MANIFESTACIONES CUTANEAS, SUBCUTANEAS Y ESCROFULODERMICAS

Las localizaciones en la piel son nodulares y ulcerosas.

Principian en la dermis o en la epidermis y frecuentemente se extienden al tejido celular subcutáneo. Se presentan preferentemente en las regiones descubiertas (cara, cuello, manos, pies) en forma de nódulos rosados o rojo obscuro, situados profundamente, indoloros, de forma y tamaño variables, que después de llegar a su dimensión máxima se ulceran y exudan un pus muy espeso, amarillo gris, mucoide, en el que se encuentra el *Coccidioides immitis*. Las ulceraciones son necróticas y muy rebeldes. Después de un tiempo más o menos largo se hacen papilomatosas y semejan epitelomas fungosos. Con el tratamiento y a veces sin él, pueden cicatrizar y reabsorberse los nódulos. Las cicatrices son deprimidas, atróficas y suaves.

En el tejido celular subcutáneo puede presentarse el mal en tres formas distintas: tumor flácido, absceso o goma. Los tumores flácidos son masas de formas y dimensiones variables y pueden encontrarse en cualquier sitio. Son debidos a la presencia del *Coccidioides immitis* y rara vez se ulceran o supuran aunque adquieran dimensiones considerables.

Los abscesos también se presentan en cualquier parte del cuerpo; pero de preferencia en las extremidades. Según Ophüls son producidos por el organismo esporulado, mientras que las lesiones no supurativas lo serían por el llegado a su pleno desarrollo. Clínicamente son abscesos de diversas formas y tamaños sin reacción inflamatoria apreciable a menos de infección secundaria por otros gérmenes. Frecuentemente alcanzan grandes dimensiones. En su pus, mucoide y amarillento existe el *Coccidioides immitis*. Cuando están situados cerca de las articulaciones llegan a ser muy molestos y dolorosos y es conveniente evacuar el pus por aspiración para mitigar las molestias. Abandonados a sí mismos acaban por reventar estableciéndose trayectos fistulosos rebeldes y no pocas veces ulceraciones.

Las lesiones gomosas se desarrollan en el tejido celular subcutáneo como las precedentes y simulan las de la sífilis u otras. Pueden reventar o reabsorberse espontáneamente.

El tipo escrofulodérmico principia en los ganglios linfáticos, de preferencia en la región supraclavicular u otras partes del cuello. El proceso es análogo al de otros granulomas infecciosos, tales como

los de la tuberculosis, de la sífilis, de la esporotricosis, etc. Los ganglios infartados son al principio nódulos subcutáneos, resistentes, bien definidos, que gradualmente crecen, se fijan a la piel y posteriormente degeneran y se ulceran, pudiendo cicatrizar y reabsorberse o extenderse a las regiones adyacentes.

HISTOLOGIA PATOLOGICA

Es parecida a la de los granulomas tuberculosos u otros análogos. Sea cual fuere su punto de partida (las capas epidérmicas, el corion o el tejido subcutáneo) el proceso es siempre el mismo, consistente en edema intersticial y parenquimatoso acompañado de degeneraciones celulares variadas, de formación de vasos nuevos y de infiltración periférica difusa, compuesta de linfocitos y células epiteloides y gigantes con una que otra célula plasmática y leucocitos poli-nucleares. Con frecuencia se halla formación de tubérculos y caseificación. El *Coccidioides immitis* se encuentra comunmente dentro de las células gigantes en cantidades hasta de 5 y 8 organismos en una célula. Menos frecuente es encontrarlos en el tejido granulomatoso fuera de las células gigantes. En la epidermis hay habitualmente acantosis irregular con edema intersticial y parenquimatoso, a veces con vesiculación y excepcionalmente con formación de abscesitos epidérmicos como en las blastomicosis. En las lesiones nodulares de tipo papilomatoso se pueden observar cambios hiperplásicos y anaplásicos de todas las capas de la epidermis.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

Ya en la parte histórica se dijo cómo desde que por primera vez describió Wernicke la enfermedad en 1892 se han publicado 200 casos de los que el 80% han sido observados en California o procedido de allí y muy principalmente del Valle de San Joaquín. En varios de los casos la enfermedad se desarrolló meses y aún años después de haber salido de California. El 20% restante de los casos se ha presentado en personas que nunca vivieron allí y aun en países muy lejanos de los Estados Unidos, como la Argentina y el Brasil. Por esto considera Jacobson injusto que el término de "enfermedad californiana" haya llegado a ser considerado como sinónimo de Granuloma coccidioidal y opina que no es creíble que un organismo que encuentra en la economía humana excelente medio para nutrirse y propagarse reduzca sus actividades a una o dos personas en centros de población tan densos como los de Texas, Illinois, Missouri, etc., tanto más cuanto que en algunos casos que en vida se habían toma-

do como de tuberculosis pulmonar o miliar el diagnóstico correcto no se hizo sino después de la muerte, no siendo por lo demás la tuberculosis la única enfermedad que puede ser mimetizada por el Granuloma coccidioidal; pues en el Hospital General de Los Angeles se observó no hace mucho tiempo una enferma con un neoplasma de la región lumbo-sacra de la espina en que el examen microscópico denunció la existencia del **Coccidioides immitis** y más recientemente un caso parecido en la porción cervical de la espina. Jacobson cree que si se buscara sistemáticamente el **Coccidioides** no conformándose con un solo examen microscópico sino haciendo varios y también cultivos e inoculaciones a animales, se encontrarían casos quizá numerosos en lugares muy distantes de California. Por lo que a nosotros respecta es curioso cuando menos consignar que de las 13 observaciones consignadas en el trabajo de Jacobson, recogidas en el Hospital General de Los Angeles, 8 fueron en mexicanos y aun cuando es seguro que todos adquirieron la enfermedad en California no está por demás llamar la atención sobre la posibilidad de que alguna vez lleguen a presentarse casos autóctonos en nuestro país o relativamente numerosos de importación que obliguen a tomar medidas profilácticas.

ETIOLOGIA

El agente causal es el **Coccidioides immitis**, hongo de la clase de los imperfectos, que algunos autores colocan entre los hifomicetos y otros entre los ascomicetos. Es patógeno para los perros, cuyes, conejos y probablemente también para el ganado lanar y el vacuno, produciendo lesiones semejantes a las halladas en los seres humanos. Tiene un doble ciclo de crecimiento: uno en los tejidos y otro en los medios artificiales de cultivo. En los tejidos se presenta como esferas de doble contorno de 5 a 60 micras, con protoplasma granuloso en cuyo interior se pueden ver con fuertes aumentos elementos de reproducción idénticos ya con su doble cápsula. En los tejidos se les ve dentro de las células gigantes o perdidos en el tejido de granulación, viéndose en un solo campo hasta de 6 a 10 organismos. La reproducción en los tejidos y en el pus se hace por endosporulación. Desarrollados en medio artificial de dextrosaagar en incubadora, el cultivo aparece entre las 24 horas y el décimo día según la virulencia del germen, en forma de placas redondas, salientes, pequeñas, de aspecto de parafina, que pronto se cubren y rodean de copos nevosos que acaban por penetrar profundamente en el medio de cultivo y se obscurecen. En caldo forman unas masas mucosas, fofas,

que caen al fondo. Microscópicamente dejan ver una red miceliana de hifas largas, ramificadas, septadas, con formación de clamidosporas y conidias en los cultivos viejos.

FUENTE DE INFECCION Y MEDIOS DE TRANSMISION

Ophüls opinaba que la enfermedad es originaria de animales y que solo casualmente se transmite al hombre y que la puerta de entrada puede ser el árbol respiratorio o la piel. También se ha pensado que en el suelo o en las plantas pueda radicar el origen de la infección. Para Jacobson la transmisión puede ser efectuada por los insectos. Los experimentos hechos por los autores han dado resultados variables respecto a los diversos medios de transmisión. Es importante saber que hasta hoy nunca se ha citado un caso de transmisión directa de hombre a hombre.

DIAGNOSTICO

Es muy de sentirse que ni aun en el trabajo más completo de Jacobson esté tratado este tema tan importante de modo especial tanto más cuanto que por lo que se ha visto el principio es insidioso y el curso muy a menudo solapado siendo notable la ausencia o poca importancia de los síntomas subjetivos, no siendo en general dolorosas las manifestaciones (y quizá este carácter negativo debiera ser a ocasiones orientador de la sospecha del mal) y además sumamente variable la sintomatología. De las observaciones publicadas en el trabajo de Jacobson, que fueron todas en gentes de clase humilde, labradores o sirvientes y en edades desde 3 meses a 53 años y de las que 4 fueron de terminación mortal se puede apreciar la gran variedad de la sintomatología. Hubo un caso en que los síntomas fueron los de salpingitis aguda con pelviperitonitis y absceso pélvico y solamente varios exámenes histológicos hechos después de la intervención quirúrgica fueron los que mostraron la existencia del **Coccidioides immitis** en el ovario, las trompas y el omento y también en el pus de la herida operatoria que tardó mucho en cicatrizar no lográndose mejoría sino hasta que se utilizaron las inyecciones de cobre coloidal y la vacuna específica.

Es seguro que en la mayoría de los casos el diagnóstico ha de haber sido hecho por eliminación por no haber correspondido los signos clínicos ni los datos de laboratorio a procesos comunes o mejor conocidos y haberse encontrado casualmente o por investigación directa, en vista del fracaso de los otros medios para llegar a un diagnóstico, el **Coccidioides immitis** en el pus o en alguna biopsia o

haber discurrido hacer la cutirreacción específica; pero sabemos que aun en California en varios casos el diagnóstico sólo se ha hecho post-mortem. Habrá que tener en lo sucesivo en cuenta las seis diversas formas de la enfermedad descritas por Jacobson y por poco justificada que pueda parecer la sospecha, proceder a la investigación del *Coccidioides immitis* en el pus o exudados. Creo que la existencia de abscesos osifluentes de sitio y origen apartados de lo habitual para tal clase de abscesos como en nuestro enfermo es circunstancia que debe orientar las investigaciones en ese sentido para llegar al diagnóstico en casos semejantes.

Para el diagnóstico diferencial habrá que tener en cuenta además de la sífilis, la tuberculosis y los epiteliomias, las diversas micosis: las esporotricosis, las balstomicosis, etc.

TRATAMIENTO

A muchos medios se ha recurrido para ver de dominar esta enfermedad que en la mayoría de los casos ha sido fatal a la corta o a la larga. Casos ha habido en que habiendo principiado en las extremidades se ha llegado hasta la amputación sin impedir por ello que el mal haya invadido el resto del organismo. Se ha acudido a la roentgenterapia, a la medicación yodurada, a las inyecciones intravenosas de arsfenaminas, de tártaro emético, de violeta, de geniana, sin resultado satisfactorio. Más recientemente se han obtenido grandes mejorías con inyecciones de cobre coloidal bien por vía venosa, bien por la intramuscular siendo la impresión tanto de Templeton como de Jacobson que con la intramuscular se obtienen resultados más satisfactorios. También se han fabricado vacunas de coccidioides, designadas con los nombres de coccidioidina A y B, de las que la primera se utiliza para el diagnóstico y la segunda para el tratamiento. Como en los enfermos en que ésta ha sido usada lo ha sido conjuntamente con las inyecciones de cobre coloidal los autores no dan una opinión definitiva acerca de cuál de los dos medios terapéuticos ha sido el verdaderamente útil; pero no cabe duda de que ya se ha encontrado con ellos una buena orientación y la mejoría tan grande que obtuvo nuestro enfermo es buena prueba de ello. Para las lesiones locales accesibles ha sido recomendada la nieve carbónica. Por de contado que la buena higiene, la alimentación sana, los tónicos y todo lo que pueda mejorar el estado general u otras lacras o complicaciones que puedan existir, contribuirán al buen éxito.

México, marzo 9 de 1932.

R. E. Cicero.

Los grabados que figuran en este trabajo son tomados de la memoria de Ernest Dwight Chipman, M. D. y H. J. Templeton, M. D.

RESUME

GRANULOMA COCCIDIOIDAL

Un malade a été présenté a l'Académie. Il s'agit d'un jeune Mexicain, sans antécédents pathologiques personnels ou héréditaires d'importance. Ayant émigré aux Etats Unis en 1925 il a travaillé dans une fabrique de tissus de coton a Oakland, Californie. Peu de mois apres la maladie a attaqué: les ganglions lymphatiques du cou, la peau en divers endroits, les iliaques et l'omoplate gauche; des absces osifluentes a distance se sont formes et ont beaucoup tardé pour se cicatriser. Tout cela sans symptomes subjectifs ni reaction fébrile, et sans affecter sa constitution de facon importante, sauf un état anémique avec diminution de l'hémoglobine jusqu'a 30%. Sa maladie fue interprétée erroneément comme de nature syphilitique, *epiteliomatose* ou tuberculeuse, jusqu'a ce que, ayant été mis entre les mains d'un dermatologue renommé d'Oakland, le Dr. Templeton, celui-ci le soumit a une étude minutieuse, non seulement a la clinique mais en ayant recours a toutes les épreuves de laboratoire et d'expérimentation possibles; grace a quoi il put constater la présence de pus dans les absces, et de COCCIDIOIDES IMMUNITIS dans la peau. Il en prépare des cultures et l'inocula a des cochons d'Inde avec résultats positifs; la réaction cutanée spécifique le fut également; mais par contre la R. W., la réaction cutanée a la tuberculine, et d'autres investigations de laboratoire, furent négatives. Jusqu'alors aucun traitement n'avait donné de résultats; mais avec des injections de cuivre colloidal et de vaccine spécifique de COCCIDIOIDES IMMUNITIS, on obtint de si satisfaisants que les absces se sont cicatrisés, les lésions de la peau ont cédé, les osseuses se sont réparées et le malade, étant retourné au Mexique en Mars de l'année passée, la guérison a persisté malgré que tout traitement avait été suspendu.

Cependant, récemment quelques nodules cutanées sont réapparues, motif pour lequel on s'est décidé a consulter l'auteur de ce travail, dans lequel il décrit l'état actuel du malade, et mentionne que le diagnostic a été confirmé par l'examen du pus d'une des lésions cutanées, dans lequel le Dr. Perrin a clairement trouvé des COCCIDIOIDES IMMUNITIS, comme on peut s'en rendre compte par la préparation qui se trouve dans le microscope pour être examinée par les Académiciens. On a commencé a employer comme traitement l'électrocuprol en injections intramusculaires, ce qui donne de bons résultats; mais on ne peut disposer actuellement de vaccin spécifique.

Ensuite, des considérations générales sont faites sur la maladie, qui s'observe principalement dans la Vallée de San Joaquin, en Californie, dont on a publié quelques observations ainsi que d'autres endroits des Etats Unis, et aussi au Brésil et en Argentine. Les cas publiés arrivent a 200 jusqu'a présent, et il est possible qu'une fois qu'on aura suffisamment attiré l'attention sur cette maladie et la ressemblance des manifestations avec la tuberculose, les investigations pourront s'orienter et on la trouvera peut être plus disséminée dans le monde qu'on ne le croit.

Mexico, Mars 1932.

R. E. Cicero.

SUMMARY

COCCIDIOIDAL GRANULOMA

A patient attracted with this disease was presented to the Academy. It is a young mexican man, without any important personal or hereditary pathological record. He went to the United States of North America in 1925, where he worked in a cotton goods factory in Oakland, Cal. After a few months he contracted the disease, wich affected the neck lymphatic ganglions on different parts of the skin, the iliac and the left omoplate, forming osifluentes abcesses which where long to heal. During all this time he had no subjective symptoms nor feverish reaction, and his constitution was not seriously affected, excepting an anoemie with a disminution of hemoglobine up to 30%. The disease was wrongly believed to be of syphilitic, epiteliomatose or tuberculous origin, until the patient was taken care of by a famous Oakland dermatologist, Dr. Templeton, who studied minutiously the case, not only in the clinic but recurring to all possible laboratory tests and experiments, by the means of which he found the presence of *Coccidioides immitis* in the pus of the abcesses and in the skin. He made cultures and innoculated them to Guinea-pigs with positive results; the specific skin-reaction was also positive, but the R. W., the skin-reaction to tuberculine and other laboratory experiments were negative. All treatments failed until, using coloidal copper and specific vaccine of COCCIDIOIDES IMMITIS, the result was so satisfactory that the abcesses healed, skin lesions disappeared, osseous lesions mended and the patient, having returned to Mexico in March last year, continued to be all right, notwithstanding the fact that all treatment was suspended.

However, small skin nodules have appeared again recently, and he was then to consult with the author of this paper, in which the actual state of the patient is reported, mentionning the fact that that the diagnostic was confirmed by an analysis of the pus of one of the skin lesions, in which Dr. Perrin found COCCIDIOIDES IMMITIS, as it may be seen in the preparation which has been put on the microscope to be examined by the Academicians. A treatment has been started, using intramuscular injections of electrocuprol; and this is giving good results. For the present, there is no specific vaccine, to be disposed of.

Afterwards, the author enters into general considerations in regard to the disease, which is principally observed in San Joaquin Valley, Cal., and some others parts of the States, on which some observations have been published, and also in Brazil and Argentine. Up to now there are about 200 cases published, and it is possible that after the attention has been called on this disease and the similarity of its manifestations with tuberculose, investigations will be atarted and it will be found that it is more scattered in the world than it is believed.

México, March 1932.

R. E. Cicero.