

HISTOPLASMOSIS EPIDEMICA

1. ASPECTOS CLINICOS Y SEROLOGICOS

ELIZABETH CASTAÑEDA,* NELLY ORDOÑEZ,** GERMAN GAMARRA,*** MIGUEL A. GUZMAN U.****

Se describe una epidemia de histoplasmosis en un grupo de excursionistas que visitaron la cueva del Eden en Cunday (Tolima), cueva habitada por murciélagos.

Los hallazgos clínicos, radiológicos confirmaron un alto porcentaje de infección (78.6%) con *H. capsulatum*. El porcentaje de enfermedad con sintomatología moderada y recuperación sin tratamiento, fue de 10%. Las dos pruebas serológicas para histoplasmosis, la doble inmunodifusión en gel de agar y la fijación del Complemento permitieron establecer el diagnóstico; además la prueba de F.C. permitió seguir la evolución serológica de los pacientes.

Se destaca la importancia de dar a conocer el problema que representa la infección con *Histoplasma capsulatum*.

La histoplasmosis es una micosis cosmopolita, cuyo agente etiológico el **Histoplasma capsulatum** es un hongo dimórfico. Su fase infectante la miceliar, se encuentra en el suelo, especialmente en aquellos enriquecidos con el guano de murciélago y de ciertas aves(1). La infección se adquiere por inhalación y en el huésped el hongo se transforma a su estado parasitario o fase de levadura.

Dentro de las formas clínicas de la histoplasmosis la forma pulmonar aguda epidémica se produce por la inhalación masiva de formas infectantes, estando asociada con visitas a cuevas habitadas por murciélagos

(2-6), o a lugares que han servido de anidaje a estorninos (7) y otras aves (8-10).

En nuestro medio la histoplasmosis es mejor conocida en su forma clínica diseminada, ésta fue descrita por primera vez en 1947 por Gast-Galvis (11); desde entonces esta forma ha sido descrita en la literatura en varias ocasiones (12-16). Igualmente la conocemos por comunicación personal y por estudios realizados en nuestro laboratorio, por lo que podemos concluir que es de relativa frecuencia en nuestro país.

La forma pulmonar aguda, de tipo epidémico, solo ha sido descrita en una ocasión por Grose y Marinkelle (17), la epidemia estuvo asociada a la visita a una cueva habitada por murciélagos en el Departamento de Santander.

El objetivo de nuestro trabajo fue el de estudiar la situación de un grupo de excursionistas que visitaron en marzo de 1979 la cueva del Eden en Cunday, Tolima, después de

* Microbióloga, M. Sc. Laboratorio de Micología, Grupo de Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Salud.
** Bióloga, Laboratorio de Micología, Grupo de Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Salud.
*** M. D. Hospital Militar Central.
**** M. D. M. Sc. Jefe Grupo de Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Salud

HISTOPLASMOSIS EPIDEMICA

detectar en el caso índice evidencia clínica, radiológica y serológica de histoplasmosis aguda, la cual se resolvió sin tratamiento.

Pudimos establecer en el grupo un alto porcentaje de infección con *H. capsulatum*; el seguimiento serológico realizado durante 11 meses, nos permitió determinar su evolución.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Estuvieron representados por dos grupos de excursionistas, el primero estaba formado por seis personas, cuatro hombres y dos mujeres, con edad promedio de 29 años, los cuales permanecieron en la cueva durante 18 horas.

El segundo grupo estaba formado por cuarenta y tres personas (una de las cuales había formado parte del grupo anterior); de ellas, 37 penetraron a la cueva y permanecieron allí por 5 horas, eran 18 hombres y 19 mujeres, con edad promedio de 16.5 años. Las seis personas de este grupo que no entraron fueron consideradas como grupo control.

PROCEDIMIENTOS SEROLOGICOS:

Dos meses después de la excursión, a los 48 excursionistas se les tomaron 10 ml. de sangre en un tubo seco, se extrajo el suero y con el se realizaron las siguientes pruebas:

1. Doble inmunodifusión en gel de agar fenolizado al 1% (D.I.D.) (18), con los siguientes antígenos preparados en nuestro laboratorio: fase miceliar de *Histoplasma capsulatum* (Histoplasmina INS L6), fase levadura de *Paracoccidioides brasiliensis* (INS L1) y filtrados de cultivo de *Aspergillus fumigatus* (INS L1), *A. Flavus* (INS L1) y *A. niger* (INS L1).

2. Contrainmuno-electroforesis con antígeno somático de *Candida Alvicans* (INS L3) (18).

3. Fijación del complemento utilizando los siguientes antígenos: fase levadura (INS L1) e histoplasmina (INS L6) de *H. capsulatum* y fase levadura de *P. brasiliensis* (INS L1) (19).

A los 2, 3, 7, y 11 meses de la primera muestra, se repitió la sangría a las personas que presentaban serología positiva para Histoplasmosis.

INTERROGATORIO:

Dos meses después de la excursión se realizó el interrogatorio de los excursionistas con énfasis en los síntomas presentados después de la visita a la cueva.

RADIOLOGIA:

Tres meses después de la excursión se tomó una radiografía A.P. de tórax a 47 de los excursionistas.

RESULTADOS

El análisis preliminar de los datos no reveló diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos, por lo tanto presentamos los resultados en conjunto.

Las seis personas que denominamos grupo control, no presentaron evidencia clínica, radiológica ni serológica de infección por *H. capsulatum*.

SINTOMATOLOGIA:

De las 42 personas expuestas, 17 (40.5%) presentaron síntomas, dentro de un período comprendido entre 7 y 42 días después de la excursión. Un paciente (2.4%) los presentó a los tres días por lo que fue considerado como dudoso. Los síntomas más frecuentes fueron en su orden: malestar general, afección respiratoria (tos y dolor de garganta), fiebre, cefalea y molestias gastrointestinales (diarrea).

Radiología:

Cuatro (10%) de las 41 placas de tórax tomadas a las personas expuestas se informaron como anormales de la siguiente manera:

1. Infiltrados alveolares apicales bilaterales con posible adenopatía parahiliar izquierda (Fig. No. 1).

2. Infiltrado alveolar parahiliar derecho.
3. Infiltrado mixto basal derecho.
4. Infiltrado alveolar parahiliar derecho, de tipo neumónico.

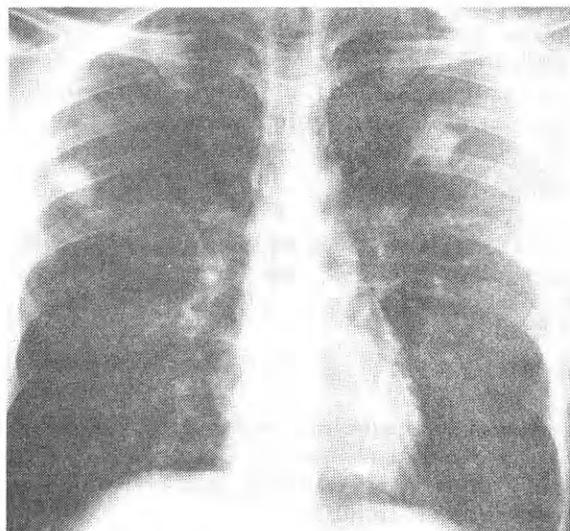


Figura No. 1. Radiografía AP de tórax
Paciente M. R.

SEROLOGIAS:

Treinta y tres pacientes (78.6%) presentaron evidencia serológica de infección con *H. capsulatum*, con bandas de precipitación M, o M+H y títulos de fijación de complemento mayores o iguales a 1:8. Al relacionar la sintomatología con la actividad serológica encontramos que 16 pacientes con serología positiva tuvieron síntomas (48.5%), mientras que en 17 (51.5%) éstos estuvieron ausentes.

De los pacientes con serología negativa, uno (11.1%) presentó síntomas dentro del período considerado como tiempo de incubación y otro (11.1%) presentó síntomas que consideramos como dudosos por su período de incubación tan corto, siete (77.8%) fueron asintomáticos, Tabla 1.

En los casos con serología positiva, los síntomas más frecuentes y con duración de 2-21 días fueron: malestar general en 14 (87.5%), síntomas respiratorios en 11 (68.8%), fiebre en 10 (62.5%), cefalea en 9

(65.3%). Las molestias gastrointestinales que ocurrieron en 3 pacientes (18.8%) tuvieron una duración más corta (2 a 10 días) (Cuadro No. 1). En cuanto a la distribución de estos síntomas en los mismos pacientes, se halló que 5 (31.25%) presentaron cuatro de ellos, 2 presentaron todos los síntomas, tres presentaron tres síntomas, dos presentaron dos y cuatro presentaron solo un síntoma. (Cuadro No. 2).

TABLA No. 1 Distribución de la población expuesta por manifestación de síntomas, según reactividad serológica.
Valores absolutos y relativos.

SEROLOGIA	SINTOMATOLOGIA						TOTAL
	Sintomáticos		Dudosos		Asintomáticos		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Positiva	16	48.5	0	0	17	51.5	33
Negativa	1	11.1	1	11.1	7	77.8	9
Total	17	40.5	1	2.4	24	57.1	42

Periodo de incubación (días): $\bar{X} = 21$
rango = 3 - 42

CUADRO No. 1. Síntomas presentes en los diez y seis casos con evidencia serológica de infección.

SINTOMAS	NUMERO	%	DURACION (días)	
			\bar{X}	rango
Malestar general	14	87.5	6.28	2-21
Respiratorios	11	68.8	6.9	2-21
Fiebre	10	62.5	6.9	2-21
Cefalea	9	56.3	6.22	2-21
Gastrointestinales	3	18.8	6.3	2-10

En el Cuadro No. 3 podemos observar la positividad de las pruebas serológicas empleadas a través del seguimiento.

Es importante anotar que las dos pruebas nos detectaron el mayor porcentaje de pacientes en las tres primeras muestras 91%, 96.3% y 87% respectivamente.

En la cuarta y quinta muestra la prueba de D.I.D. nos detectó el 82% y el 86% ya que los títulos de anticuerpo fijadores del complemento descendieron.

Solo en las primeras muestras se detectaron reacciones cruzadas con el antígeno de P.

HISTOPLASMOSIS EPIDEMICA

CUADRO No. 2. Distribución de los síntomas en los diez y seis casos con evidencia serológica de infección.

SINTOMAS					NUMERO	%
M. general	Fiebre	Cefalea	Respir.	Gastro In.		
[Barra hachurada]					2	12.5
[Barra hachurada]					5	31.25
[Barra hachurada]			[Barra hachurada]		2	12.5
[Barra hachurada]					1	6.25
[Barra hachurada]			[Barra hachurada]		1	6.25
[Barra hachurada]		[Barra hachurada]			1	6.25
				[Barra hachurada]	1	6.25
			[Barra hachurada]		1	6.25
[Barra hachurada]					2	12.5

CUADRO No. 3. Distribución de casos con serología positiva según las diferentes muestras y el número de casos estudiados.

MUESTRA	CASOS ESTUDIADOS	PRUEBAS SEROLOGICAS			TOTAL	%
		D.I.D.*	F.C.**	D.I.D. + F.C.		
1°	42	1 (3%)	2 (6.1%)	30 (91%)	33	78.6
2° (1 mes)	33	0	1 (3.7%)	26 (96.3%)	27	81.8
3° (2 meses)	27	2 (8.7%)	1 (4.3%)	20 (87%)	23	85.2
4° (7 meses)	23	9 (82%)	0	2 (18.2%)	11	48
5° (11 meses)	11	6 (86%)	0	1 (14%)	7	63.6

* D.I.D. = doble inmunodifusión en gel de agar.

** F.C. = fijación de complemento

brasiliensis: en dos individuos se observaron bandas de no identidad y en cuatro se tuvieron títulos bajos (1:8) en la fijación de complemento. Un paciente presentó, además, banda de no identidad con el antígeno de **A. funigatus** y **A. flavus**.

En cuanto a la evolución serológica de los pacientes, en la Figura No. 2 podemos observar los resultados de la prueba de fijación de complemento para histoplasmosis con el antígeno levadura de **H. capsulatum**.

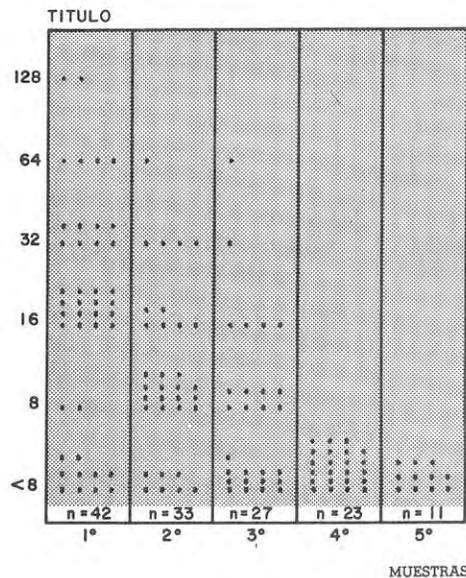


Fig. No. 2. Evolución serológica. Fijación de complemento con antígeno levadura de *H. capsulatum*.

En la primera muestra de las 42 personas expuestas, 32 (76%) presentaron títulos mayores o iguales a 1:8; un mes después, el número de pacientes con ese título fue de 26 (62%), dos meses después ese número bajó a 14 (33%) y en los períodos posteriores (7 y 11 meses) no logramos detectar anticuerpos a tal nivel. En la Figura No. 3 observamos la evolución con la prueba de fijación del complemento empleando el antígeno de fase miceliar (histoplasmina). En la primera muestra, 29 pacientes (69%) presentaron títulos mayores o iguales a 1:8, éste número descendió a 25 (60%) al mes, a 19 (45%) a los dos y a 2 (47%) a los tres meses. Posteriormente solo un paciente (24%) continuó presentando títulos de anticuerpos aunque bajos (1:8).

En la Figura No. 4 observamos también la evolución serológica pero empleando la prueba de D.I.D. en gel de agar con histoplasma. En la primera muestra 31 pacientes (74%) presentaron banda M y dos de ellas tenían además la banda H. Al mes 26 (62%) presentaban banda M, dos continuaban con la banda H. Posteriormente (2, 7, 11 meses) los sueros presentaban banda M con las frecuencias siguientes: 22 (52%), 11 (24%) y 7 (15%), la banda H desapareció.

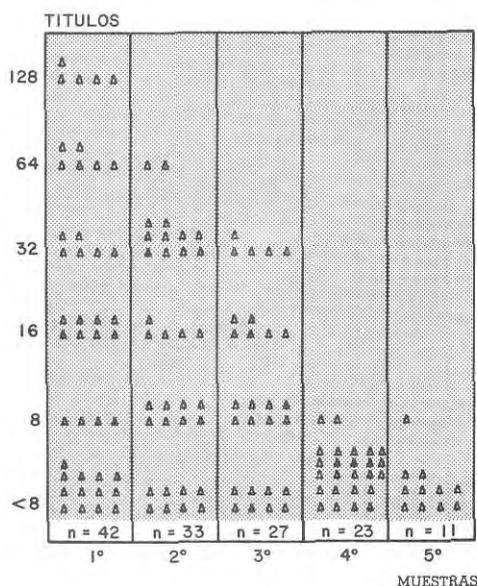


Fig. No. 3. Evolución serológica.
Fijación de complemento con antígeno miceliar (histoplasmina).

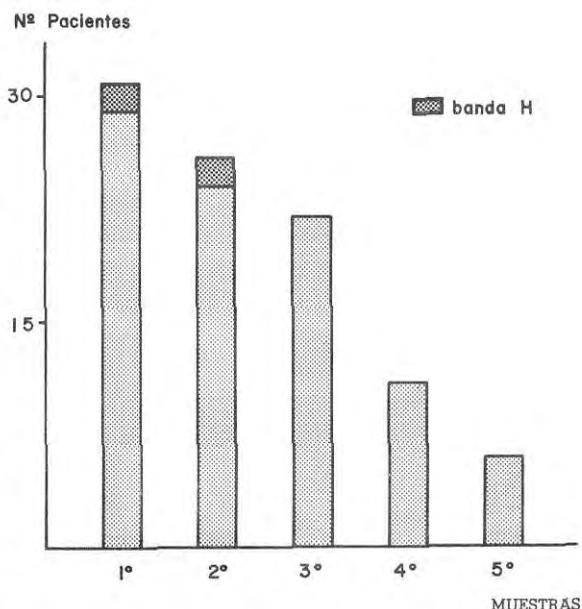


Fig. No. 4. Evolución serológica.
Doble inmunodifusión en gel de agar (histoplasmina).

DISCUSION

En nuestra literatura se encuentra el informe de una epidemia de histoplasmosis, asociada con la visita de 7 personas, a la cueva de Macaregua (Santander del Sur) para recolección de murciélagos. Los hallazgos fueron clínicos, radiológicos, por intradermoreacción con histoplasmina y en algunos casos por aislamiento del hongo del esputo de los pacientes (17).

Los hallazgos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y serológicos en nuestro grupo de excursionistas, nos permitieron pensar en esta forma de histoplasmosis.

Debido a que el interrogatorio se realizó dos meses después de la excursión, parte de la sintomatología pudo pasar inadvertida. No obstante, los síntomas acusados, el período de incubación y la duración, así como los hallazgos radiológicos son similares a los descritos para este tipo de epidemias; tales hallazgos aunque no son específicos de histoplasmosis si la sugieren, especialmente si se los analiza en conjunto con los resultados de las pruebas

HISTOPLASMOSIS EPIDÉMICA

serológicas. En efecto la presencia de banda M en 74% de los casos y en dos de banda H (la cual indica infección activa) así como los títulos de anticuerpos en la fijación del complemento son hallazgos confirmatorios, además la presencia de un grupo control que no penetró a la cueva y presentó resultados negativos en todos los exámenes, radiológicos y serológicos, indican claramente la presencia de un brote epidémico de histoplasmosis. El porcentaje de infección fue muy alto (78.6%) y no despreciable el de enfermedad (10%). Los pacientes no requirieron tratamiento, hecho que está también descrito para estas formas epidémicas, con sintomatología moderada y refleja la poca inhalación de esporas de *H. capsulatum*.

Para confirmar lo anterior, se colectaron muestras de suelo de la cueva y en estas, en un porcentaje del 30% se logró aislar el hongo, estudio que se publicará pronto (20). Es importante destacar el valor diagnóstico y pronóstico de las pruebas serológicas para histoplasmosis (21). Las dos pruebas (D.I.D. y F.C.) fueron criterio para el diagnóstico y la F.C. nos sirvió de criterio para la evolución serológica ya que los títulos descendieron dentro de los siete meses siguientes a la exposición. Confirmamos que los anticuerpos precipitantes, que se visualizan en la D.I.D., tardan mucho en desaparecer, no obstante la recuperación clínica y por lo tanto tales anticuerpos no pueden ser utilizados con criterio pronóstico.

Nuestros datos indican que la infección con *Histoplasma capsulatum*, asociada con visitas a cuevas habitadas por murciélagos, existe en nuestro país. Por tal motivo se deben tomar las medidas de control adecuadas, una de ellas ha sido la de dar a conocer estos datos, de manera que las personas que necesiten visitar cuevas con fines de estudio o turísticos, tomen precauciones.

RESUMEN

Se describe una epidemia de histoplasmosis en un grupo de excursionistas que visitaron la cueva del Edén en Cunday (Tolima), cueva habitada por murciélagos.

Los hallazgos clínicos, radiológicos confirmaron un alto porcentaje de infección (78.6%) con *H. capsulatum*. El porcentaje de enfermedad con sintomatología moderada y recuperación sin tratamiento, fue de 10%. Las dos pruebas serológicas para histoplasmosis, la doble inmunodifusión en gel de agar y la fijación del Complemento permitieron establecer el diagnóstico; además la prueba de F.C. permitió seguir la evolución serológica de los pacientes.

Se destaca la importancia de dar a conocer el problema que representa la infección con *Histoplasma capsulatum*.

SUMMARY

An epidemic of histoplasmosis was described in a group of campists that visited the Ende's cave inhabit by bats, in Cunday, Tolima. The clinical, radiologic and serologic findings confirm a high percentage (78.6%) of infection with *H. capsulatum*, the percentage of illness with mild symptoms and recuperation without treatment was of 10%. Two serologic test used in histoplasmosis, double immunodiffusion in agar gel and complement fixation allowed the diagnosis and the complement fixation was also used to follow the serologic evolution of the patients. It is important to remark the health problem caused by the *Histoplasma capsulatum* infection in Colombia.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos presentar nuestros agradecimientos al grupo de excursionistas por su estupenda colaboración, la cual hizo posible la realización del trabajo, al Doctor Mauricio Restrepo del Grupo de Sanidad del Ambiente del Instituto Nacional de Salud, por la realización del trabajo radiológico y al Departamento de Radiología del Hospital Militar Central por la interpretación del mismo. Igualmente al Doctor Alvaro Aguilera del Grupo de Epidemiología del Instituto por su colaboración en la tabulación de los datos y a la Doctora Angela Restrepo por la revisión del manuscrito.

R E F E R E N C I A S

1. Larsh, H.W. 1975. The epidemiology of Histoplasmosis, in the epidemiology of human mycotic diseases. Y. Al-Doory (ed) pp 52-73, Charles C. Thomas. Springfield.
2. González - Ochoa, A. 1959. Histoplasmosis primaria pulmonar aguda en la República Mexicana, Rev. Inst. Dslubr. Enferm. Trop. 19: 341-350.
3. González - Ochoa, A. y Cervantes, Q.A. 1960. Histoplasmosis epidémica y su prevención. Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop. 20: 129-145.
4. Jackson, D. 1961. Histoplasmosis. A spelunker's risk. Am. Rev. Resp. Dis. 83: 261-263.
5. Larrabee, W.F., Ajello, L. and Kaufman, L. 1978. An epidemic of histoplasmosis on the Isthmus of Panama. Am. J. Trop. Med. Hyg. 27: 281-285.
6. Quiñones, F., Koplan, J.P., Pike, L., Staine, F. y Ajello, L. 1978. Histoplasmosis in Belize, Central América. Am. J. Trop. Med. Hyg. 27: 558-561.
7. Murdock, W.I. et al 1962. Acute pulmonary Histoplasmosis after exposure to soil contaminated with starling excreta. J.A.M. A. 179: 73-75.
8. Dean, A.G. Bates, S.H., et al. 1978. An outbreak of Histoplasmosis at an Arkansas Courthouse, with five cases of probable reinfection. Am. J. Epidemiol. 108: 36-46.
9. Ward, J.I., Weeks, M. et al. 1979. Acute Histoplasmosis: Clinical, Epidemiologic and Serologic findings of an outbreak associated with exposure to a fallen tree. Am. J. Med. 66: 587-595.
10. Storch, G., Burford, J.G., George, R.B., Kaufman, L. y Ajello, L. 1980. Acute Histoplasmosis. Description of an outbreak in Northern Louisiana. Chest. 77: 38-42.
11. Gast-Galvis, A. 1947. Histoplasmosis en Colombia. An Soc. Biol. Bogotá, 2: 203-207.
12. Posada, A., Posada, H. y Restrepo, A. 1962. Contribución al Estudio de la Histoplasmosis en Colombia. Antioquia Med. 12: 69-79.
13. Orozco, Q.G. 1963. La Histoplasmosis en Colombia. Antioquia Med. 13: 373-381.
14. Robledo, M. y Restrepo, A. 1964. Histoplasmosis. Presentación de 27 casos diagnosticados por métodos anatomopatológicos y micológicos. Antioquia Med. 14: 335-351.
15. Peña, C. 1976. Deep mycotic infections in Colombia. A Clinicopathological Study of 162 cases. Am. J. Clin. Path 47: 505-520.
16. Restrepo, A. 1968. Las micosis en Colombia. Torax. 17: 99-103.
17. Grose, E. and Marinkelle, C. 1970. Biospeleology of the Macaregua cave (Colombia) Mitt. Inst. Colombo-Aleman Investg. Cient. 4: 11-13.
18. Palmer, D. Kaufman, L. Kaplan, W. Cavallaro, J. 1977. Serodiagnosis of mycotic diseases. Charles C. Thomas. Springfield.
19. Manual de procedimientos estandarizados para el serodiagnóstico de las micosis sistémicas. Parte II: Reacciones de fijación de complemento. 1975. Comité de procedimientos para el diagnóstico de las micosis. Organización Panamericana de la Salud. Washington. D.C.
20. Datos sin publicar.
21. Campbell, C.C. 1967. Serology in the respiratory mycosis. Sabouradia 5: 240-259.