Gaceta Médica de México
Tomo XCIV Nº 5
Mayo de 1964

SYMPOSIUM SOBRE HISTOPLASMOSIS PULMONAR PRIMARIA

VI

LAS RELACIONES ENTRE PARASITO Y HUESPED EN LA HISTOPLASMOSIS*

Dr. Manuel Martínez Báez

El conocimiento de las relaciones entre los parásitos y sus huéspedes es el fin esencial de la parasitología. El estudio de la estructura y del funcionamiento de los organismos parasíticos, el de su ciclo vital, el de su dispersión en la naturaleza y todos los demás que la parasitología procura, son de importancia considerable sin duda, pero al médico y al sanitarista les interesa, sobre todo, conocer la intimidad del parasitismo porque en esa información puede encontrar luces para comprender los procesos por los cuales muchas veces los parásitos tienen efecto patógeno para sus huéspedes y base científica para buscar recursos efectivos que conduzcan a atenuar, anular o prevenir tal efecto.

Sin precisar las circunstancias específicas del parasitismo, conviene recordar que esa particular asociación entre individuos de distinta especie puede presentar varias modalidades, especialmente en cuanto a la estrechez o a la laxitud de las relaciones que los parásitos tienen con sus huéspedes. Es bien sabido que entre el parásito obligatorio, o sea el de aquella especie que no podrá vivir si no es alojada y sustentada por determinado huésped y el individuo que sólo ocasionalmente vive como parásito, hay toda una gama de posibilidades. Como ejemplo de los términos últimos de esa escala se puede citar el caso de *Taenia saginata,* que al estado adulto es parásito obligatorio de *Homo sapiens,* y ciertas especies de moscas, cuyas larvas viven naturalmente como saprozoítos, pero que se encuentran a veces invadiendo el organismo humano y viviendo a expensas de éste.

La comprensión cabal de la histoplasmosis requiere el conocimiento de la ecología de su agente causal, en general, y, más particularmente, el de la manera como

* Trabajo leído por su autor en la sesión ordinaria del 26 de junio de 1963.

el mismo vive, evoluciona y se reproduce en los tejidos animales y, más precisamente, en los del hombre. Mucho se ha progresado en la adquisición de tal conocimiento, desde 1906, cuando Darling descubrió esta especie en los tejidos de una persona que murió en Panamá, de una enfermedad febril aguda, pero todavía hay algunos aspectos de la infección histoplasmósica que no han sido cabalmente averiguados, entre otras cosas por la imposibilidad de seguir paso a paso la evolución de *Histoplasma capsulatum* en el organismo humano y porque no siempre es correcto extrapolar libremente, para aplicarla al ser humano, la información que se obtiene mediante la experimentación de animales.

Darling vio, en células del sistema reticuloendotelial de varios órganos, en su primer caso de histoplasmosis y después en los dos que siguieron a aquél, unos "corpúsculos oviformes o redondos, con diámetro medio de tres micras, rodeados por una franja clara, refráctil y no tinguible, con grosor como del sexto del diámetro del parásito". Darling reconoció gran semejanza entre tales corpúsculos y las leishmanias como se encuentran en el kala-azar, pero al mismo tiempo tuvo clara conciencia de que se trataba de algo diferente. Consideró como protozoarios a tales corpúsculos y los llamó *Histoplasma capsulatum*. En 1912 Da Rocha Lima demostró la naturaleza micósica de esta especie, y De Monbreun la cultivó, por primera vez, en 1934, y encontró que dependiendo de la composición del medio de cultivo empleado y de la temperatura de éste, el hongo presentaba dos aspectos morfológicamente distintos, uno miceliano y otro levaduriforme. Emmons, en 1949, aisló *Histoplasma capsulatum* de la tierra tomada de la guarida de una rata y se comprobó así que esta especie vive en el suelo, cuando éste reune ciertas condiciones.

Posteriormente, *Histoplasma capsulatum* y la infección humana con esta especie han sido y siguen siendo el objeto de gran número de estudios micológicos, patológicos, clínicos, epidemiológicos y terapéuticos, buena parte de los cuales ha sido hecha en los Estados Unidos. Uno de los más fecundos resultados de tales estudios ha sido el que ha revelado la naturaleza difásica de esta especie. En cierto medio de cultivo y a la temperatura ambiente, el hongo presenta su "fase miceliana", en la que su aparato vegetativo está formado esencialmente por filamentos de los que se originan órganos especiales destinados a la reproducción de la especie. En medio de diferente composición y mantenido a 37°, el hongo adopta su "fase levaduriforme", compuesta de un agregado de corpúsculos con el aspecto de las levaduras. En el seno de los tejidos animales el mismo hongo presenta todavía otras formas, asimilables a la fase levaduriforme, y, de manera excepcional puede asumir forma filamentosa rudimentaria.

En su "fase miceliana" los filamentos, que forman lo esencial de su aparato vegetativo, son delgados, de 1 a 1.5 micras de diámetro, multicelulares, refringentes, ramificados. A veces algunas de sus células están abultadas y con sus paredes engrosadas. En este micelio se forman esporas laterales o terminales que

pueden ser macroconidias y microconidias. Las macroconidias son corpúsculos esféricos, de 10 a 25 micras de diámetro, con una pared bien formada sobre la cual se elevan prolongamientos en forma de tubérculos más o menos largos, lo cual da a este elemento un aspecto característico. Las microconidias son corpúsculos esferoidales, piriformes o hasta fusiformes, pequeños, de 2 a 6 micras en su mayor dimensión y con paredes delgadas y lisas.

En su "fase levaduriforme" esta especie está formada por corpúsculos ovalados, de 1.5 a 3 micras en su eje mayor con pared neta, fina y lisa.

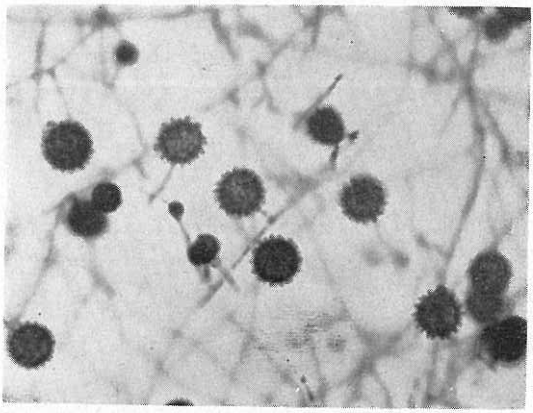

FIG. 1. Cultivo en lámina de la fase miceliana de *Histoplasma capsulatum*. Prep. Laboratorio de Micología. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales. Se ven filamentos y microconidias y macroconidias. Tinción con azul-algodón acético.

En la naturaleza el hongo asume la forma micelina. Vive a expensas de materia orgánica en descomposición, o sea como saprofito, en suelos que contengan esa materia y que estén en cierto grado de humedad y de temperatura. Esas condiciones se realizan comunmente en suelos que contengan deyecciones de vàrios animales, especialmente de aves o de queirópteros y, de manera más efectiva, en los suelos de recintos naturales, como cuevas o cavernas; o artificiales, como habitaciones humanas más o menos abandonadas. Por lo tanto, *Histoplasma capsulatum* no necesita de huésped alguno para vivir plenamente y para reproducirse.

La reproducción de *Histoplasma capsulatum* se hace, en la naturaleza, por mediación de sus esporas, macroconidias y microconidias. Las macroconidias son muy resistentes a algunos factores ambientales adversos, especialmente a la dese-

cación. Se ha comprobado que la fertilidad de estas esporas puede durar por algunos años en suelo seco y por más de un año en agua fría. Cuando macroconidias o microconidias se encuentran en condiciones ambientales adecuadas, germinan; sale de ellas un rudimento de filamento que pronto crece, se ramifica y a su vez da origen a nuevas esporas.

Las esporas de *Histoplasma capsulatum* llegan al organismo humano y a los de varias especies animales, inhaladas, con el polvo en el aire. Experimentalmente se ha seguido la evolución de estas esporas, hora por hora, en ratones. Se ha

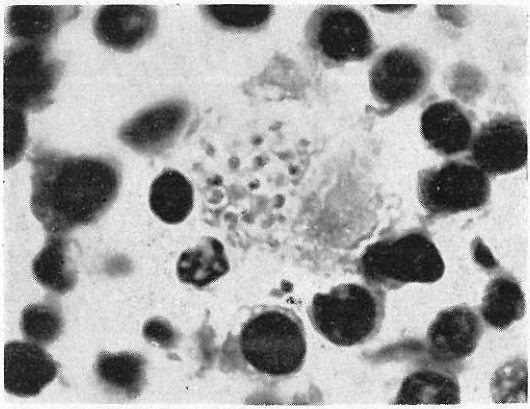

FIG. 2. *Histoplasma capsulatum* en un macrófago, como se le ve en la histoplasmosis secundaria diseminada. Tinción tricrómica de Masso.

comprobado que es suficiente una sola espora fértil para establecer la infección en este animal. Son, particularmente, las microconidias, las que inician las infecciones, porque su tamaño permite que pasen por los bronquiolos alveolares. Una vez llegadas al tejido pulmonar, las condiciones en que se encuentran las esporas, con presencia de material nutritivo, cierto grado de humedad y de temperatura, son comparables en cierto modo a las que hay en el medio de cultivo que a 37° da colonias levaduriformes. La espora infectante germina y, por gemación, da origen a otras esporas y éstas a otras a su vez y así continúa la reproducción de este hongo, que en semejantes condiciones vivirá ya no como saprofito, sino precisamente como parásito.

Las esporas presentes en los tejidos de un huésped animal actúan como cuerpos extraños activos produciendo agresión a la que el organismo huésped responde con una reacción. Al principio algunos histiocitos se movilizan y engloban a las

esporas. Es probable que a veces esta acción macrofáfica destruya y elimine a los parásitos, pero, en cambio, en otras ocasiones es indudable que tales esporas resisten, perduran y se reproducen; los histiocitos que las engloban se hipertrofian y se reproducen. Del foco inicial de infección, y por la vía linfática o por la corriente sanguínea, van parásitos hasta órganos distantes y en ellos son captados por los histiocitos locales; así se produce la histoplasmosis diseminada, la primera forma conocida de la enfermedad. En este caso, *Histoplasma capsulatum* asume un aspecto especial asimilable a su fase levaduriforme, en forma de corpúsculos pequeños, redondos, de 1 a 3 micras de diámetro, con pared delgada que in-

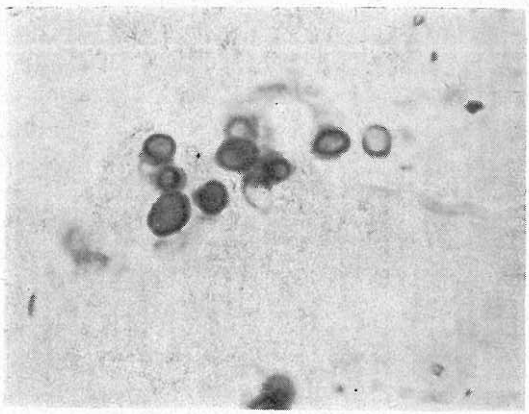

FIG. 3. *Histoplasma capsulatum* como aparece en una lesión avanzada pulmonar. Fase levaduriforme, extracelular. Tinción de Grocott.

cluye un citoplasma escaso en el que hay un material que se tiñe con los colorantes básicos y que tiene forma redonda, ovalada, en creciente o en paréntesis, y cuyo conjunto aparece rodeado por un halo o espacio claro que fue considerado como una cápsula y que valió a este parásito su nombre específico. En estas condiciones *Histoplasma capsulatum* asume su forma vegetativa más sencilla y se reproduce por gemación.

En tejidos procedentes de casos de infección pulmonar primaria, masiva e intensa, como algunos que se han registrado entre nosotros, es difícil encontrar los parásitos en la forma antes descrita; muy probablemente han sido destruidos los histiocitos que los contuvieron; ya no existen las lesiones iniciales y sólo están presentes otras, residuales y complejas. En tales circunstancias y cuando se re-

curre a procedimientos de coloración especiales, el mejor de los cuales es hasta ahora el de Grocott, se encuentran ya no las formas que se acaban de citar, como las que vio Darling, sino otras también levaduriformes, pero mayores en tamaño, hasta de 5 micras, de forma ovalada, elipsoidal o redonda, con paredes más bien marcadas por ser más gruesas y que a menudo se encuentran fuera de las células, aisladas o, más comunmente, formando grupos de dos, tres o más elementos, grupos que por su aspecto denotan verosímilmente haberse formado por gemación. Estas mismas formas son las que se han hallado en focos fibrosos o calcificados pulmonares y también en los esplénicos. Parece verosímil considerar

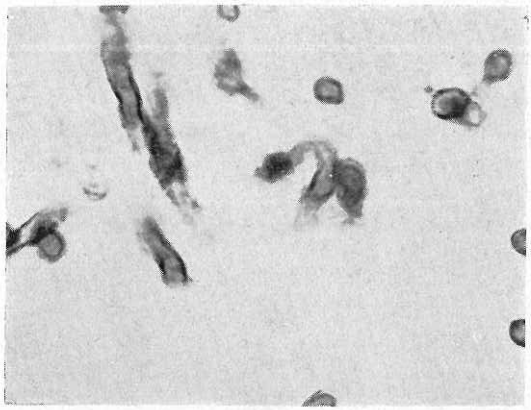

FIG. 4. Rudimentos de filamentos en un foco necrótico en un infarto pulmonar. Algunas esporas y tubos en formación. Tinción de Grocott.

a las esporas de este último tipo como "formas de salida", resistentes a factores ambientales adversos, como lo prueba su persistencia por años en focos fibrosos y aun calcificados. Por fin, y de manera excepcional, es posible encontrar en los tejidos esporas del último tipo descrito que han dado ya origen a filamentos más o menos desarrollados, con principio de ramificaciones, como han sido señalados varias veces y como tuvimos ocasión de ver en un caso en que había un infarto pulmonar en cuyo tejido necrosado las esporas dieron origen a filamentos, como que el hongo ya no se encontraba en relación parasítica con el huésped, sino en situación saprofítica, pues que su ambiente no era algún tejido vivo sino simplemente materia orgánica muerta y en descomposición.

Todavía falta mucho, sin duda, por averiguar del íntimo mecanismo que se pone en juego en la infección humana con *Histoplasma capsulatum*, pero con lo

que hoy se sabe acerca de él ya se tiene una idea congruente de las relaciones de ese hongo con el organismo humano. La forma miceliana necesita, para vivir, de un conjunto de requisitos que fácilmente se reúnen en un momento dado en el mismo sitio. Las macroconidias, despedidas de su conexión con los filamentos, son diseminadas por el viento a través de la distancia. Si el medio en que esas esporas caen no les fuere favorable desde luego, no por ello mueren tales esporas, sino que pueden esperar por largo tiempo a que se reúnan las condiciones necesarias para que se haga su evolución, lo cual dará origen a una colonia, de las que otras podrán surgir después. De aquí, por una parte, la amplia zona de dispersión de la histoplasmosis y, por otra, la particular localización del hongo en determinados sitios.

La dispersión de las conidias por el viento hace muy fácil la inoculación del hombre con estas esporas, por inhalación. Una vez efectuada ésta, el proceso infeccioso que seguirá estará condicionado por varios factores, tales como el estado de fertilidad y el número de las esporas inoculadas y, por parte del huésped, sobre todo su estado inmunológico respecto al agente infectante. La infección, limitada primero al órgano inoculado, podrá revestir magnitud mínima y el conflicto entre la agresión hecha por los parásitos y la reacción del huésped no llegará a manifestarse por algún cuadro clínico definido, o bien si la invasión pulmonar fue masiva y si el huésped carece de inmunidad específica se producirán lesiones tan extensas y tan intensas que en breve término harán imposible la vida. También puede suceder que a partir del foco infeccioso primitivo algunos parásitos alcancen, por la vía linfática, los ganglios correspondientes al sitio de la inoculación o que la corriente sanguínea arrastre gérmenes que serán detenidos selectivamente por histiocitos en órganos abundantes en estas células, como el bazo, el hígado, la médula ósea, en donde se formarán nuevas lesiones que serán seguidas por los trastornos revelados por los síntomas de la histoplasmosis secundaria, diseminada y mortal.

Queda todavía por investigar en su intimidad el proceso en virtud del cual la invasión de células del sistema reticuloendotelial, por esta especie de hongo, da origen a los graves trastornos de la histoplasmosis secundaria diseminada. En este aspecto se vuelve a presentar cierta notable semejanza entre este germen y *Leishmania donovani* en el kala-azar. Además de la superficial semejanza en forma y tamaño y de la afinidad parecida por células del sistema retículoendotelial, ambos provocan reacción citológica semejante y son parecidos los trastornos que se revelan en los síntomas. Es posible que se llegue a encontrar algún fino aspecto en ambos procesos que explique tales semejanzas.

Las relaciones entre huésped y parásito en la histoplasmosis son particularmente interesantes para el sanitarista, porque le hacen su dispersión y su localización, la enfermedad, en general y, particularmente su dispersión y su localización, así como el carácter endémico de la infección y el esporádico común y el epidémico

que a veces puede asumir la misma; porque le permiten explicarse las condiciones que favorecen la infección del hombre, la imposibilidad del contagio, la importancia del estado inmunitario específico para las personas expuestas a la inoculación y porque le muestran así lo que es posible hacer, por ahora, para prevenir la infección y la enfermedad.

Es indudable que en los años por venir, nuevos estudios darán como fruto nuevos conocimientos sobre *Histoplasma capsulatum* y sobre los efectos de la infección del hombre con tal especie y, con ese nuevo saber, mejores recursos para curar y para prevenir la histoplasmosis.

Bibliografía

Darlin, S. T. *Histoplasmosis: fatal infectious disease resembling kala-azar found among natives of tropical America.* Arch. Int. Med., 2: 107-123, 1908.

Darling, S. T. *Morphology of parasite* (Histoplasma capsulatum) *and lesions of histoplasmosis, fatal disease of tropical America.* J. Exper. Med., 11: 515-531, 1909.

Da Rocha Lima, H. *Beitrag zur Kentniss der Blastomykosen Lymphangitis epizootica und Histoplasmosis.* Zentralbl. 67: 233-249 (citado en: H. C. Sweany), Histoplasmosis. Ch. C. Thomas, Springfield, Ill., 1912-1913.

De Monbreur, W. A. *The cultivation and cultural characteristics of Darling's* Histoplasama capsulatum. Am. J. Trop. Med., 19: 565-568, 1934.

Emmons, C. W. *Isolation of* Histoplasma capsulatum *from soil.* Pub. Health Rep. 64: 892-896, 1949.

Grocott, R. G. *Stain for fungii in tissue sections and smears using Gomori's methenamine silver nitrate technic.* Am. J. Clin. Path., 25: 975-979, 1955.