la cantidad de microorganismos presentes. (Figura 3)¹⁸⁻²⁰⁻²¹

HISTOPATOLOGÍA: Es poco sensible y requiere de personal entrenado. Se observan blastoconidias.

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS: Es positivo en el 85% de los casos; los resultados se obtienen en 24-48 horas; tiene alta sensibilidad en muestras de orina, pero en muestras pulmonares puede dar falsos positivos por reacción cruzada con hongos como el *Penicillium*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Blastomices dermatitides*. Se usa para el seguimiento luego de iniciado el tratamiento.¹⁸

Inmunidad en histoplasmosis

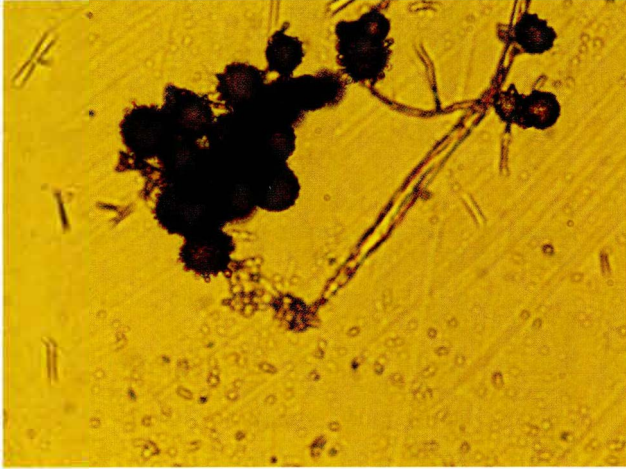


Figura 3. Levaduras de histoplasma. Cultivo.

SEROLOGÍA: La detección de anticuerpos requiere personal entrenado para su interpretación, ya que puede dar falsos positivos con otras micosis, y falsos negativos en los primeros meses luego de la infección.¹⁸

DIAGNÓSTICO MOLECULAR: Se realiza con reacción en cadena de polimerasa de tejido o líquidos corporales.¹⁸

TRATAMIENTO

Está indicado en infección pulmonar aguda con infiltrados difusos, en histoplasmosis diseminada y en la forma pulmonar crónica. Debe iniciarse tratamiento con anfotericina B y como segunda opción está el itraconazol.¹⁷

La prevención con itraconazol a dosis de 200 mg día se realiza en VIH positivos con conteos de CD4 menores de 150.

La respuesta inmune en la histoplasmosis es determinante de la presentación clínica de la infección, así como de su evolución y reactivación. Conocer el papel de la respuesta inmune celular e innata en esta patología es indispensable para entender la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS:

Dra. Beatriz Orozco por foto 2

BIBLIOGRAFÍA

- Restrepo A. Histoplasmosis. En: Vélez H, Borrero J, Restrepo M, Rojas W editores. Enfermedades infecciosas. 6ª Edición. 2003 p 287 – 309.
- Retallack DM, Woods JP. Molecular epidemiology, pathogenesis, and genetics of the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. *Microbes Infect.* 1999; 1:817-25.
- Wheat LJ, Kauffmann CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17: 1-19.
- Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses.* 2006; 49: 274-82.
- Retallack DM, Woods JP. Molecular epidemiology, pathogenesis, and genetics of the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. *Microbes Infect.* 1999; 1:817-25.
- Deepe GS. Immune response to early and late *Histoplasma capsulatum* infections. *Curr Opin Microbiol.* 2000;3: 359-62.
- Newman SL. Macrophages in host defense against *Histoplasma capsulatum*. *Trends Microbiol.* 1999; 7:67-71.
- Cain JA, Deepe GS. Evolution of the primary immune response to *Histoplasma capsulatum* in murine lung. *Infect Immun.* 1998; 66:1473-81
- Medeiros AI, Bonato VL, Malheiro A. *Histoplasma capsulatum* inhibits apoptosis and Mac-1 expression in leucocytes. *Scand J Immunol.* 2002 Oct; 56: 392-8.
- Allen HL, Deepe GS. Apoptosis modulates protective immunity to the pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Invest.* 2005; 115: 2875-85
- Bakleh M, Tleyjeh I, Matteson EL. Infectious complications of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Int J Dermatol.* 2005; 44: 443-8.
- Deepe GS. T cells require tumor necrosis factor-alpha to provide protective immunity in mice infected with

Artículo de revisión

- Histoplasma capsulatum. J Infect Dis. 2006;193:322-30.
13. Heninger E, Hogan LH, Karman J, MacVilay S. Characterization of the Histoplasma capsulatum-induced granuloma J Immunol. 2006;177: 3303-13.
 14. Jain VV, Evans T, Peterson MW. Reactivation histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor alpha in a patient from a nonendemic area. Respir Med. 2006; 100:1291-3.
 15. Allen HL, Deepe GS. B cells and CD4-CD8- T cells are key regulators of the severity of reactivation histoplasmosis J Immunol. 2006;177: 1763-71
 16. Allen HL, Deepe GS Apoptosis modulates protective immunity to the pathogenic fungus Histoplasma capsulatum. J Clin Invest. 2005 ;115:2875-85.
 17. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. Mycoses. 2006;49: 274-82.
 18. Wheat L, Kauffman C. Histoplasmosis. Infect Dis Clin N Am 17; 2003: 1-19
 19. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Infecciones por hongos. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP editores. Dermatología. 1ª edición. Elsevier; 2004. p. 1171-98.
 20. Verma SB. Chronic disseminated cutaneous histoplasmosis in an immunocompetent individual -a case report. Int J Dermatol. 2006;45: 573-6.
 21. Addesrson E. Histoplasmosis. Pediatr Infect Dis J. 2006;25: 73-4.
 22. George S, Deepe J. Histoplasma capsulatum. En: Mandell, Douglas and Bennett's editores. Principles and Practice of Infectious Disease. 6a edición. Elsevier; 2005. p. 3012-25.