

SENSIBILIDAD A LA HISTOPLASMINA Y A LA COCCIDIOIDINA EN HONDURAS

Informe sobre 300 enfermos¹

Por los Dres. MARK T. HOEKENGA y HAROLD A. TUCKER

A pesar de que uno de los primeros casos de histoplasmosis informados de esta región (1) fué descubierto en un nativo, no se han efectuado estudios previos en Honduras para determinar la prevalencia de sensibilidad a la histoplasmina en la población nativa. No se ha descubierto coccidiodomicosis, pero sí varios reactores a la coccidiodina. El propósito de este breve informe es presentar los resultados obtenidos mediante ensayos intradérmicos en 300 enfermos en el Hospital de Lima, y discutir la trascendencia de nuestros hallazgos, especialmente en comparación con los resultados de un reciente estudio realizado en el Istmo de Panamá (2).

MATERIAL Y MÉTODO

Trescientos enfermos varones de las salas de medicina y cirugía del Hospital La Lima fueron utilizados en este estudio. Su edad variaba de siete a 82 años; todos eran naturales de Honduras, de donde jamás habían salido. Procedían de ambiente tropical, predominantemente rural y se creía que representaban un buen ejemplo de población nativa.

Antes de las dos pruebas intradérmicas, se hizo a cada enfermo una historia completa, examen físico, hemograma y uranálisis. Cada prueba consistió de la inyección intradérmica de 0.1 cc de antígeno diluido, en la superficie del flexor del antebrazo. Todas las pruebas fueron realizadas e interpretadas por uno de nosotros (M.T.H.) entre 44 y 48 horas después. Toda reacción caracterizada por induración de cinco o más mm en diámetro fué considerada positiva.

El Dr. C. E. Roach, División Médica, Eli Lilly Company, facilitó histoplasmina sin diluir (lote CT-189). El Dr. J. F. Kessel, Escuela de Medicina de la Universidad de California del Sur, facilitó la coccidiodina sin diluir. Ambos antígenos fueron preparados cultivando varias cepas del hongo dado en un medio (3) de asparagina artificial que con anterioridad había demostrado que inducía la respuesta en individuos sensibilizados (2). Se hicieron todas las pruebas utilizando diluciones al 1:100. Las soluciones de antígeno fueron mantenidas bajo refrigeración, salvo en el momento de utilizarlas y se hicieron nuevas diluciones aproximadamente cada dos semanas. Se emplearon jeringas y agujas nuevas y se rotuló el equipo en esa forma para evitar intercambio. Después

¹ Del Hospital La Lima (United Fruit Company), La Lima, Honduras (Dr. Hoekenga) y el Servicio Médico, Hospital Colón, Cristobal, Zona del Canal (Dr. Tucker).

de cada prueba, las agujas y jeringas fueron lavadas con agua, después con alcohol y se sometieron al autoclave antes de utilizarlas nuevamente.

RESULTADOS

Un total de 125 enfermos (40.2%) reaccionaron a la prueba de la histoplasmina y catorce a la de la coccidioidina (4.1%). En este último grupo trece fueron también histoplasminopositivos, y sólo un enfermo reaccionó a la coccidioidina únicamente. Debido a la naturaleza de la muestra no fué posible estudiar las diferencias por sexo, en sensibilidad a la histoplasmina y a la coccidioidina. En la Tabla 1, se han resumido los resultados de la presente investigación según edad, factor significativo según se ha demostrado anteriormente.

TABLA 1.—Incidencia cumulativa de la sensibilidad a la histoplasmina y a la coccidioidina en 300 varones hondureños, por edades

Edad	No. de Prueba	No. cumulativo de pruebas	Histoplasmina positiva	Histoplasmina positiva cumulativa	Coccidioidina positiva	Coccidioidina positiva cumulativa
5-9	5	5	0	0	0	0
10-14	14	19	1	1	0	0
15-19	40	59	18	19	1	1
20-24	60	119	27	46	2	3
25-29	45	164	23	69	2	5
30-34	42	206	21	90	2	7
35-39	33	239	10	100	2	9
40-49	34	273	17	117	3	12
50-59	12	285	4	121	1	13
60-69	11	296	4	125	1	14
70-79	3	299	0	125	0	14
80-89	1	300	0	125	0	14
Total.....	300	300		125		14

Se efectuaron numerosos exámenes de esputos, médula ósea esternal y sangre periférica, en enfermos que reaccionaron a uno o dos antígenos. No se descubrió *Histoplasma capsulatum* ni *Coccidioides immitis*.

DISCUSIÓN

El hallazgo sorprendente en este estudio fué que reaccionaron a la histoplasmina las dos quintas partes de la población masculina. Sin embargo no se ha observado un solo caso de histoplasmosis en Honduras. El enfermo del cual informaron Phelps y Mallory (1), era un varón hondureño de 24 años que murió de carcinoma primario hepático. Se hallaron microorganismos semejantes al *Histoplasma* en grandes células mononucleares en el alvéolo de los pulmones. Desde 1926 no se han comunicado nuevos casos ni en el hombre ni en los animales, ni existe constancia en esta región del aislamiento por cultivo de *H. capsulatum*.

Esta situación reflejaba de modo notable la encontrada en un estudio más extenso sobre 1,000 enfermos en el Istmo de Panamá, con esos antígenos (2); 38.7% de los enfermos en los que se realizaron pruebas reaccionaron a la histoplasmina. No ha sido reconocido ningún caso humano desde el del enfermo chino, de Darling, en 1906 (4). Se desconoce dónde o cómo se ha mantenido el hongo. La probabilidad de que pueda permanecer latente en una zona durante años, pero capaz de producir la enfermedad, ha sido confirmada por el caso del perro que hallaron infectado en la Zona del Canal, en 1945, Tomlinson y Grocott (5).

Se presentan dos posibles explicaciones para el elevado porcentaje de reactores a la histoplasmina en la población masculina de Honduras. La incidencia cumulativa de sensibilidad histoplasmínica por edades (Tabla I) muestra una curva sigmoide que se acelera a través de los decenios segundo, tercero y cuarto, nivelándose después. Esto podría indicar que la sensibilidad intradérmica al antígeno implica exposición a algún estímulo ambiental, específico o no específico.

En el primer caso debe suponerse a cada reactor sensibilizado por contacto o infección subclínica con el hongo específico *H. capsulatum*. Esto indicaría exposición definitiva al riesgo y durante el pasado cuarto de siglo, por lo menos un caso adicional de histoplasmosis debería haberse descubierto. Esto recuerda de nuevo la situación en la zona del Canal de Panamá, donde fué comunicado el último caso hace casi medio siglo, a pesar de los activos servicios de necropsia y cirugía patológica por cuerpos médicos que conocen y continuamente investigan casos de histoplasmosis. Aunque un pequeño porcentaje de los reactores pueden haberse sensibilizado por exposición directa al *H. capsulatum*, nos parece poco razonable a la luz de la evidencia disponible, tratar de sostener el argumento de que dos quintos de una población puedan sufrir tal riesgo sin desarrollar, por lo menos en algunos individuos, la enfermedad clínica en forma que se pueda reconocer.

La explicación más razonable para una incidencia tan elevada de reactores en lo que parece ser una población libre de histoplasmosis, sería la ocurrencia de sensibilización intradérmica por uno o más agentes antigénicos no específicos en el ambiente rural hondureño. Cuáles pueden ser éstos no es posible asegurarlo por el momento.

Un problema semejante surge al tratar de explicar los reactores a la coccidiodina en esta población. La incidencia de sensibilización intradérmica en los varones de Honduras, de 4.1%, fué significativamente más elevada que la hallada en los dos estudios de Panamá (2, 6) donde solamente 9 de 1,154 enfermos reaccionaron a la coccidiodina al 1:100 (0.7%). Se cree que esta prueba es relativamente específica produciendo rara vez (3, 7, 8) reacciones cruzadas, con histoplasmina; nada se puede decir de nuestro material con respecto a reacciones cruzadas, en los enfermos estudiados. La explicación adecuada para los reactores a la coccidiodina en el grupo ensayado dependerá de los desenvolvimientos

futuros, esto es, la demostración de *C. immitis* en Honduras o de algunas otras causas de sensibilidad intradérmica. Esta interpretación debe, por lo menos al momento, aplicarse también al elevado porcentaje de reactivos a la histoplasmina, aquí descritos. Como se ha indicado en otra parte (2), la sensibilidad intradérmica, por lo menos en nuestra opinión, no debe implicar exposición directa previa e infección con un hongo particular en todos los casos, pero en la actualidad resultan obscuros otros factores que produzcan tal sensibilidad.

REFERENCIAS

- (1) Phelps, B. M., y Mallory, F. B.: Toxic cirrhosis and primary liver cell carcinoma complicated by histoplasmosis of the lung, 15th Annual Report, Medical Department, United Fruit Co., p. 115-123, 1926.
- (2) Tucker, H. A.: Histoplasmin, tuberculin and coccidioidin sensitivity on the Isthmus of Panama: Report of 1,000 patients. En preparación. Véase el informe preliminar sobre 500 enfermos, Am. Jour. Trop. Med. En prensa.
- (3) Kessel, J. F.; Yeaman, A.; y Holtzwardt, F.: Mycoses encountered in the Pacific Southwest area of the United States of North America. New Zealand Med. Jour. 48: 346, 1949.
- (4) Darling, S. T.: Histoplasmosis: A fatal infectious disease resembling kala-azar found among natives of tropical America. Arch. Int. Med. 2: 107, 1908.
- (5) Tomlinson, W. J., y Grocott, R. G.: Canine histoplasmosis. A pathologic study of three reported cases and the first case found in the Canal Zone. Am. Jour. Clin., Path. 15: 501, 1945.
- (6) Tucker, H. A.: The coccidioidin skin test in the Panama Canal Zone. Calif. Med. 65: 52, 1946.
- (7) Smith, C. E.; Saito, M. T.; Beard, R. R.; Rosenberger, H. G.; y Whiting, E. G.: Histoplasmin sensitivity and coccidioidal infection. Am. Jour. Pub. Health, 39: 722, 1949.
- (8) Kessel, J. F.; Biddle, M.; Tucker, H. A.; y Yeaman, A.: Distribution of coccidioidomycosis in Southern California. En preparación.

HISTOPLASMIN AND COCCIDIOIDIN SENSITIVITY IN HONDURAS (Summary)

Three hundred male natives of Honduras, ranging in age from seven to eighty-two years were tested intradermally with histoplasmin and coccidioidin in a dilution of 1:100 at La Lima Hospital, La Lima, Honduras. There were 125 (40.2 per cent) reactors to histoplasmin; 14 reacted to coccidioidin with induration of five or more millimeters in diameter (4.1 per cent). Only one of the latter group reacted to coccidioidin alone.

Histoplasmosis was found once in Honduras in 1926 and has not been seen since. *Coccidioides immitis* has not been identified in this area. Proper explanation for the findings here reported will depend on future developments, that is, either the identification of *H. capsulatum* and of *C. immitis*, or the demonstration of other causes for intradermal sensitivity to these antigens. In the light of evidence presently available, we feel the latter explanation is the more suitable working hypothesis.