

## HISTOPLASMOSIS PULMONAR AGUDA PRIMARIA\*

DR. ANTONIO GONZÁLEZ OCHOA

**L**AS semejanzas de la histoplasmosis con la coccidioidomicosis y con la tuberculosis son de tal manera estrechas que estos tres padecimientos tienen el común denominador de presentarse bajo dos fases o aspectos patogénicos: la fase de infección primaria no progresiva y por lo tanto benigna, muy frecuente, asintomática en la mayoría de los casos; y la fase de reinfección, casi siempre endógena, progresiva y por lo mismo grave, que es rara. En estos tres padecimientos la infección primaria se hace por vía aérea y es de asiento pulmonar, produce un complejo primario con un infiltrado de una gama muy variable de intensidad la que está en función de la abundancia del inoculum y de las resistencias del sujeto, dejando como reliquias calcificaciones pulmonares y un estado de sensibilización a las sustancias extraídas de los respectivos gérmenes en todos los casos. Mientras que en la coccidioidomicosis, debido a su limitada repartición geográfica, se tienen datos precisos acerca de la infección primaria por lo que respecta a la incidencia de casos subclínicos, de casos clínicos, así como de su aspecto sintomático, y del número de primoinfectados que pasarán a la forma evolutiva o maligna del padecimiento, en tratándose de la histoplasmosis se ignora, como también se ignora en la tuberculosis. Los estudios epidemiológicos realizados por la prueba cutánea a la histoplasmina han puesto de manifiesto que los infectados por *Histoplasma capsulatum* ascienden a varios millones, y que la susceptibilidad a la infección es tan grande que hay zonas de nuestro país con un 95% de reactivos a la histoplasmina, así como que en los laboratorios donde se tra-

\* Leído en la Sección del 17 de julio de 1957.

baja con *Histoplasma capsulatum* el 14%, por mes, de las personas susceptibles adquieren la infección.

De acuerdo con la mayoría de autores las ideas clásicas acerca de la clínica de la histoplasmosis también han sido modificadas recientemente. Considerada como un padecimiento sumamente proteiforme se le reconocen actualmente dos estadios o fases, cuatro tipos y varias formas clínicas, las que guardan suficiente constancia y, por lo tanto, permiten suponer la existencia de la micosis. La siguiente clasificación clínica, en la que se introducen algunas variantes a las ideas de Furcolow (1956),<sup>1</sup> comprende el padecimiento en dos fases: la de infección primaria que fundamentalmente no es progresiva, y la secundaria caracterizada por ser progresiva. El cuadro siguiente sintetiza esta clasificación.

#### CLASIFICACION CLINICA DE LA HISTOPLASMOSIS

| TIPO ASINTOMATICO           |                                  | La mayoría.                                                                                                                      |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PRIMARIA<br>(No progresiva) | <i>Leve</i>                      | Simula gripa.                                                                                                                    |
|                             | TIPO SINTOMATICO <i>Moderada</i> | Simula neumonía atípica. Sin signos físicos. Radiografía variable.                                                               |
| SECUNDARIA<br>(Progresiva)  | <i>Grave</i>                     | Epidémica. Febril severa. Pocos signos físicos. Radiografía característica.                                                      |
|                             | TIPO AGUDO                       | Fatal (6 semanas). En niños y viejos.                                                                                            |
|                             |                                  | Niños: diarrea, hepato y esplenomegalia.                                                                                         |
|                             |                                  | Viejos: asociada a otro padecimiento. Sintomatología pulmonar, hepato y esplenomegalia, úlceras mucosa buco-faríngea y laringea. |
|                             | TIPO CRONICO                     | Fatal (varios años). Simula tuberculosis pulmonar.                                                                               |

En esta comunicación nos ocuparemos de la forma clínica "Grave" del tipo sintomático de la infección o sea de la histoplasmosis pulmonar aguda primaria con motivo de dos casos que juntamente con el Dr. Alarcón, pudimos observar en sus diversos aspectos clínico, radiológico, serológico y micológico.

a) *Antecedentes históricos.* A fines de marzo y principios de abril de 1944 fueron encamados 27 soldados en la estación hospitalaria del Camp Gruber, Okla., por padecer una neumonitis diferente a las entidades

clínicas reconocidas hasta entonces, la que tenía las peculiaridades de que los sujetos atacados presentaron marcada constancia en los cuadros clínico y radiológico, así como el antecedente de que todos habían entrado a un refugio subterráneo, durante unas maniobras de campo, aproximadamente 12 días antes de la iniciación de los síntomas. La Comisión de Enfermedades Respiratorias agudas envió el siguiente reporte al Cirujano General de la Armada de los Estados Unidos acerca de la "Investigación de un brote epidémico de una forma insólita de neumonía en Camp Gruber, Okla.";<sup>2</sup> los datos epidemiológicos del brote sugerían la existencia de un agente adquirido de la misma fuente, pero las investigaciones encaminadas a identificarlo fueron infructuosas.

En una publicación aparecida tres años más tarde, con el título de "Una enfermedad pulmonar insólita" Cain, Devins y Downing (1947)<sup>3</sup> expusieron los estudios de la epidemia del Campo Gruber, dejando asentado que la imagen radiológica predominante mostraba numerosos infiltrados pulmonares.

Por otra parte Larsh y Furcolow desde 1945<sup>4</sup> venían observando, en escolares, numerosos casos de calcificaciones pulmonares y, en unos cuantos, múltiples infiltrados nodulares, con la peculiaridad de que en ambos grupos la tuberculino reacción era negativa, y, por el contrario, reaccionaban a la inyección intracutánea de histoplasmina, e inclusive de uno de esos casos activos se había aislado el *Histoplasma*, por lo que estos autores llegaron a la conclusión de que "la infección por ese hongo podía causar infiltrados pulmonares diseminados, cuyo resultado final era la calcificación miliar del tipo conocido, hasta entonces, como *tuberculosis miliar cicatrizada*".

La similitud de las imágenes pulmonares señaladas en el brote epidémico del Campo Gruber, con las observadas por Larsh y Furcolow, condujeron a estos autores a emprender una elaborada investigación, iniciada en diciembre de 1950,<sup>4</sup> tendiente a comprobar la hipótesis de que el brote epidémico del Campo Gruber había sido debido a la infección por *H. capsulatum*. Los hallazgos de esa investigación demostraron la positividad a la histoplasmino-reacción en los 26 individuos que fue posible localizar, incluyendo aquellos que procedían de zonas con baja incidencia a la infección, las reacciones serológicas con antígenos de *H. capsulatum* fueron positivas en las muestras que habían sido tomadas durante la fase activa del proceso, las que mostraron títulos altos de anticuerpos en comparación con las muestras posteriores que acusaron títulos menores o negativos, y finalmente, el desarrollo de calcificaciones miliares en casi todos los sujetos, datos concluyentes de que la epidemia de neumonitis del Campo

Gruber se había debido a una infección por *H. capsulatum*, completándose la evidencia anterior por el aislamiento del hongo, en cuatro ocasiones, a partir de muestras de suelos del sitio mismo de la infección.

Con la información anterior ha sido posible identificar numerosas epidemias recientes, e inclusive la reconstrucción etiológica de epidemias ocurridas desde 1938 en los Estados Unidos, basándose este reconocimiento en cuatro puntos: a) aspecto epidémico de la neumonitis en el que es posible averiguar el foco de infección, b) a reacción positiva a la histoplasmina y a las reacciones serológicas con antígenos de *H. capsulatum*, c) imagen radiológica pulmonar característica, y d) aislamiento de *H. capsulatum* del suelo en el foco de infección.

b) *Análisis de las epidemias acaecidas en los Estados Unidos.* En las memorias de la Conferencia sobre Histoplasmosis que tuvo lugar en Excelsior Springs, Mo., auspiciada por el Centro de Enfermedades Transmisibles del Servicio de Salubridad Pública en los Estados Unidos, publicadas en 1956, se señalan 14 epidemias ocurridas de 1938 a 1952;<sup>4 6 7</sup> estas epidemias se presentaron en 13 Estados correspondientes a la zona norte-central-oriental de la Unión Americana, y los hechos más característicos fueron los siguientes: a) el número de personas atacadas en 13 de esas 14 epidemias fue de 117; el foco de infección correspondió a silos, recintos abandonados con escasa ventilación, y aún a patios, con la peculiaridad que en las dos terceras partes de esos sitios se encontraba abundante excremento de pichón y de gallina, aunque no fue posible demostrar la infección en esos animales, explicándose la influencia del excremento como factor de desarrollo para el hongo; el período de incubación que se ha podido fijar con bastante precisión, ya que se conocen las fechas de exposición a la fuente de contagio, varía de 4 a 21 días, si bien se han señalado incubaciones hasta de tres meses como en la epidemia de Madison, Wis.;<sup>4</sup> el índice de infección correspondiente a siete de esas epidemias alcanza cifras de más del 90% de los sujetos íntimamente asociados con la fuente de contagio; la gravedad de la enfermedad parece estar en relación a la intensidad de la inoculación, en relación ésta con el tiempo de exposición y el confinamiento de los espacios infectados en las 14 epidemias aludidas no se señalaron casos mortales, y solamente a partir de un enfermo fue posible aislar el *H. capsulatum* en cultivo del esputo y de la médula ósea;<sup>6</sup> pero el hongo fue cultivado a partir de la tierra de cada uno de los focos de infección de esas epidemias.

## SINTOMATOLOGÍA

El principio de la enfermedad es repentino y llaman la atención los síntomas generales: fiebre, escalofrío, sudoración profusa, cefalea, sensación de malestar con profunda debilidad, dolores musculares y óseos particularmente en la región subesternal con sensación de constricción. Los síntomas respiratorios ordinariamente son discretos, o aún pueden faltar a pesar de las profundas lesiones pulmonares observadas a la radiografía.

La fiebre, que domina el cuadro clínico, es muy variable, dependiendo de la intensidad de la infección, pudiendo ser leve, de algunos décimos, moderada, de 38°C o intensa de 39° y hasta de 41°; ordinariamente es remitente, salvo en los casos muy graves, y en las remisiones puede llegar hasta la temperatura normal.

La discrepancia entre los signos físicos respiratorios y las acentuadas sombras pulmonares es sumamente significativa en el diagnóstico del padecimiento: hay tos seca, poco o nada productiva, disnea, discretos estertores húmedos y pequeñas áreas de submatidés; pero la radiografía pulmonar muestra, inclusive desde los primeros días de iniciado el cuadro febril, numerosos infiltrados de una morfología muy constante en la mayoría de los casos, pero que varían de 1 a 20 mm y están diseminados en ambos campos pulmonares, aunque dispuestos en número menor en bases y en vértices; estas lesiones muy semejantes a las de la tuberculosis miliar, diferirían en que los infiltrados histoplasmósicos son mayores y de muy diversas dimensiones; la abundancia y aún la confluencia de esos infiltrados parece estar en relación con la intensidad de la infección, la que ordinariamente es masiva por adquirirse en espacios confinados con ventilación mínima; en algunos enfermos se ha observado adenopatía hiliar.

En los casos muy graves se presenta hepatomegalia, esplenomegalia y diarrea, que constituyen signos de diseminación y por consiguiente acusan muy mal pronóstico.

La duración del proceso es de una semana a seis meses, la mejoría se manifiesta gradualmente y la recuperación es la regla apesar del estado de gravedad en algunos enfermos.

La resolución de las lesiones pulmonares está en relación con la duración del cuadro clínico, pero la disminución de las lesiones se observa hasta unos tres meses después de la desaparición de la fiebre, y es necesario que transcurran más de seis meses, o en algunos casos hasta dos años, para que desaparezcan por completo. Las calcificaciones no aparecen en la totalidad de los casos, aproximadamente en la tercera parte, y en la mayoría de los sujetos son tardías de dos a cinco años, y del tipo miliar o múltiple.

## PROCEDIMIENTOS DE DIAGNOSTICO

La biometría hemática no muestra anormalidad consistente, inclusive los leucocitos permanecen cuantitativa y cualitativamente dentro de los límites normales. La sedimentación globular es muy variable viéndose casos muy graves con cifras normales.

La reacción cutánea a la histoplasmina no presenta utilidad diagnóstica durante la fase febril o inmediata del proceso, aparece después de las cuatro semanas, pero se han señalado algunas epidemias en que fue necesario que transcurrieran dos meses y aún hasta seis para que apareciera la sensibilización cutánea.

La observación del *histoplasma* en las secreciones broncopulmonares o en la médula ósea no ha sido reportada, y su aislamiento por cultivo o por inoculación es muy difícil, reportándose un solo enfermo de las 14 epidemias norteamericanas analizadas, en el que se logró el aislamiento por cultivo del esputo y de la médula ósea.<sup>6</sup> Nosotros que hemos venido insistiendo en la superioridad del hamster para el aislamiento de *H. capsulatum* pudimos aislarlo en uno de los dos casos a que se referirá el Dr. Alarcón, mientras que las inoculaciones contemporáneas al ratón y a los medios de cultivo fueron negativas.

Las reacciones serológicas: precipitación y fijación del complemento tienen un gran valor diagnóstico y pronóstico, su significación es diferente y correctamente valoradas constituyen un recurso valiosísimo en el manejo de este padecimiento. Las precipitinas aparecen de las dos a las cuatro semanas de la iniciación de los síntomas y persisten por no más de cuatro a seis semanas,<sup>8</sup> mientras que los anticuerpos fijadores del complemento, que en la fase aguda no existen o presentan títulos bajos, alcanzan títulos altos y persisten por un tiempo mayor que las precipitinas, y cuando se sostienen a un título alto (1:64) o continúan en aumento (1:128) es un presagio de que el caso pasará a la fase progresiva o de diseminación, aún antes de que se adviertan la hepatomegalia, la esplenomegalia y la diarrea, y por el contrario cuando principian a descender anuncian el restablecimiento del enfermo.

## ASPECTOS DEL PROBLEMA EN MÉXICO

Aunque no nos ha sido posible encontrar mención escrita acerca del padecimiento que en el lenguaje popular de las regiones mineras del centro y del norte del país, parece se conocía desde épocas antiguas con el nombre de "fiebre de las minas abandonadas", es común el rumor de esa

enfermedad en dichas zonas, más entre el vulgo que en el medio médico, citando en apoyo de esta afirmación la carta dirigida a los padres de los enfermos de histoplasmosis pulmonar aguda, a que se referirá el Dr. Alarcón, en la que una anciana curandera del norte del país escribía que se dejaran de tratamientos complicados de médicos y que ella durante toda su vida venía curando con remedios sencillos esa fiebre que aparecía en los individuos que entraban a minas y a cavernas; y por otra parte existe también el hecho curioso de relacionar la aparición de esta enfermedad con la existencia del guano, al grado de que en un poblado cercano a Torreón el presidente municipal, no el delegado sanitario, mandó tapar la entrada de una cueva rica en guano debido a la frecuencia con que enfermaban los individuos que entraban a sacar el fertilizante de una fiebre grave de la que algunos morían.

Aún en el campo de las conjeturas, pero con mayores probabilidades, la información ya concreta de que tenemos conocimiento acerca de la epidemia de un padecimiento pulmonar, ocurrió en cuatro exploradores que entraron a la mina abandonada "El Refugio" en Lampazos, N. L. en agosto de 1948; estos individuos, un ingeniero mexicano y su ayudante, y dos geólogos, uno norteamericano y el otro canadiense, enfermaron entre los seis y nueve días con un cuadro clínico semejante, compuesto de neumonitis, fiebre, disnea, tos y cianosis; los dos geólogos fueron atendidos por Pedrosa G.,<sup>9</sup> a quien debemos esta información, y el que observó la característica imagen radiográfica de multitud de nódulos semejantes a los de la granulía tuberculosa; el geólogo canadiense, cuyo cuadro desde un principio mostró una extrema gravedad, murió a las dos semanas con signos de bloqueo alveolocapilar, los otros tres enfermos se recuperaron. En este mismo orden de conocimientos la segunda epidemia correspondería a la de "La Cueva del Diablo", ubicada entre Monterrey y Laredo, a la que entraron 50 individuos con la finalidad de sacar guano de murciélago, de los que enfermaron 20 con un cuadro respiratorio y murieron ocho. Estas dos epidemias que llenan solamente dos de los cuatro postulados en que se apoyó su identificación, o sea el aspecto epidémico de la neumonitis en que fue posible averiguar el foco de infección y la imagen pulmonar característica, son desde luego presuntivas de que se haya tratado de histoplasmosis pulmonar primaria aguda.

Vienen enseguida otras epidemias en las que además de existir el postulado anterior fue posible obtener mayor información, como la de la aparición de la reacción a la histoplasmina: en este grupo colocamos la epidemia observada por Elizondo y Sánchez y Sánchez<sup>10</sup> en octubre de 1954; cinco personas adultas exploraron una mina abandonada desde

hacia 40 años, cercana a Mapimí, Dgo. (nor-noroeste de la Comarca Lagunera); una de ellas que permaneció cerca de la entrada no enfermó, pero las otras cuatro que entraron a diversos tiros en los que había una capa de guano de moderado espesor, la que removieron para tomar las muestras minerales durante varias horas, presentaron entre la primera y segunda semanas un cuadro febril respiratorio que mostró la radiografía característica; uno de estos enfermos murió al finalizar la primera semana de iniciado el padecimiento, los otros cuatro se recuperaron después de uno a tres meses; la reacción cutánea a la histoplasmina apareció en uno de estos sujetos tres meses después; la calcificación de los infiltrados pulmonares principió a manifestarse después de ocho meses. En este mismo grupo señalamos la epidemia observada por los Dres. del Valle, Weber y Alcántara<sup>11</sup> en diciembre de 1956; 16 individuos fueron encamados en el Hospital Civil de Gómez Palacio, Dgo. por presentar un padecimiento febril y respiratorio, con el antecedente de que una semana antes habían entrado a la "Cueva del Indio", cercana al Ejido de Picardías, Dgo. para sacar guano de murciélago. La sintomatología se caracterizó por disnea, tos y esputo hemoptoico en algunos de ellos, trece presentaron la imagen radiológica de infiltración nodular de diversos tamaños, y en uno apareció una condensación basal; la baciloscopia fue negativa y la reacción cutánea a la histoplasmina, practicada a los 20 días de la iniciación de la enfermedad, fue negativa, pero ocho meses después acusó positividad; cuatro de ellos presentaron marcada gravedad y murieron dentro de las primeras semanas; las radiografías de seis de esos casos que fue posible tomar ocho meses después, mostraron en tres de ellos disminución franca del infiltrado, en otro enfermo parecía principiar la calcificación, y en los otros dos, cuyas lesiones iniciales eran mínimas, éstas habían desaparecido sin dejar las calcificaciones. A este grupo corresponde también el caso estudiado por Alarcón,<sup>12</sup> cuya identificación se hizo "a posteriori" al aparecer las calcificaciones pulmonares; este individuo que en julio de 1954 penetró a la gruta de Ixtacumbilxunam, en Yucatán, donde había guano de murciélago, presentó 12 días después un cuadro febril y respiratorio con radiografía pulmonar característica y reacción positiva a la histoplasmina; tres años después un nuevo estudio radiológico mostró las calcificaciones.

Un tercer grupo de epidemias, en las que además de los postulados anteriores, se obtuvo la evidencia del estudio serológico, cabe señalar la de Cacahuamilpa, Gro., la de Querétaro, Qro. y la de Nayarit.

Las de Cacahuamilpa ocurrió en septiembre de 1956, enfermaron 13 de 19 excursionistas que entraron a una gruta más allá del último salón turístico; de estos excursionistas, algunos médicos, tuvimos la oportunidad

de observar cuatro casos sintomáticos que acudieron al Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, donde se hizo el diagnóstico, y otro excursionista más en el que no hubo sintomatología, pero en el que se pudo comprobar serológicamente que también adquirió la infección; de acuerdo con lo relatado por algunos de ellos la gruta tenía una ventilación exigua, al grado de que se experimentaba dificultad para respirar y había tal cantidad de guano que se hundían hasta la cintura. El cuadro siguiente muestra los datos más salientes de esta epidemia.

CUADRO NUM. 1  
EPIDEMIA DE CACAHUAMILPA, GRO.

| Núm.<br>del<br>caso | Incuba-<br>ción<br>días | INTENSIDAD DE LA<br>ENFERMEDAD |             | Histoplasmina | SEROLOGIA           |      |
|---------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------|---------------|---------------------|------|
|                     |                         | Clinica                        | Radiografía |               | Precip. Fij. Compl. |      |
| 1                   | 10                      | +++                            | +++         | —             | +++                 | —    |
| 2                   | ?                       | —                              | —           | —             | +                   | —    |
| 3                   | 15                      | ++                             | +++         | —             | +                   | 1:16 |
| 4                   | 15                      | +++                            | +++         | —             | +                   | —    |
| 5                   | 15                      | ++++                           | ++++        | —             | —                   | 1:64 |
|                     |                         |                                |             | A los 60 días | +                   | 1:34 |

La epidemia de Nayarit ocurrió en tres estudiantes de la Universidad de California que penetraron a una gruta de ese Estado en el invierno de 1955; el estudio de esta epidemia fue hecho por Smith,<sup>13</sup> de Berkeley, Cal., y los estudios serológicos que identificaron dicha epidemia como de histoplasmosis, fueron practicados por Procknow<sup>14</sup> en la Universidad de Chicago.

La epidemia de Querétaro, Qro. comprendió dos personas, un ingeniero y su chofer quienes en octubre de 1956 entraron a una mina abandonada en la que había abundante guano; el estudio clínico fue debido a lo Drs. García Salazar y Paulín,<sup>15</sup> proporcionándonos, el primero las radiografías y los sueros de esos enfermos. Esta epidemia se destaca de las demás por la gravedad de la infección clínica y radiológica, de la que murieron ambos pacientes al mes de haber principiado la sintomatología; además es llamativo el hecho de que a los 20 días de practicadas la reacción a la histoplasmina y las serológicas en el enfermo P. L. fueron negativas, mientras que en el otro enfermo G. L. la precipitación fue positiva intensa (++++) y la fijación del complemento mostró el título más alto de los observados hasta la fecha en las epidemias mexicanas (1:128), a pesar del corto tiempo de aparecidos los síntomas, cifra que hizo prever el desenlace fatal; el estudio histopatológico de los pulmones de ambos enfermos, practicado por Martínez Báez, no acusó la presencia del *Histo-*

*plasma* como tampoco nos fue posible aislarlo, por cultivo o inoculación de las secreciones broncopulmonares, lo que no es insólito debido a que así acontece en los casos agudos de infección primaria, y por otra parte el *Histoplasma* muere a las pocas horas en las secreciones broncopulmonares conservadas, probablemente por enzimas presentes en ese producto patológico.

En un cuarto grupo colocamos la última epidemia que tuvimos la oportunidad de estudiar, juntamente con el Dr. Alarcón; en esta se cumplieron los postulados que se señalan para su identificación, y si bien no se aisló el *Histoplasma* del foco de infección sí nos fue posible obtenerlo de las secreciones broncopulmonares de uno de los dos enfermos estudiados, por medio de la inoculación de ese producto patológico a la cavidad peritoneal del hamster, lo que resulta aún más demostrativo que el aislamiento a partir del foco infectante; este correspondió a una gruta, con abundante guano, situada entre Monterrey, N. L. y C. Victoria, Tamps., a la que entraron cinco estudiantes del Instituto Tecnológico de Monterrey el 31 de enero de 1957, de los cuales solo dos enfermaron. Las peculiaridades clínicas y radiológicas de estos dos casos son el motivo de la comunicación del Dr. Alarcón; los otros datos se consignan en el siguiente cuadro:

CUADRO NUM. 2  
EPIDEMIA DE TAMAULIPAS

| Caso | Incubación | INTENSIDAD DE LA INFECCION |             | Histopl. | Fecha | Fij. Compl. | Precip. |
|------|------------|----------------------------|-------------|----------|-------|-------------|---------|
|      |            | Clinica                    | Radiografía |          |       |             |         |
| F.E. | 11 días    | ++                         | ++          | —        | +++   | 1:16        | 21 días |
|      |            | +                          | ++          | —        | ++    | 1:16        | 30 "    |
|      |            | —                          | +           | —        | ++    | 1:16        | 37 "    |
|      |            | —                          | ±           | —        | +     | 1:16        | 2 meses |
|      |            | —                          | ±           | ?        | —     | —           | 3 "     |
| G.H. | 11 días    | +++                        | +++         | —        | +++   | 1:32        | 21 días |
|      |            | +++                        | +++         | —        | +++   | 1:32        | 30 "    |
|      |            | +++                        | +++         | —        | +++   | 1:64        | 37 "    |
|      |            | +++                        | +++         | —        | ++    | 1:32        | 2 meses |
|      |            | —                          | ++          | ?        | ++    | 1:32        | 3 "     |

Finalmente del análisis comparativo de las epidemias norteamericanas con las mexicanas se desprenden tres hechos flagrantes: a) que la presencia de guano de murciélago está asociada con todos los focos de infección en las epidemias mexicanas, mientras que en las norteamericanas se cita rara vez; b) la gravedad de las epidemias mexicanas en las que se han registrado numerosas muertes, contrariamente a las norteamericanas, que

analizamos, en las que no se señala un solo caso mortal; y c) la repartición geográfica tan amplia de las epidemias mexicanas, las que no están reducidas a determinada zona geográfica, como acontece en los Estados Unidos, sino que se han observado en los Estados de Coahuila, Durango, Tamaulipas, San Luis Potosí, Querétaro, Guerrero, Nayarit y Yucatán, o sea Estados de lo más apartados entre sí.

### RESUMEN

Se presentaron algunos conceptos generales sobre la histoplasmosis, así como la clasificación sugerida por Furcolow,<sup>1</sup> en la que se introducen algunas variantes. El trabajo se refiere únicamente a la forma clínica de histoplasmosis primaria pulmonar aguda o epidémica, de la que se hace la revisión histórica en los Estados Unidos, y el análisis de 14 epidemias registradas en ese país. Se analiza el problema en México aportando algunos datos históricos. Se relatan varias epidemias agrupándolas en diversas categorías: a) epidemias probables en las que únicamente se tienen como datos la sintomatología y el carácter epidémico relacionado a un foco común de infección, cavernas o minas abandonadas con presencia de guano de murciélago; b) un segundo grupo de epidemias en que además de los datos anteriores existe la radiografía pulmonar característica y la positividad a la reacción histoplasmínica; c) un tercer grupo al que se añade la serología positiva; y d) un cuarto grupo en el que a los anteriores postulados se agrega el aislamiento de *H. capsulatum* a partir de los dos enfermos de esa última epidemia observada.

Del análisis comparativo de las epidemias norteamericanas con las mexicanas se desprenden tres hechos: 1) que las mexicanas están constantemente asociadas con la presencia de excremento de murciélago en el foco de infección; hecho poco frecuente en las epidemias norteamericanas; 2) la gravedad de las epidemias mexicanas por los numerosos casos mortales; y 3) la repartición geográfica tan amplia de las epidemias mexicanas, las que no están reducidas a determinada zona, sino que se han registrado en los Estados de Coahuila, Durango, Tamaulipas, San Luis Potosí, Querétaro, Guerrero, Nayarit y Yucatán, entidades de lo más apartadas entre sí.

---

Hacemos especial reconocimiento de la ayuda prestada por el Dr. J. J. Procknow, del Dept. de Medicina de la Universidad de Chicago, a quien hemos enviado duplicados de la mayor parte de las muestras de sangre para control de las reacciones de fijación del complemento.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> *Furcolow, M. L.*: "Clinical Diagnosis of Histoplasmosis". Proc. Conference on Histoplasmosis. Pub. Health Monograph Núm. 39, pp. 3-7, 1956.
- <sup>2</sup> *Larsh, H. W. and Furcolow, M. L.*: "Follow up of the Camp Grubeer Epidemic". Ibid pp. 34-38, 1956.
- <sup>3</sup> *Cain, J. C., Devins, E. J. and Downing, J. E.*: "An unusual pulmonary Disease". Arch. Int. Med., 79:626-641, 1947.
- <sup>4</sup> *Grayston, J. T. and Furcolow, M. L.*: "Epidemics of Histoplasmosis". Ibid pp. 39-45, 1956.
- <sup>5</sup> "Proc. of the Conference on Histoplasmosis 1952. Pub. Health Monograph, Núm. 39.
- <sup>6</sup> *Loosli, C. G.*: "Some Epidemiological and Clinical Aspects of Pulmonary Histoplasmosis in a Fram Family". Proc. Conference on Histoplasmosis. Pub. Health Monograph Núm. 39, pp. 24-26, 1956.
- <sup>7</sup> *Sabin, A. B.*: "An Epidemic of Miliary Granulomatous Pneumonitis Caused by Histoplasma". Ibid, pp. 20-23, 1956.
- <sup>8</sup> *Salvin, S. B. and Furcolow, M. L.*: "The Precipitin test in Human Histoplasmosis". Ibid, pp. 129-131, 1956.
- <sup>9</sup> *Pedroza, G. S.*: Comunicación personal, 1957.
- <sup>10</sup> *Elizondo, A. L.*: Comunicación próxima a aparecer, 1957.
- <sup>11</sup> *Valle del J., Weber y Alcántara*: Comunicación próxima a aparecer, 1957.
- <sup>12</sup> *Alarcón, D. G.*: "Histoplasmosis Pulmonar Aguda". Próximo a aparecer en Gaceta Méd. Mex., 1957.
- <sup>13</sup> *Smith, Ch.*: Comunicación personal a Procknow, J. J., 1956.
- <sup>14</sup> *Procknow, J. J.*: Comunicación personal, 1956.
- <sup>15</sup> *García Salazar y Paulín*: Comunicación personal, 1957.

## HISTOPLASMOSIS PULMONAR EPIDEMICA \*

DR. DONATO G. ALARCÓN

---

G. H. R., de 19 años, originario de Tampico, con sólo paludismo en su infancia, como antecedente patológico, fumador moderado, refiere que el 31 de enero de 1957, fue de excursión a unas cuevas del Estado de Nuevo León y a los 14 días tuvo un escalofrío intenso, cefalalgia, astenia, malestar general, tos seca por accesos frecuentes con expectoración ocasional muy escasa, mucosa. Disnea inspiratoria, disnea de medianos esfuerzos y fiebre con máximo de 40°. Progresivamente su estado fué empeorando aumentando la disnea, sensación de opresión retroesternal, sequedad en la garganta y polidipsia. Se le toma una radiografía con fecha 19 de febrero de 1957 y se traslada al Sanatorio San Angel a donde ingresa con el diagnóstico de histoplasmosis aguda.

La radiografía tomada el 15 de febrero muestra el aspecto de manchas gruesas diseminadas en ambos pulmones.

El estudio sistemático del enfermo proporciona los datos siguientes: citología hemática eritrocitos: 4,940,000, hemoglobina 15 g, 90% de lo normal. Leucocitos: 12,400 con linfocitos 26, monocitos 4; Neutrófilos 66, basófilos 0 y eosinófilos 3. La sedimentación globular: Westergren: 2.5. Urea sanguínea: 41.7. Glucosa: 110. Cloruros: 760. Orina sin datos anormales. Parasitoscopia de heces: negativa de parásitos o huevecillos. Reacciones cutáneas de histoplasmina: positiva; de tuberculina: negativa; de Coccidioidina: negativa. Examen de esputo: no hay BK, hay abundantes estafilococos y estreptococos. Desde el ingreso del enfermo se pudo observar un empeoramiento clínico y radiológico.

La temperatura se mantuvo constante oscilando entre 38.5 y 39.5 lle-

---

\* Leído en la Sección del 17 de julio de 1957.

gando al tercer día a  $+0.6$ . Desde el principio se le instruyó tratamiento con Mistecín, sobre todo para aprovechar su contenido en Nistatín. Descendió la fiebre al quinto día cuando presentó una mínima de  $36^{\circ}$  y máxima de  $38.5^{\circ}$  volviendo a ascender progresivamente en los días siguientes hasta alcanzar el noveno día nuevamente  $39.5^{\circ}$ . Se empieza a usar Cloromicetina y se observa nuevamente un descenso gradual llegando al 14º día a  $37.5^{\circ}$  como máxima cotidiana.

A partir del 6 de marzo se empieza a usar Micostatín 100,000 UI cada 12 horas intravenoso, asociado a Mistecín tres al día de 250 mg. Volvió a ascender la temperatura hasta  $39.5^{\circ}$  nuevamente alcanzando este máximo al cuarto día. Entonces se inicia un descenso que lleva la curva hasta la apirexia al 20º día. Mientras tanto, la sangre muestra algunos cambios:

Leucocitosis ascendente moderada, hasta: 14,250 con 72% de Neutrófilos; 24 Linfocitos; 2 Monocitos; y 1 Eosinófilo el 13 de marzo. Llamó la atención la estabilidad de la sedimentación que se mantuvo siempre entre 2.5 y 3.5 mm. Habiéndose hecho lecturas cada dos días. No hubo otras alteraciones que pudieran registrarse por los métodos de laboratorio.

El enfermo tuvo durante los primeros días un estado grave, con disnea muy acentuada, que obligó a usar oxígeno por cateter.

Había sudoración profusa, dolores dorsales difusos. Desde el principio había estertores diseminados subcrepitantes gruesos dominando en las bases. El pulso se mantuvo entre 130 y 120 hasta el 22º día que descendió a 96. La presión arterial se mantuvo alrededor de 110/70 y las respiraciones durante los primeros días fueron 36 por minuto normalizándose su frecuencia al noveno día. El día 23 de marzo abandonó el Sanatorio como curado, después de una estancia de 25 días. Las radiografías de fechas 15 de febrero de 1957, 4, 7, 22 y 29 de marzo, informan de la evolución radiográfica. Hay radiografía más reciente que no se presenta, que muestra aspecto normal y está pendiente de hacerse radiografía al cabo de seis meses para observar si hay calcificaciones.

En ningún momento fue posible encontrar el histoplasma en los esputos directamente. El Dr. A. González Ochoa se hizo cargo de la investigación del histoplasma mediante siembras e inoculaciones, siendo este el caso en que logró descubrir el histoplasma en el hamster inoculado según ha relatado en esta comunicación.

La reacción de fijación del complemento fue también positiva.

El segundo caso de estos, fue el de un joven de 21 años de Tampico, F. E., que acompañó al anterior a la misma excursión.

En éste el cuadro clínico y radiológico fue más benigno. Ingresó el mismo día que el primero, su aspecto radiológico fue más discreto, la

citología hemática al llegar, fue como sigue: Eritrocitos 5,040,000 con 90% de hemoglobina, Leucocitos 10,150, Linfocitos 25, Monocitos 3, Neutrófilos 74 con 72 segmentados y 2 en banda. La sedimentación: Westergren 20, la que bajó a 8 mm al cabo de una semana. El esputo negativo al BK con abundantes estreptococos y estafilococos; no se pudo encontrar el histoplasma directamente, ni por procedimientos indirectos. La reacción cutánea a la histoplasmina fue negativa, a la coccidioidina negativa y positiva a la tuberculina. Sin embargo, por la circunstancia de haber ido a la misma excursión, la semejanza aunque en grado menor del moteado radiológico se sostuvo el diagnóstico de histoplasmosis.

Más tarde el Dr. González Ochoa encontró reacción de fijación positiva.

Efectivamente, a los 12 días de haber hecho la excursión o sea el mismo día que el otro enfermo, presentó fiebre con máximo de 39° cefalalgia intensa, disnea inspiratoria, dolores torácicos difusos. La temperatura el día del ingreso fue de 38.5° y desde entonces descendió a 37.5° como máxima, y así se mantuvo hasta su salida 14 días después.

Se trató igualmente con Micostatín intravenoso dándose en la segunda semana sólo oral: 500 mg tres veces al día.

Las radiografías de fechas: febrero 21, 4, 7 y 12 de marzo, muestran la evolución favorable.

Este enfermo también está sujeto a observación prolongada para descubrir si hace alguna calcificación tardía.

El tercer caso es más instructivo quizás y más pintoresco: un norteamericano, nacido en California y residente en Nuevo México, inspector petrolífero y fotógrafo ingresa al Sanatorio informando que el 27 de enero estando en San Cristóbal las Casas, Chis., principió a tener escalofríos y fiebre que alcanzó los 40° por lo que consultó un médico, usó sulfas pero no mejoró. Al cabo de una semana notó disnea, tos seca, y al llegar a la Capital en busca de atención médica le diagnosticaron tifoidea por lo que se emplearon en él terramicina y cloromicetina, cediendo entonces la fiebre. Sin embargo, la temperatura siguió presentándose por las tardes con máximas de 38° y la tos seca persistió expectorando a veces estrias de sangre. Adelgazó seis kilos en dos meses. Entonces un médico le diagnosticó tuberculosis y prescribió Ambystrín, Rimifón, y al cabo de 15 días la fiebre desapareció. El examen de esputos que le hicieron resultó negativo. La historia por lo demás, no dió dato alguno adicional relevante.

El examen clínico demostró que la frecuencia del pulso era normal: 60, TA: 100/60 y la temperatura 36.5°.

La auscultación y percusión del tórax no revelaron nada. En cambio la radiografía dejó ver manchas pequeñas diseminadas en todos los cam-

pos similares a las de la tuberculosis granúlica. Los exámenes de laboratorio: lavados gástricos repetidamente negativos así como los cultivos.

Citología hemática esencialmente normal con SG de 2 mm. Las reacciones tuberculina positiva, histoplasmina positiva, Wascrman Kahn negativas.

Las reacciones de tuberculina e histoplasmina fueron positivas, pero no se dió gran importancia a la de histoplasmina por provenir de un país y haber estado repetidas veces en regiones de él donde la histoplasmosis como la revelan las reacciones cutáneas es muy frecuente.

Se pensó como más verosímil en tuberculosis miliar y sin duda influyó en esto el que había acusado mejoría de su fiebre después del uso de la estreptomycin y la isoniacida antes de ingresar al Sanatorio. Sin embargo, en el curso de su tratamiento se notó una involución de las manchitas muy lenta, pero aproximadamente dos años después, al revisar las radiografías se observó que después de aparecer las manchas miliares aparecieron calcificaciones pequeñísimas no características de tuberculosis.

En estas circunstancias fué cuando se presentaron los casos antes descritos y al conocerse por la prensa, se presentó el mismo enfermo para relatar que, precisamente doce días antes de caer enfermo se encontraba en Yucatán en una misión de la National Geographic Society, en la que exploró con fines fotográficos la cueva de Ixtacumbilxunam.

Dijimos al empezar la relación de este caso que tenía caracteres pintorescos. La descripción de J. Locke que hizo en el National Geographic Magazine es efectivamente muy interesante y sólo mencionó lo que interesa para imaginarnos cómo contrajo la enfermedad. Dice Locke: "...al dar una vuelta (dentro de la caverna y después de difícil trayecto) llegamos a algo como un impasse. Había un acúmulo de rocas y de grandes piedras redondas amontonadas contra un muro a través del cual teníamos que pasar. Esto es obra de las lluvias del verano --dijo Rocha el guía--, "pero podremos pasar arrastrándonos sobre el vientre". Otros 200 pies o algo así arrastrándonos y finalmente llegamos, pasando por lo que parecía inacabable trayecto tortuoso. Cuando los peduzcos aumentaron me pareció que pronto el techo y el piso se reunirían, nos cortarían así el paso y tendríamos que arrastrarnos hacia atrás. En este lugar la falta de aire era sofocante y una o dos veces la lámpara de Rocha pareció parpadear amenazando apagarse". "Repentinamente un furioso ruido de alas seguido de gritos de murciélagos. Levanté mi cabeza que estaba pegada a la tierra, y ví la imperturbada superficie de un lago reflejando la luz, sombra y misterio...".

Reproducimos las palabras del explorador porque nos pintan enmedio

de una romántica descripción de su aventura, el modo como adquirió la histoplasmosis por aspiración de la tierra muy de cerca, indudablemente cubierta de guano de murciélago y privada de luz permanentemente.

Este antecedente preciso, con el tiempo de doce días antes de la eclosión de la enfermedad, la forma típica de la exposición a la tierra con guano de murciélagos, la reacción de histoplasmina positiva, y las calcificaciones múltiples características de la histoplasmosis curada, nos condujeron a hacer el diagnóstico retrospectivo de esa enfermedad.

Los cuadros clínicos descritos, en particular los dos primeros, son muy semejantes al que describen Lehan y Furcolow (J. Chron. diseases 5-489 abril 1957), quienes estudiaron 41 epidemias en 17 Estados de Estados Unidos, incluyendo más de 400 personas.

Los criterios que estos autores asientan para el diagnóstico son: 1) presencia de reacciones cutáneas a la histoplasmina, 2) presencia de reacciones serológicas de histoplasmosis; 3) aislamiento de histoplasma de la fuente inicial; 4) aspecto roentgenológico de calcificación miliar de los pulmones; 5) el aislamiento del hongo directamente de los más enfermos de la epidemia. Los hallazgos clínicos fueron notablemente constantes: principio súbito con escalofríos seguidos de fiebre con tos no productiva. La temperatura se eleva hasta 41 grados máximo a veces, y temperatura más baja persiste por semanas; sensación de opresión retrosternal acentuada a la inspiración profunda o al deglución; a veces dolor pleural. Al cesar la fiebre los enfermos acusan astenia por varios meses; el aspecto radiológico varía desde el de tempestad de nieve hasta el de muy pequeños nódulos apenas visibles. El período de incubación se estima de 7 a 14 días. Doce de las epidemias se atribuyen al manejo de excretas de gallinas; siete por manejo de excreta de palomas y tres por manejo de guano de murciélago.

De los casos relatados por el Dr. González Ochoa y por nosotros se desprenden algunas reflexiones que nos parecen interesantes:

1. Es digna de notarse la escasa influencia que este padecimiento mostró sobre la velocidad de sed. globular, pues el más grave de ellos siempre tuvo una sedimentación de 2 mm, y otro 20 y 8 y el tercero sólo 2.5.

2. Es de hacerse notar que no hay aún relatos de histoplasmosis epidémica o de casos aislados fuera de la que en forma aguda se ha observado en las cavernas.

3. Es posible que exista la histoplasmosis en todas sus formas y en particular en su forma más benigna entre los avicultores o creadores de palomas, como ocurre en los Estados Unidos, y ahora que ha tomado gran incremento la avicultura es de esperarse que se presenten más casos.

4. Una investigación mediante las reacciones cutáneas y las de fijación del complemento entre los avicultores sería muy ilustrativa.

5. La distribución de la histoplasmosis en nuestro país como lo demuestran los casos positivos a la histoplasmina es muy amplia aunque la incidencia baja. Es indudable que existen en los lugares oscuros frecuentados por los murciélagos.

"HISTOPLASMOSIS PULMONAR AGUDA PRIMARIA"\*

COMENTARIO A LA COMUNICACION DEL DOCTOR GONZALES OCHOA

DR. MANUEL MARTÍNEZ BÁEZ

**L**A NOTA que el Dr. Antonio González Ochoa ha presentado a la Academia sobre "Histoplasmosis pulmonar aguda" contiene información muy útil y muy provechosa enseñanza. Es muy bueno, por comprensivo, el resumen que ha hecho de las observaciones que condujeron al conocimiento actualmente disponible acerca de la histoplasmosis y es particularmente valiosa la información que ofrece sobre la histoplasmosis en México, tanto en lo que atañe al pasado, cuando aun no era posible identificar precisamente tal enfermedad, como en lo que se refiere a la época presente, cuando se dispone ya de los medios suficientes para cambiar la conjetura por la certeza y las suposiciones por la verdad científica.

Por ese resumen que acerca del modo como se han ido adquiriendo y perfeccionando los conocimientos científicos sobre la histoplasmosis se ha presentado, recordamos el caso singular de la histoplasmosis a partir del momento en que Darling descubre por azar el primer caso conocido, cuando realizaba una investigación buscando casos de kala-azar. Entonces el descubridor de *Histoplasma* creyó haber encontrado una nueva especie de protozooario y una nueva entidad nosológica característicamente tropical. Pronto se comprobó que no se trataba de una enfermedad tropical, cuando buen número de casos fueron reconocidos en una vasta región de los Estados Unidos, que comprende parte del centro y del noreste del país, precisamente donde no es posible atribuir al ambiente ningún carácter de tropical y, un poco más tarde, quedó demostrado que el nuevo

\* Leído en la sesión del 17 de julio de 1957.

germen no es un protozooario, sino un hongo, del que más tarde se revelarían particularidades biológicas muy interesantes.

Subsanados esos errores, y como los casos hallados en varios años fueron reconocidos siempre postmortem, se llegó a pensar que la histoplasmosis sería enfermedad de altísima letalidad, más bien, constantemente mortal. Ya el caso hallado en México por Perrín y Martínez Báez fue diagnosticado en vida; más tarde, cuando se hizo necesario examinar cuidadosamente a un gran número de reclutas del ejército norteamericano, se hizo patente que la histoplasmosis no solo no es forzosamente una enfermedad gravísima, mortal, necesariamente, sino que la infección con *Histoplasma capsulatum* puede existir sin dar origen a un cuadro clínico sensible y que solo es revelable por reacciones inmunitarias y a veces por una peculiar imagen radiológica. La aplicación de la histoplasmina, base de exploraciones numerosas hechas en varias partes del mundo, vino a corroborar el conocimiento de que el hongo es prácticamente cosmopolita y que si bien es cierto que hay zonas en el mundo donde la infección humana con ese germen es muy frecuente, prácticamente no hay lugar donde se le haya buscado adecuadamente y en donde no se le haya encontrado.

También es sumamente interesante el reconocimiento de que *Histoplasma capsulatum* tiene la propiedad de poder revestir dos formas, la filamentosa, saprofítica y la levaduriforme, parásita, lo que da a ese germen la propiedad de poder vivir sin mayor dificultad en diversos ambientes, adaptándose a los mismos y lo que lo hace más temible, ya que, como pasa también con otras especies de hongos patógenos, no es menester, para que haya un caso nuevo de infección humana, que exista un caso anterior de la misma infección, sino la misma se puede realizar mediante un proceso tan sencillo como es respirando aire que contenga polvos de los que formen parte algunas esporas del agente patógeno.

La nota del doctor González Ochoa hace resaltar, con hechos impresionantes, el valor decisivo que puede tener el método epidemiológico como medio para averiguar o para comprobar hechos médicos, así los de orden general como los que en este caso se refieren a la historia natural de la histoplasmosis, como los más concretos que facilitan al médico debidamente instruido el diagnóstico y el pronóstico de los casos que tiene que tratar. Lo que sabemos acerca del proceso patológico producido por la infección con *Histoplasma* ayuda a la mejor comprensión de algunos procesos infecciosos ya que pone de manifiesto cómo una misma especie de germen invasor del organismo humano y capaz de vivir en él como parásito puede pasar inadvertido, provocar un proceso reaccional leve

que no tiene manifestaciones sensibles para el sujeto infectado o es causa de lesiones múltiples y avanzadas que forzosamente se revelan como enfermedad aguda o subaguda, a menudo grave y frecuentemente mortal. Nos queda por encontrar lo que sería tan provechoso un agente terapéutico de eficacia segura, rápida y constante en contra del agente causal; tenemos derecho a esperar que este problema no tardará mucho en ser cumplidamente resuelto.

En otra parte de la nota que comentamos y que nos interesa particularmente, se describen en resumen ocho brotes epidémicos de histoplasmosis ocurridos en nuestro país en varios lugares, dentro de los últimos años, que siempre han tenido como víctimas a personas que penetraron en minas abandonadas o en cavernas, con fines de exploración o bien para extraer guano. Este último aspecto reviste especial importancia, ya que hace de la histoplasmosis una enfermedad ocupacional y obliga a buscar el procedimiento que permita explotar yacimientos de guano existentes en cavernas eliminando el peligro de la infestación histoplasmódica que, como la nota que comentamos relata, ha costado ya buen número de vidas humanas.

No quisiera dejar de mencionar otra impresión que deja la nota del doctor González Ochoa, como es la satisfactoria de que tenemos ya recursos de que antes carecíamos para realizar estudios como el que se ha presentado hace poco; recursos tan valiosos como es el de la personalidad del autor quien ha sabido aunar de manera que bien se puede calificar como elegante los conocimientos micológicos con los médicos en general, manifestos en una reconocida pericia clínica. La nota de González Ochoa es, pues, en mi concepto, una más de las muchas que constantemente se nos ofrecen, de las expresiones del progreso que las disciplinas médicas realizan en México.