

## EL AGENTE ETIOLOGICO DE LA FIEBRE DE "TINGO MARIA"

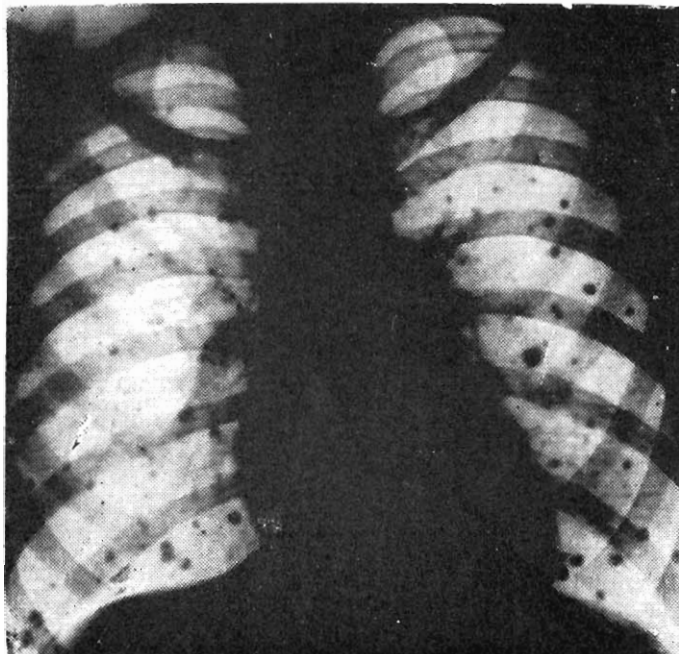
R. CELSO ARELLANO Z.— JOSÉ GALVEZ BRANDON.

La presente comunicación tiene carácter preliminar en lo referente al agente etiológico de la enfermedad denominada en nuestro medio, "Fiebre de Tingo María", la que está siendo objeto de un estudio integral en la Cátedra de Tisiología, bajo la dirección del profesor O. García Rosell.

### ANTECEDENTES

En el primer semestre de 1953 practicamos las pruebas de sensibilidad cutánea a la histoplasmina y coccidiodina en los pacientes del Hospital-Sanatorio N<sup>o</sup> 1, entre los que encontramos un reactor positivo a cada uno de los antígenos citados. En esa misma época nos fué remitida una radiografía encontrada en el despistaje de tuberculosis en el medio escolar, por los doctores A. Bouroncle, y F. Orihuela; dicha placa pertenecía a una niña de 13 años (fig. N<sup>o</sup> 1), cuya primera infancia la había pasado en Huánuco, y con antecedentes patológicos negativos de enfermedad respiratoria. El test cutáneo para la histoplasmina, practicada por nosotros, resultó positivo; el de la coccidiodina y tuberculina resultaron negativos. Subrayemos que el test tuberculínico fué negativo, lo que tiene especial significación en el caso en referencia.

El criterio epidemiológico nos indujo a efectuar la pesquisa en el medio familiar, y encontramos otros 3 reactores en los hermanos mayores y la madre. La placa radiográfica tomada a uno de los hermanos mostró calcificaciones múltiples de tipo miliar, o en "buck-shot", en ambos pulmones, el otro hermano rehusó someterse a la investigación radiográfica. La madre no presentó signos radiográficos. Los hermanos menores dieron resultados negativos.



*Fig. no. 1.— Típicas calcificaciones nodulares múltiples en ambos campos pulmonares. Niña C. F. de Huánuco (3-53).*

Anotamos, que la familia en referencia residía en Lima desde hacía varios años, que habían vivido anteriormente en Huánuco durante muchos años, en donde habían nacido la paciente del caso en referencia y los hermanos mayores y, además, que habían viajado repetidas veces por dicha zona. Los hermanos menores nacieron en Lima y no viajaron en ninguna ocasión a Huánuco. Todo ésto nos hizo pensar que en la región de Huánuco existirían alguna o algunas zonas endémicas de histoplasmosis. Estas observaciones fueron publicadas en el Boletín de la Asociación de Médicos del Hospital-Sanatorio N° 1, en el primer semestre de 1953.

A raíz de estas observaciones, por las circunstancias como es contraída la citada fiebre y por la similitud de su cuadro clínico con lo extensamente descrito por los autores norteamericanos para la forma benigna de Histoplasmosis, se formuló en el seno de la Cátedra la hipótesis de que LA EXTRAÑA ENFERMEDAD DE TINGO MARIA, PODRÍA SER HISTOPLASMOSIS. Con tal motivo, se preparó un programa para realizar un estudio epidemiológico mediante el estudio radiográfico y la prueba cutánea a la histoplasmina, pero, circunstancias de diversa índole difirieron la ejecución del plan trazado.

Con ocasión de un viaje a la región de Chanchamayo, realizamos en los escolares en San Ramón y La Merced, el test cutáneo a la his-

toplasmina, coccidiodina y tuberculina, encontrando un buen número de reactores positivos (Boletín N<sup>o</sup> 2 de la Cátedra de Tisiología).

A mediados de Agosto del presente año, uno de nosotros fué consultado por una colega respecto de una paciente que presentaba un cuadro febril con manifestaciones respiratorias y serio compromiso del estado general. Por la historia clínica y por los antecedentes inmediatos referentes a la procedencia, se pudo comprobar que se estaba frente al cuadro denominado entre nosotros, "Fiebre de Tingo María".

La paciente en cuestión era miembro de un grupo de estudiantes de Ciencias Biológicas, que con el doctor Víctor Ayulo Robles había realizado una expedición científica a Tingo María, con el fin de investigar sobre la etiología de dicha fiebre, basada en premisas diferentes a las nuestras; para lo cual penetraron a la "Cueva de las Lechuzas".

Otros dos pacientes solicitaron ser atendidos, uno de ellos, por indicación del Dr. C. Lanfranco, quien solicitaba investigación de histoplasma en sangre, médula ósea, orina y heces del paciente M. V.

En estas circunstancias, fué que nos pusimos en contacto con dichos pacientes, lo que nos estaba brindando la oportunidad de poder verificar la hipótesis ya formulada, de que tal enfermedad era histoplasmosis.

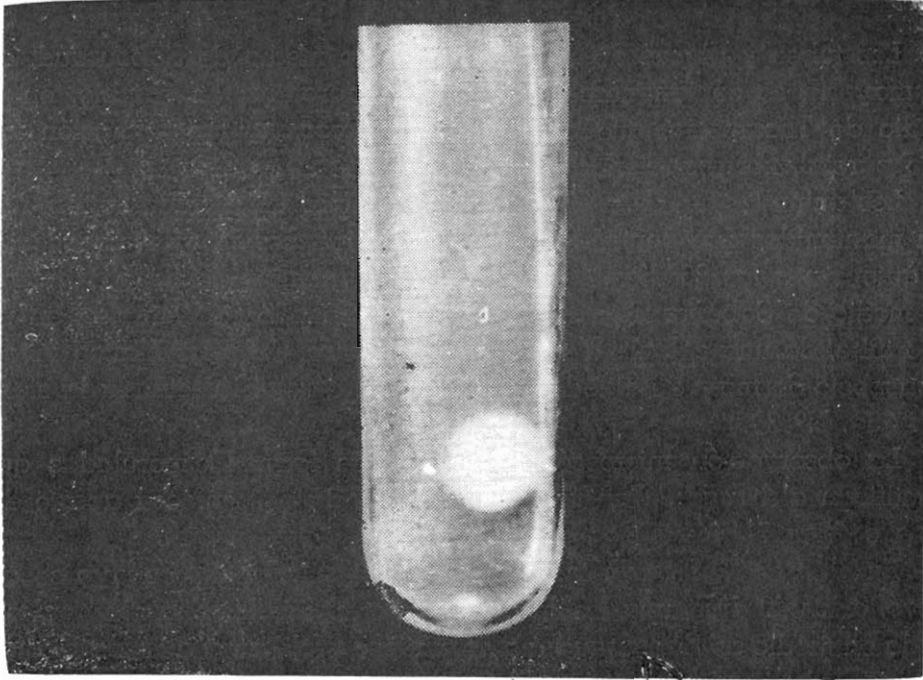
Practicada la prueba cutánea a la histoplasmina, ésta resultó positiva en 4 de los 5 pacientes que tuvimos oportunidad de observar. Debemos informar, que el antígeno que usamos fué probado inmediatamente antes en el personal del Laboratorio del Hospital-Sanatorio y, sobre un total de 13 personas, ninguna dió respuesta positiva.

El resultado obtenido nos puso en camino hacia la búsqueda del microorganismo supuesto.

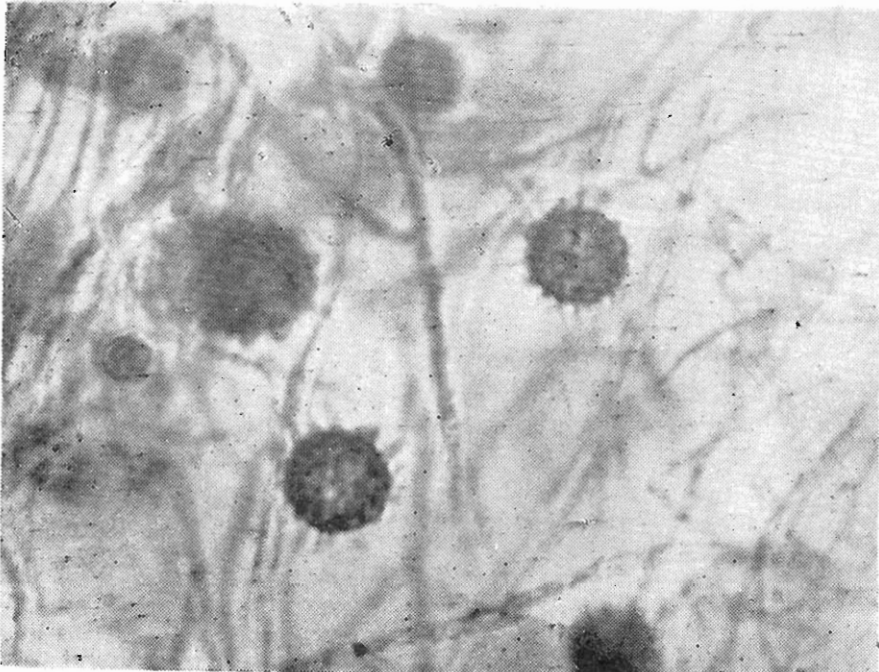
Siendo predominante el síndrome respiratorio dentro de la forma primaria de la Histoplasmosis, según el novísimo concepto de Christie y Peterson y su grupo de la Universidad de Vanderbilt; era al esputo al que debíamos conceder toda la importancia para la búsqueda del hongo, no obstante, en algunos de los casos practicamos hemocultivos.

Se recolectó así, en adecuadas condiciones, en sucesivas veces el esputo de los pacientes, que fué sembrado en el medio nutritivo de Thomsom y Sabouraud, al mismo tiempo eran inoculados en el cobayo por vía intraperitoneal e intratesticular; habiendo utilizado en los casos que nos parecieron más severos y de inicio más reciente, hasta 6 animales por caso.

Porciones de las muestras de esputo fueron remitidas al Instituto de Biología Animal, para la investigación de virus y rickettsia por inoculación al embrión de pollo.



*Fig. No. 2.— Colonia de 1 cm. de diámetro de color blanco nívco, de aspecto de mo-  
ta de algodón fino (Medio de Sabouraud). Caso G. M.*



*Fig. No. 3.— Aspecto microscópico de la colonia. Se observa el micelio y las  
clamidosporas tuberculados característicos.*

## RESULTADOS

Los tubos y placas de Petri, conteniendo medio de Sabouraud, en su mayoría se contaminaron por hongos saprofitos; en cambio, en el medio de Thompsom, que contiene antibióticos, la contaminación fué sólo parcial, permaneciendo estériles de hongos patógenos.

Los animales del caso G. M., inoculados por vía intraperitoneal fueron mantenidos con penicilina y estreptomycinina por 10 días. Practicada la autopsia a los 26 días, se sembraron fragmentos de bazo e hígado en medio de Sabouraud y agar-sangre, obteniendo proliferación en un solo tubo, de una colonia de 1 cm. de diámetro, de color blanco víveo, de aspecto de mota de algodón fino a los 21 días de efectuada la siembra (fig. N° 2).

La observación microscópica mostró las formas esporuladas que identifican al hongo: clamidospora tuberculada o verrucosa aparte del micelio (figs. N° 3 y 4).

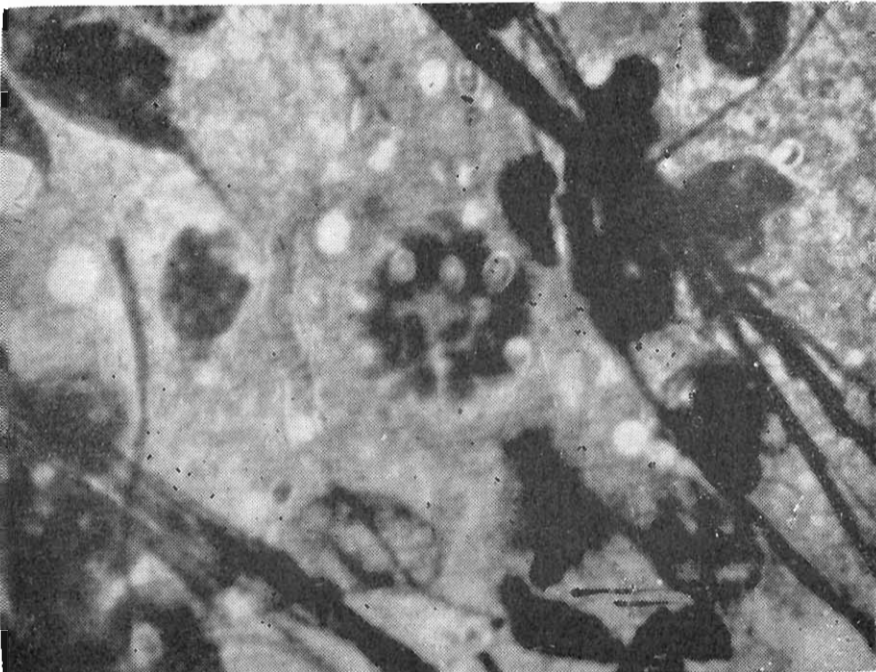
En el caso N. S., a la inoculación intratesticular del cobayo se observó, a los 40 días, una lesión poco característica, siendo sembrado el tejido en medio de Sabouraud; observándose proliferación, a los 16 días, de una colonia con los mismos caracteres descritos anteriormente. La pareja de este animal presentaba a los 52 días lesiones de orquitis necrótica del polo inferior. El frote por aposición teñido con May-Gruendwal Giemsa mostró un tejido de granulación constituido principalmente por histiocitos y polimorfonucleares eosinófilos y unos pocos neutrófilos. Muchos de los histiocitos están parasitados por un microorganismo ovoide con los caracteres de la forma celular del *Histoplasma capsulatum* (fig. N° 5).

La investigación de virus y rickettsias por inculación en el embrión de pollo, resultó negativa.

Conviene recordar, que el *Histoplasma capsulatum* fué descrito por Darling en 1906 como un parásito, encontrado en los tejidos de nativos de la zona del Canal de Panamá que habían fallecido de una enfermedad semejante a la leishmaniasis visceral y lo denomina *Histoplasma capsulatum*; ulteriores Da Rocha Lima, en 1913 observa que este microorganismo es capaz de producir yemas y lo llama *cryptococo*; Castellani y Chalmers en 1919, lo denominan *Cryptococcus capsulatus*; Almeida en 1933, *Toruplosis capsulatus*; Moore y Dodge en 1934-1935, le dan otras denominaciones, por estos mismos años Hansman y Shenc-ken y De Membreun, independientemente, logran cultivarlo y constatan que se trata de un hongo filamentoso, con lo que quedó establecido su filiación de hongo.



*Fig. No. 4.— Clamidosporos tuberculados.*



*Fig. No. 5.— Frote por aposición de testículo de cobayo inoculado con esputo del caso N. S. Al centro se ve un histiocito parasitado con elementos de la fase celular o histiocyte del *Histoplasma capsulatum*. También se observan formas extracelulares. (Coloración con May-Grunwald Giemsa).*

Taxonómicamente se encuentra ubicado dentro de la clase de los hongos imperfectos, en el orden de los moniliales. Se le encuentra en los órganos, parasitados como corpúsculos ovales o redondeados dentro de las células histiodes, pudiendo ocasionalmente ser extracelulares; pueden encontrarse uno o muchos elementos dentro de una misma célula, apareciendo ésta repleta adoptando forma de roseta. Alrededor del hongo existe un aspecto claro, que, para algunos, sería una cápsula, para otros, y es lo más satisfactorio, sería únicamente un vacío ocasionado por la retracción del citoplasma debido a la coloración.

Es importante recalcar la posible confusión de la fase celular o tisular con la *Leishmania donovani* y el toxoplasma. La leishmanis tiene un núcleo esférico y un kinetoplasto baciliforme y el toxoplasma tiene forma de media luna, de extremos redondeados, con un núcleo aplanado en su centro.

Entre los caracteres culturales del histoplasma señalemos que presenta dos formas netas: la moniliforme o celular y la micelial o filamentososa. La primera se obtiene en cultivos a la temperatura de 37°C. y en medios nutritivos conteniendo cystina, glucosa e infusión de cerebro y corazón de buey, como el medio de Francis o en el medio sintético de Salvin. Esta forma es la misma en que se le observa en los tejidos.

La otra fase se obtiene cultivándolo a la temperatura ambiente en medio ácido, como el de Sabouraud glucosado. Lo característico de esta fase, a más del micelio es el clamidosporo verrucoso, que representa la forma en que se le encuentra en el suelo.

### CONCLUSIONES

- 1) Se ha encontrado el test cutáneo a la histoplasmina, positivo en 4 de 5 pacientes atacados de la llamada "Fiebre de Tingo María".
- 2) Se ha aislado el *Histoplasma capsulatum* del esputo de 2 de estos pacientes.

Como corolario, se infiere que el agente etiológico de la "Fiebre de Tingo María", es *Histoplasma capsulatum* y que por vez primera se ha aislado en nuestro medio.

Bravo Chico, Octubre 24 de 1955.