Gaceta Médica de México
Tomo XCIV Nº 5
Mayo de 1964

TRABAJOS ORIGINALES

SYMPOSIUM SOBRE HISTOPLASMOSIS PULMONAR PRIMARIA

I

GENERALIDADES. ASPECTOS DEL PROBLEMA EN MEXICO*

Dr. Antonio González Ochoa

Aunque desde 1905 Darling[1] encontró el primer caso de un padecimiento al que denominó histoplasmosis, no fue sino hasta a partir del año de 1945 que deja de ser considerada como una enfermedad de dilettantismo diagnóstico; hasta ese año la casuística mundial apenas registraba 71 casos,[2] pero un grupo de investigadores norteamericanos, entre los que destacan Christie,[3] Palmer,[4, 5] Emmons,[6, 7] y Funcolow,[8, 9, 10, 11, 12] con sus respectivos colaboradores, demostraron que el caso "princeps" de Darling y los 71 conocidos hasta 1945 solamente representan la fase secundaria de la histoplasmosis; y que además hay otra fase primaria, como en tratándose de la tuberculosis y la coccidioidiomicosis en que de la misma manera que en esos padecimientos, el *H. capsulatum* produce una infección primaria con las características de ser frecuente, generalmente benigna, y que deja como reliquias la presencia de nódulos pulmonares calcificados y un estado de sensibilización a la histoplasmina, antígeno obtenido de *H. capsulatum*.

El "habitat" natural del *Histoplasma* es el suelo,[13] donde se encuentra bajo la forma micelial y esporular (Fig. 1), lo mismo que en las condiciones ordinarias de cultivo. La infección se adquiere por vía respiratoria al inhalar las esporas, y excepcionalmente por la cutánea y la digestiva. Las esporas al penetrar al orga-

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

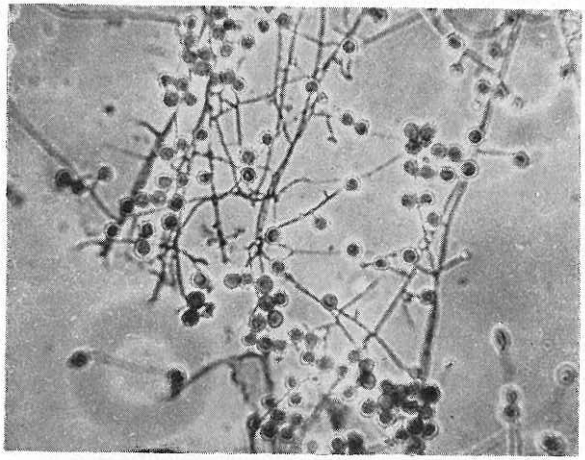


FIG. 1. *H. capsulatum* en su forma saprofítica, mostrando numerosas macroconidias.

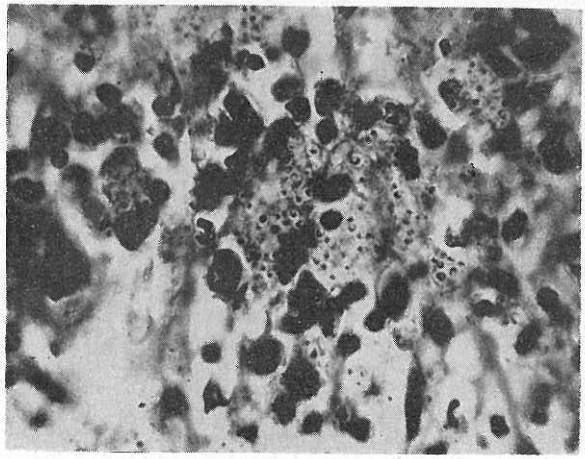


FIG. 2. *H. capsulatum* en su forma parasitaria o de levadura intracelular.

nismo, y producir la enfermedad, sufren una transformación adoptando una morfología levaduriforme intracelular (Fig. 2); en el laboratorio es posible obtener la conversión de la fase micelial esporular a la levaduriforme variando los nutrientes del medio de cultivo y la temperatura.

En la actualidad se admite desde el punto de vista clínicopatológico que la histoplasmosis presenta dos fases: la de *infección primaria* y la *secundaria* o de *reinfección,* la que prácticamente siempre es endógena. La infección primaria es asintomática en el 65 a 75% de los individuos que se infectan, mientras que en el resto hay una sintomatología predominantemente respiratoria de variable intensidad, la que presenta desde formas clínicas *leves* que simulan un catarro gripal, formas *moderadas* manifiestas por un proceso bronquítico, neumónico, a formas *graves* con un cuadro infeccioso intenso en que domina el componente respiratorio con una marcada disnea. Las formas secundarias a la infección primaria son la *aguda* y la *crónica.* La primera corresponde ordinariamente a una forma grave de infección primaria que consecutivamente se disemina. La segunda parece ser debida a una reinfección endógena tardía. Finalmente, existen lesiones crónicas encapsuladas que se consideran como residuales a la infección primaria.

En los Estados Unidos de Norteamérica se estima que por lo menos existen 30 millones de personas que se han infectado con *H. capsulatum,* encontrándose zonas en las que el índice de infección es de 80%, y que la tercera parte de esas personas, o sa 10 millones, al infectarse desarrollan un padecimiento suficientemente intenso para consultar al médico.[13]

Entre nosotros no disponemos de información adecuada acerca del número de infectados por *H. capsulatum* que exista en el país, pero las escasas encuestas histoplasmínicas, realizadas en 26 entidades correpondientes a 15 Estados, señalan de un 9 a un 70% en la población escolar, y si se toma en cuenta que la incidencia de reactores cutáneos a la histoplasmina es de tipo acumulativo, el porciento de infectados en la población adulta debe ser mayor.

Sin embargo el conocimiento que tenemos de la histoplasmosis primaria sintomática en México señala peculiaridades distintivas de la de los EE. UU., tales peculiaridades se refieren a la frecuencia con que se presentan brotes epidémicos de la forma grave, a la extensa distribución de los focos de infección, y a la asociación de estas epidemias con guano de murciélago.

Mientras que en los EE. UU. la infección primaria por H. *capsulatum* rara vez es mortal,[14] entre nosotros, si bien hay epidemias que no producen defunciones, han ocurrido otras con índices de letalidad hasta de 100%, siendo la letalidad promedio de 6.3% tomando en conjunto las 15 epidemias y 2 casos aislados registrados hasta febrero de este año.[15] La zona de endemicidad, en los EE. UU. corresponde a los valles fluviales del Centro y del Este; en cambio en México los focos de infección donde se han registrado epidemias o casos aislados graves, correponden a 13 Estados (Fig. 3) comprendidos entre las más diversas latitudes

y condiciones biogeográficas.[16] En los Estados Unidos la mayoría de los casos están asociados con excremento de pollo, pichones, pájaros, y entre nosotros se asocian con guano de murciélago en el 94%[17] de las epidemias.

Además de las formas mortales de la histoplasmosis primaria, y de los errores de diagnóstico cometidos en las formas leves y moderadas, así como en las formas residuales de la fase primaria, hay una consecuencia aún mayor de la histoplasmosis primaria; ésta es, la de llegar a desarrollar en el 1 a 2 por mil de los infectados, años más tarde, el llamado tipo crónico evolutivo de la fase secundaria o de reinfección endógena, el que tarde o temprano diseminaría. En los EE. UU.

FIG. 3. Estados donde se han observado epidemias de histoplasmosis primaria pulmonar y que son: Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, San Luis Potosí, Durango, Nayarit, Colima, Chiapas, Guerrero, Veracruz, Yucatán, Querétaro y Morelos.

se sabe que 500 o tal vez 1,000 personas mueren anualmente de histoplasmosis diseminada por no ser diagnosticada o correctamente tratada. En los sanatorios y hospitales para tuberculosis de la Unión Norteamericana, 3 a 5 mil casos de histoplasmosis crónica cavitaria son admitidos anualmente.

El problema de la histoplasmosis secundaria existe en México y lo sabemos por algunos casos encontrados, verdaderos hallazgos operatorios, de laboratorio o de autopsia, pero apenas se ha iniciado un estudio sistemático para conocer la importancia que pueda tener el problema. Por el contrario existe ya suficiente información respecto a la histoplasmosis primaria, por lo tanto en este symposium nos ocuparemos de esa fase de la histoplasmosis, y de las peculiaridades ya mencionadas que reviste entre nosotros, particularmente en sus formas endémicas.

A partir de 1951 principiamos a tener conocimiento de brotes epidémicos en los que grupos de sujetos que penetraban a cuevas, minas, cavernas, y otros lugares confinados, enfermaban contemporáneamente con una sintomatología pulmonar en que destacaba la disnea, cuya imagen radiológica mostraba numerosos nódulos, y, que reaccionaban a la prueba cutánea con histoplasmina semanas después del inicio de la sintomatología; desde entonces consideramos esas epidemias como de histoplamosis primaria pulmonar; sin embargo, por no tener la evidencia diagnóstica absoluta no se tomarán en cuenta para la finalidad de esta comunicación.

Desde el año de 1956 hasta febrero de este año, hemos tenido oportunidad de estudiar 15 epidemias y 4 casos aislados.[15] En estos brotes infecciosos, además de preentarse el cuadro patológico compatible con histoplasmosis primaria pulmonar, es decir los datos de la clínica epidemiológica y la radiografía característica, en la mayor parte de los individuos expuestos a los focos de infección se tuvo la evidencia serológica de histoplasmosis; fue posible aislar el *Histoplasma capsulatum* a partir de algunos enfermos en dos de los brotes epidémicos y en uno de los casos aislados, y, finalmente, en siete de los focos de infección y en el sitio donde adquirió el padecimiento uno de los casos aislados, recuperamos el *Histoplasma* a partir de las muestras de suelos.

La tasa de ataque varió en las diversas epidemias entre el 50 y 100%. El periodo de incubación presentó lapsos variables; ordinariamente oscila entre 7 y 10 días pero también con alguna frecuencia observamos casos con una incubación de 15 días, e incubaciones de 3 días en los casos graves.

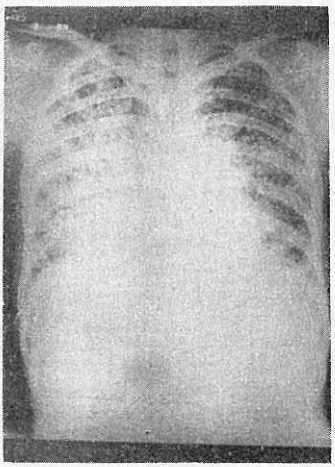
Cuadro clínico y radiológico. El antecedente epidemiológico es sumamente valioso en una hipótesis clínica de histoplasmosis; cuando existe el dato de un grupo de personas que enferman contemporáneamente días después de haber penetrado a recintos confinados, con un proceso infeccioso en el que predomina la sintomatología pulmonar, y la imagen radiológica muestra numerosos nódulos pulmonares, el diagnóstico presuntivo de histoplasmosis primaria se impone.

En sus tres formas clínicas el principio de la enfermedad es repentino. Los síntomas generales y el cuadro respiratorio varían de intensidad de acuerdo con el grado de infección. La imagen radiológica muestra nódulos pulmonares en las formas moderadas, y grave y rara vez en la leve, cuya abundancia y tamaño varían con la intensidad de la sintomatología.

En los casos graves la fiebre es alta (39 a 41°C), continua, con sólo leves remisiones, acompañada de escalofríos, sudoración profusa, cefalea y dolores musculares y óseos, así como profundo decaimiento y debilidad. Generalmente hay diarrea, y los enfermos mueren con un cuadro asfíctico presentando hepato y esplenomegalia días antes del fallecimiento, signos de que el padecimiento se ha diseminado. Los síntomas y signos respiratorios dominan el cuadro, siendo lo más llamativo una disnea sumamente acentuada que ni el oxígeno puede aliviar, la

que es empeorada por la tos y dificultad para expectorar no obstante la cantidad de secreciones broncopulmonres que, en estos enfermos, produce toda clase de ruidos respiratorios; a la percusión se advierten áreas alternantes de submatidez y matidez por todo el tórax. La radiografía (Fig. 4) señala el aspecto nodular característico en la que estos elementos se hallan profusamente repartidos por ambos campos pulmonares, y en algunos sitios confluyen para formar densas opacidades.

En los casos *moderados* la fiebre, que suele presentar remisiones es menor (38°), así como toda la sintomatología general. Los signos respiratorios son dis-



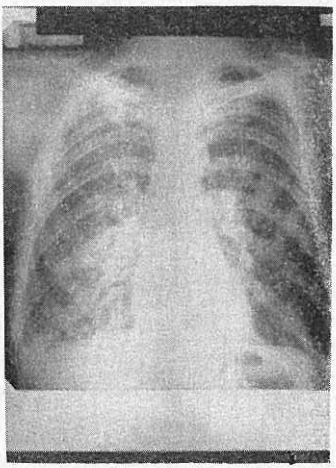


FIG. 4. Radiografía pulmonar con el aspecto nodular característico, en la que los infiltrados se hallan profusamente repartidos en ambos campos pulmonares. (Caso grave)
FIG. 5. Nódulos pulmonares en menor cantidad tamaño y confluencia. (Caso moderado)

cretos, consistentes en tos seca, disnea leve, estertores húmedos y pequeñas áreas de submatidez, contrastando esta pobreza del cuadro repiratorio con las acentuadas sombras pulmonares que se observan desde los primeros días de la infección. El proceso termina en tres, cuatro o seis semanas continuando el enfermo con sensación de debilidad por un tiempo variable. La imagen radiológica (Fig. 5) presenta también numerosos nódulos pulmonares pero su tamaño y confluencia es menor que en la forma grave, y los vértices generalmente se ven libres.

Los casos leves solamente presentan sensación de malestar general con cefalea, dolores musculares y óseos, así como febrícula muy irregular que alcanza unos

cuantos décimos y se acompaña de sudoración. No hay síntomas ni signos respiratorios. En algunos casos la imagen radiográfica muestra discretas lesiones miliares, si bien en otros nada es posible advertir. Después de una a dos semanas estas molestias desaparecen enteramente y el enfermo se recupera.

Comprobación diagnóstica. Ni el examen microscópico de las secreciones bronco-pulmonares ni los cultivos, inclusive seriados, son de utilidad para confirmar el diagnóstico de histoplasmosis primaria pulmonar, por masiva que sea la infección, y hasta la inoculación al ratón o al hamster resultan ordiariamente negativas; la biopsia pulmonar ofrece posibilidades diagnósticas siempre que se encuentre el *Histoplasma,* pero las limitaciones que presenta son obvias.

Los recursos inmunológicos son el procedimiento de elección, fundamentalmente la serología, la que no solamente tiene utilidad diagnóstica sino que brinda información pronóstica. La histoplasmino-reacción implica las mismas limitaciones diagnósticas que la tuberculino-reacción en tratándose de tuberculosis, puesto que en ambas situaciones, histoplasmosis y tuberculosis, la positividad significa contacto pasado o presente con el microbio, y, a mayor abundamiento, el tiempo de aparición de la reactividad cutánea a la histoplasmina es muy variable, oscilando entre los extremos de 3 días y 6 semanas, si bien en las formas clínicas leve y moderada ordinariamente la convención hacia la positividad se hace a las dos semanas, pero los casos muy graves mueren sin presentar reactividad cutánea. Las precipitinas y los anticuerpos fijadores del complemento, juntamente con la radiografía ofrecen un margen de seguridad diagnóstica muy alto, y además la fijación del complemento tiene un gran valor pronóstico. Las relaciones de la radiografía y serología con la clínica, obtenidas de un estudio realizado en 68 casos, todos con sintomatología compatible con histoplasmosis primaria pulmonar y después de haber estado expuestos a focos de infección,[16] (cuadro 1), señalan

CUADRO 1
RELACION DE LA RADIOLOGIA Y LA SEROLOGIA CON LA CLINICA EPIDEMIOLOGICA

Nº de casos	*Nº de casos*	*Nº de positivos*	*% de relación*
Sintomatología con radiografía	68	61	90%
Sintomatología con precipitación	68	47	69%
Sintomatología con fijación	68	52	75%
Sintomatología con precipitación y fijación*	68	58	85%
Sintomatología con radiografía precipitación y fijación*	68	66	97%

* Se consideró como positivo cuando hubo positividad en una de ellas.

que de los 68 casos el 90% mostró la imagen radiológica nodulillar, 69% acusaron precipitinas, 75% fijaron el complemento, y al practicarse ambas reacciones la relación ascendió a 85%; pero al recurrir a la radiografía y a las reacciones de precipitación y fijación del complemento, la relación ascendió a 97%, lo cual es ya un muy buen índice de seguridad para confirmar un diagnóstico.

Prevención. Finalmente, por una serie de observaciones y datos recabados en algunas de las epidemias pudimos comprobar que los sujetos que previamente han sufrido infección primaria adquieren inmunidad, y pueden exponerse de nuevo impunemente a los focos de infección.[17] Esta conclusión presentada al Sr. Secretario de Salubridad, Dr. Alvarez Amézquita, fue convertida en medida preventiva y erigida en Decreto Presidencial, con la finalidad de evitar se presenten nuevas epidemias en focos altamente infectantes, y que pudiera seguir explotándose el guano de murciélago, ya que esta fuente de riqueza se encuentra particularmente en regiones del país sumamente pobres, de manera que dicho decreto exige que los trabajadores que penetren a las cuevas u otros focos de reconocida infectabilidad, sean reclutados entre sujetos histoplasmino-positivos. Con esta medida fue posible terminar los trabajos de desasolve del túnel de Cardona, Col., y continuar explotando minas de guano como "La Joya", Dgo., donde se hacía imposible la prosecución de los trabajos por los altos índices de letalidad de las epidemias que venían registrándose en esos sitios.

Referencias

1. Darling, S. T. *Histoplasmosis. A Fatal Infectious Disease Resembling Kalazar Found Among the Natives of Tropical America.* Arch. Int. Med., 2: 107, 1908.
2. Parsons, R. J. y Zarafonetis, C. J. D. *Histoplasmosis in Man: Report of Seven Cases and Review of Seventy-one Cases.* Arch. Int. Med., 75: 1, 1945.
3. Christie, A. y Peterson, J. C. *Benign Histoplasmosis and Pulmonary Calcification.* Am. J. Dis. Child. 72: 460, 1946.
4. Palmer, C. E. *Nontuberculous Pulmonary Calcification and Sensitivity to Histoplasmin.* Pub. Health Rep., 60: 513, 1945.
5. Palmer, C. E. y Peterson, O. S. *Studies of Pulmonary Findings and Antigen Sensitivity Among Student Nurses.* Pub. Health Rep., 65: 1, 1950.
6. Emmons, C. W. *The Isolation from Soil of Fungi which Cause Disease in Man.* Tr. N. Y. Acad. Sc., 14: 51, 1951.
7. Emmons, C. W., Olson, B. J. y Eldrige, W. W. *Studies of the Role of Fungi in Pulmonary Disease: I. Cross Reactions of Histoplasmin.* Pub. Health Rep., 60: 1383, 1945.
8. Furcolow, M. L. *Development of Calcification in Pulmonary Lesions Associated with Sensitivity to Histoplasmin.* Pub. Health Rep., 64: 1363, 1949.
9. Furcolow, M. L. y Grayston, J. T. *Occurrence of Histoplasmosis in Epidemics.* Etiological Study Am. Rev. Tuberc., 68: 307, 1953.
10. Furcolow, M. L., Bunnell, I. L., y Tenenberg, D. J. *A Complement Fixation Test for Histoplasmosis: II. Premilinary Results with Human Sera.* Pub. Health, 63: 169, 1948.
11. Furcolow, M. L., Guntheroth, W. G. y Willis, M. J. *The Frequency of Laboratory Infection with Histoplasma capsulatum. Their Clinical and X-ray Characteristics.* J. Lab. & Clin. Med., 40: 182, 1952.
    Furcolow, M. L. y Larsh, H. W. *Direct Isolation of Histoplasma capsulatum from Soil. Probable Etiological Relationship to Camp Gruber Pneumonitus.* Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 80: 246, 1952.
    Emmons, C. W. *Isolation of Histoplasma capsulatum from Soil.* Pub. Health. Rep. 64: 892-896, 1949.
14. Loosli, C. G. *Some Epidemiological and Clinical Aspects of Pulmonary Histoplasma in a Farm Family.* Proc. Confference on Histoplasmosis. Pub. Health Monog. 39: 24-56, 1956.
15. González Ochoa, A. Comunicación próxima a aparecer. 1963.
16. González Ochoa, A. Comunicación próxima a aparecer. 1963.
17. González Ochoa, A. *Histoplasmosis Aguda Primaria.* Gaceta Med. 87: 733-744, 1957.