

## RESPUESTA INMUNOLOGICA A LAS INFECCIONES DE ORIGEN FUNGICO

M<sup>a</sup> ANGELES CALVO, MONTSERRAT AGUT \* Y ROSA M<sup>a</sup> CALVO  
Facultad de Veterinaria. U.A.B. Barcelona  
Instituto Químico de Sarriá. U.R.L. Barcelona

Los primeros estudios sobre la reacción inmunológica que la infección por ciertas especies de dermatofitos y de levaduras, pueden ocasionar en el hombre y en los animales, datan de estudios realizados a principios de siglo, y muchos aspectos relacionados con este tema están aún pendientes de ser analizados.

En la actualidad y después de numerosas investigaciones está claramente demostrado que a pesar de que las dermatofitosis son infecciones superficiales que no invaden células vivas, comportándose según algunos autores como ectoparásitos o como ectosaprófitos, los microorganismos causales son capaces de inducir una respuesta inmunológica tanto experimentalmente como en la infección natural en los animales y el hombre.

### 1. ANTIGENOS DE LOS DERMATOFITOS

La composición antigénica de varias especies de dermatofitos ha sido estudiada por varios investigadores, relacionándose con la estructura química de los mismos.

El análisis de quince especies distintas de dermatofitos muestra la presencia de quitina. Las paredes celulares se componen de un polímero de la N-acetil glucosamina (quitina), así como de mananos, proteínas, galactosamina y lípidos.

La composición química de las diversas especies estudiadas no muestra diferencias básicas, aunque dentro de las grandes similitudes, se puede apreciar que algunas especies producen en exclusiva ciertas sustancias, así por ejemplo, el ácido amino butírico solamente es elaborado por *Trichophyton mentagrophytes*.

Se ha comprobado que variaciones en los sustratos y nutrientes empleados en los medios de cultivo pueden determinar cambios en la composición química de una misma especie y lo mismo podría suceder si varían la temperatura de cultivo, la edad de las cepas y otros parámetros. Las modificaciones artificialmente obtenidas se refieren fundamentalmente al contenido en proteínas.

Debido a la importancia que las proteínas tienen como materiales antigénicos, cabe señalar que según Stuka y Burrell es a partir de cultivos jóvenes en medios con bajas

concentraciones de peptona, de donde se obtienen los antígenos más potentes. Por el contrario para los polisacáridos, los mejores antígenos se obtendrían en cultivos realizados en medios con bajo contenido en glúcidos (15g/L).

## ANTIGENOS DE GRUPO Y ANTIGENOS DE ESPECIE

Todas las especies de dermatofitos estudiadas poseen uno y en general varios antígenos que son compatibles entre ellas. Estos antígenos son denominados «antígenos de grupo» o «antígenos específicos de grupo».

Entre los antígenos obtenidos de dermatofitos podemos destacar:

- a) Antígenos de grupo. Compartidos por varias especies.
- b) Antígenos especie-específicos.
- c) Antígenos «crudos».
- d) Antígenos «purificados»: glicopéptidos, polisacáridos y queratinasas.

En análisis inmuno-serológicos efectuados utilizando pruebas de inmunoprecipitación pudo comprobarse que además de los antígenos compartidos existen antígenos propios de cada especie, incluso entre algunas muy cercanas como es el caso de *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*. Estos antígenos son llamados «especie específicos».

En la composición de polisacáridos también se han comprobado antígenos comunes, según Kielstein, 1967, tres antígenos comunes y otros que no son compartidos por otras especies o bien que son sólo parcialmente compartidos.

En base a los estudios realizados puede aceptarse que la estructura antigénica de los dermatofitos es tan compleja como la de otros Deuteromycetes agentes de micosis profundas, entre los que destacaremos, especies de *Aspergillus* y de *Paracoccidioides brasiliensis* y se pueden definir con el término clásico de «mosaico antigénico». Asimismo debe destacarse la existencia de reacciones cruzadas con otros hongos distintos de los dermatofitos.

Entre los antígenos compartidos, podremos citar la «tricotifina». Este producto fue obtenido a partir de cultivos de varias especies patógenas del género *Trichophyton* al desarrollarse en un medio de cultivo compuesto por peptona, extracto de carne y maltosa y mantenido por espacio de 2-3 meses.

La tricofitina es un extracto crudo compuesto por: proteínas, enzimas proteolíticos, polisacáridos, péptidos y ácido ribonucleico. Es capaz de producir una reacción cutánea en el sujeto que es inyectado y que se estudiará más adelante: reacción a la tricofitina.

En los últimos años se han efectuado estudios que parecen demostrar que los componentes peptídicos de la tricofitina ocasionarían una respuesta cutánea retardada mientras que la reacción inmediata sería debida a la fracción glucídica.

La obtención de extractos purificados ha sido ensayada por varios investigadores aislándose las siguientes sustancias: Glicopéptidos, polisacáridos y queratinasas.

## CARACTERISTICAS DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA

La infección causada por especies patógenas de dermatofitos puede desencadenar una respuesta del sistema inmunocompetente que puede incluirse en las reacciones de tipo III y IV, según la clasificación de Gell y Coombs.

Un hecho que debe tenerse en cuenta es la relación que puede existir entre la reacción inmunológica y la resistencia a la infección.

Como respuesta inmunológica frente a la infección por dermatofitos podemos citar:

1. Resistencia a la reinfección dermatofítica, si existe reinfección, se caracteriza por ser:
  - a) menos severa.
  - b) de rápida evolución.
  - c) desaparecen los filamentos.
2. Mayor resistencia en tiñas inflamatorias.
3. Resistencia de grupo, no es especie-específica.
4. Aparición de reactividad cutánea a los antígenos: reacción a la «tricofitina».

Frente a la infección por dermatofitos, existe una primera resistencia, no adquirida o «natural» que es debida a diversos factores:

1. Factor sérico: se trata de una sustancia de origen no conocido, termolábil, inestable y dializable, dotada de un efecto antifúngico que es la responsable de que no se produzca la invasión de los tejidos por los dermatofitos. La carencia de este «factor sérico» podría ser el causante de la producción de granulomas subcutáneos por especies de *Trichophyton rubrum* o de formas generalizadas e invasivas de dermatofitosis.
2. Ácidos grasos: la presencia de ácidos grasos en abundancia en el sebo del cuero cabelludo en sujetos adultos ha sido atribuida a la curación espontánea de ciertas tiñas al llegar a la edad puberal y de la infrecuencia con que se producen las *tinea capitis* en el adulto. Estos lípidos poseen una marcada acción antifúngica.

Referido a factores de resistencia específicos de base inmunológica, existen evidencias experimentales que apoyan estos mecanismos, entre ellos citaremos:

— La rareza de reinfecciones en niños con *tinea capitis* tratada.

— La poca frecuencia con que se adquiere una reinfección en el adulto por *Trichophyton verrucosum*.

— La menor severidad y mayor rapidez evolutiva en una reinfección.

Sin embargo existen discrepancias en la falta de resistencia que se observa en algunas dermatofitosis como la *tinea pedis* en la que son frecuentes las reinfecciones y exacerbaciones así como la cronicidad de ciertos dermatofitosis.

A pesar de estas aparentes contradicciones, en términos generales la infección por dermatofitos, con variaciones según las especies, determina los cambios siguientes:

1. Resistencia a las reinfecciones.
2. Reinfecciones menos severas, de evolución más corta.
3. Ausencia de filamentos en las reinfecciones, quizás por una rápida desaparición de los mismos.
4. Aparición de una reactividad cutánea a la tricofitina.

## REACCION A LA TRICOFITINA

La tricofitina ocasiona una reacción cutánea característica, identificable por los aspectos siguientes:

1. Reacción similar a la tuberculina en tuberculosos.
2. Aparece entre los diez y catorce días de la infección.
3. Persiste positiva por años, pasada la infección.
4. Respuesta a los antígenos de grupo, no es especie-específica.
5. Respuesta evidente a las 24-48 horas de la inyección intradérmica.
6. La reactividad se transmite de un individuo a otro por células inmunocompetentes, respuesta de tipo IV.
7. Mayor respuesta en sujetos con infección inflamatoria.

La inyección parenteral del extracto en una persona con infección, dermatofítica ocasiona un síndrome constituido por fiebre, dolores, malestar, leucocitosis, similar al que se observa en enfermos tuberculosos al inyectárseles tuberculina parenteralmente.

Jones y cols. consideran que la reacción a la tricofitina se correlaciona con una inmunidad o resistencia mientras que su ausencia implicaría una susceptibilidad a contraer la infección o bien a la existencia de infecciones crónicas por especies antropofílicas.

La inyección intradérmica y también la prueba del «prick» puede ocasionar una respuesta cutánea inmediata, transferida pasivamente de un sujeto reactivo a otro no reactivo, mediante suero. Se considera que esta reacción inmediata es debida a la presencia de anticuerpos específicos de la clase IgE y por tanto la reacción corresponde al tipo I.

Este tipo inmediato de reacción, debida posiblemente a un galactomanano presente en los extractos crudos de tricofitina, se aprecia fundamentalmente en personas crónicamente infectadas por *Trichophyton rubrum*. Este tipo de reactividad cutánea también se observaría en sujetos atópicos, sensibilizados a los antígenos de dermatofitos.

Diversos estudios realizados muestran un elevado número de personas reactivas entre la población normal, es decir en sujetos sin infecciones por dermatofitos evidentes. La explicación de este hecho, no se ha determinado con exactitud, aunque se pueden aportar los siguientes hechos:

1. Posibilidad de infecciones inaparentes, autolimitadas. La demostración de sujetos portadores sanos, apoyaría la posibilidad de que pudiera existir un mecanismo de sensibilización en estas circunstancias.
2. Posibilidad de que la reactividad cutánea sea debida a hipersensibilidad adquirida por otros antígenos comunes, de otros Deuteromycetes. Se han detectado antígenos compartidos entre especies de dermatofitos y otros hongos tales como *Penicillium*, *Aspergillus*. También se han descrito reacciones cruzadas en sujetos alérgicos a la penicilina y en tuberculosos.
3. Otra posibilidad es la que se basa en la gran frecuencia con que se aislan de muestras de los diversos sustratos, especies queratinofílicas no patógenas, estrechamente relacionadas con los dermatofitos: *Microsporium cookei*, *Trichophyton ajelloi*, *Chrysosporium* sp., entre otros. Estos hongos poseen antígenos de grupo y el contacto directo con los mismos es un hecho habitual. Sea por contacto cutáneo-mucoso, sea a través de la inhalación de conidios, podría producirse la sensibilización responsable de una reacción positiva a la tricofitina en sujetos sanos.

## RESPUESTA SEROLOGICA

La inoculación de antígenos crudos o purificados con o sin adyuvantes, el animal de experimentación determina la producción de anticuerpos demostrables por varias técnicas.

Noguchi y cols., comprobó en conejos inmunizados con extractos fenolados de *Trichophyton mentagrophytes*, que los anticuerpos demostrados pertenecían mayoritariamente a la IgG y en menor proporción a la IgM.

En el hombre, Grappel y cols. demostraron anticuerpos frente a cuatro especies y dos variedades de dermatofitos: *Microsporium audouinii*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* y *Trichophyton mentagrophytes*. La variedad zoofílica de *Trichophyton mentagrophytes* fue la que indujo la formación de anticuerpos con mayor fre-



cuencia que las especies antropofílicas. Sin embargo, estos mismos autores también demostraron anticuerpos frente a la especie antropofílica *Trichophyton schonleinii*.

La existencia de reacciones serológicas cruzadas fue demostrada por Pepys y cols. quienes comprobaron que el suero de pacientes infectados con *Trichophyton rubrum* presentaba en el 50% de los casos anticuerpos precipitantes contra antígenos homólogos. Sin embargo muchos de estos sueros también reaccionaban con antígenos de *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum* y *Penicillium notatum*. También observaron que sujetos con proteína C-reactiva (beta-globulina) reaccionaban con sustancia de tipo C presente en extractos glicopeptídicos de *Epidermophyton floccosum* y *Trichophyton mentagrophytes*.

Las reacciones cruzadas en pruebas serológicas son más importantes entre los diferentes antígenos obtenidos de varias especies de dermatofitos.

Como en el caso de las reacciones cutáneas a la tricofitina, para las pruebas serológicas, es de gran interés que se llegue a disponer de antígenos purificados, lo más específicos posibles. Asimismo que la aplicación de nuevas metodologías y técnicas de estudio dotadas de mayor sensibilidad permitan valorar correctamente el alcance de los estudios serológicos.

La presencia de anticuerpos específicos no parece relacionada directamente con un poder de «protección». Sin embargo varios autores han ensayado incrementar la respuesta inmune mediante la administración de extractos antigénicos de *Trichophyton mentagrophytes*.

En algunos casos esta inmunoterapia parece haber sido útil para eliminar la infección dermatofítica hasta en un 80% de los pacientes.

El mecanismo protector ha sido atribuido por Poulain a la existencia de mediadores de origen linfocitario, tóxicos para los conidios de *Trichophyton mentagrophytes*, estos mecanismos han sido demostrados experimentalmente.

Sin embargo, las experiencias realizadas por Huppert consistentes en la producción de resistencia a la infección de *Trichophyton mentagrophytes* mediante la aplicación tópica en los pies, de extractos obtenidos a partir de esta misma especie, podría apoyar la existencia de una inmunidad local, de origen no conocido.

En una micosis superficial los métodos inmunológicos poseen poco valor en el diagnóstico, sin embargo se aprecian una serie de posibilidades, que debe tenerse en consideración.

## 2. CRIPTOCOCOSIS

*Cryptococcus neoformans* es una levadura, que presenta su fase teleomorfa entre los Basidiomicetes, denominándose *Filobasidiella neoformans*.

Las células de esta levadura presentan una gruesa cápsula que fácilmente puede observarse por tinción con tinta china.

Entre las principales micosis generales, la interacción entre el hospedador y *Cryptococcus neoformans* es quizás la menos conocida. Un problema es la escasa antigenicidad de las células de esta levadura.

Una vez establecido en los tejidos, los criptococos determinan dos patrones principales de trastornos histopatológicos. En el primero, los hongos proliferan fundamentalmente sin control, formando grandes masas gelatinosas que reflejan la presencia de abundantes polisacáridos capsulares que rodean a grupos de levaduras. Se manifiesta una escasa reacción de los tejidos y no se manifiesta necrosis. En el segundo hay formación de granulomas con macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Pueden encontrarse *Cryptococcus* en células gigantes centralmente localizadas. De nuevo no hay necrosis. La linfadenopatía reactiva no es común en los ganglios linfáticos que drenan las lesiones pulmonares producidas por el criptococo.

La curación no está asociada con la intensa cicatrización y calcificación que caracteriza la histoplasmosis, tuberculosis y otras infecciones que evocan una gran reacción de hipersensibilidad retardada, es decir no hay lesión de tejido.

El constituyente patógeno más importante del criptococo identificado hasta la fecha es un polisacárido capsular.

El polisacárido capsular contiene un esqueleto de residuos de D-manopirósido enlazados en la posición 1,3. Hay cuatro tipos serológicos de *Cryptococcus neoformans*; todos son igualmente virulentos. El polisacárido capsular es poco inmunógeno, un problema que se refleja en las dificultades para inmunizar a los animales de laboratorio y la baja cifra de los títulos de anticuerpos en los enfermos con criptococosis.

El polisacárido capsular puede funcionar como material antifagocitario recubriendo las proteínas opsónicas unidas a sitios antigénicos en la superficie del hongo, evitando así que sea reconocido por los fagocitos. Es posible incluso que el anticuerpo anticapsular específico no logre potenciar la fagocitosis si hay polisacárido en exceso, puesto que el anticuerpo opsónico es muy sensible a la neutralización por polisacárido libre. Las cepas mutantes no capsuladas de criptococos que son fagocitadas con facilidad son avirulentas para los ratones. La adición de polisacáridos capsulares a los sistemas *in vitro* altera la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares.

La inoculación *in vivo* del polisacárido capsular acorta la supervivencia de los ratones cuando posteriormente son expuestos a criptococos capsulados.

Tanto los anticuerpos como el complemento parecen ser importantes para potenciar la fagocitosis de los criptococos. Los cobayos a los que se elimina el complemento *in vivo* tienen susceptibilidad intensificada a la criptococosis. Los ratones de cepas consanguíneas deficientes en C5 son totalmente susceptibles a la criptococosis. El complemento y el anticuerpo pueden interactuar proporcionando protección en tal forma que sólo los ratones con actividad normal del complemento pueden ser inmunizados pasivamente con anticuerpos anticriptocócicos de conejo, de título alto. La activación del complemento parece seguir la vía alternativa.

Por lo tanto, se ha postulado que la opsonización dependiente de los anticuerpos y del complemento puede ser el factor crucial que limita la infección criptococócica

en la mayor parte de los tejidos y que la prominencia de la infección del sistema nervioso central puede representar un «escape» de los hongos hacia un medio en el cual los componentes del complemento penetren a un título bajo o simplemente no penetren. Sin embargo, este es especulativo y le resta importancia al papel primordial sin duda alguna de los mecanismos inmunológicos mediados por células en la criptococosis. Si no se considera el papel de los linfocitos y de los macrófagos sería difícil de explicar:

1. La ausencia virtual de los polimorfonucleares de las lesiones no nerviosas.
2. La clásica respuesta granulomatosa que se encuentra presente en muchos tejidos.
3. La falta aparente de susceptibilidad indebida de los enfermos con hipogammaglobulinemia a la criptococosis.
4. La susceptibilidad a la criptococosis de los pacientes con enfermedad de Hodgkin o con SIDA.

En la actualidad existen evidencias de que ciertos extractos de *Cryptococcus* que contienen proteínas y polisacáridos preparados a partir de filtrados de cultivo o de *Cryptococcus* lisados, pueden provocar respuestas inmunitarias mediadas por células. La respuesta cutánea en los hombres sensibilizados y en los animales no primates es de tipo retardado.

La activación de los linfocitos ha sido demostrada en los cultivos de linfocitos de sujetos sanos expuestos a *Cryptococcus neoformans*. Estas respuestas parecen ser defectuosas en enfermos con criptococosis activa o resuelta.

Los modelos de experimentación animal de la infección apoyan asimismo el papel de la inmunidad mediada por células. La inmunización de ratones con extractos de *Cryptococcus* provoca una respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada que se correlaciona con el aumento de la protección. El tratamieto con globulina timocítica antirratón intensifica la susceptibilidad a la criptococosis y elimina la reacción de la prueba cutánea y los efectos protectores de la vacunación. Finalmente, los macrófagos activados tienen capacidad destructora intensificada contra *Cryptococcus neoformans* y pueden hacer esta destrucción, por algún mecanismos diferente a la fagocitosis.

El diagnóstico de criptococosis ha dependido tradicionalmente de la demostración de microorganismos en el líquido cefalorraquídeo mediante la tinción con tinta china, junto con el aislamiento del hongo en medios artificiales de cultivo. Los intentos para establecer el diagnóstico de criptococosis sobre la base de títulos elevados de anticuerpos han sido frustrados por la falta de pruebas confiables, lo cual refleja la mala antigenicidad de *Cryptococcus neoformans* y el hecho de que muchos enfermos infectados por este microorganismo tienen trastornos inmunológicos subyacentes, que podrían comprometer la síntesis de anticuerpos.

En ocasiones, algunos enfermos con un proceso de meningitis criptocócica presentan preparaciones negativas de la tinción con tinta china en su líquido cefalorraquídeo, cultivos negativos y la ausencia de anticuerpos demostrables.



En muchos casos, puede hacerse el diagnóstico, empleando títulos altos de anticuerpos anticriptocócicos de conejo absorbidos sobre bolas de látex. En presencia de mínimas cantidades de de antígeno criptocócico, se aglutina una suspensión de bolas de latex. Además de su valor diagnóstico esta prueba tiene valor pronóstico. Una disminución de los títulos se asocia con una mejoría y en muchas ocasiones se considera que un título de 1:4 o inferior permite dar por terminada la terapéutica. Las pruebas para la inmunidad mediada por células son, actualmente de poca utilidad ya que la criptococina está mal definida.

### 3. CANDIDIASIS

Las especies del género *Candida*, principalmente *Candida albicans*, se adquieren como comensales en mucosas y aparato digestivo. El huésped con inmunidad normal presenta una hipersensibilidad tardía y concentraciones bajas de anticuerpos a *Candida*. *Candida albicans* se manifiesta como patógena en ciertas circunstancias del hospedador que alteran el ambiente anatómico, hormonal o microbiano, entre otros, pudiendo desencadenar procesos tipo esofagitis, vaginitis, síndromes de candidiasis mucocutánea crónica, infecciones de mucosas y de piel, infecciones hematogena invasora y endocarditis, entre otras.

Las especies de *Candida* invaden las mucosas al adherirse a las células epiteliales por un posible sistema de unión de polisacárido. La fisiopatología de la infección invasora por *Candida* que mejor se conoce es la de *Candida albicans*, el agente etiológico más común de los síndromes mencionados y *Candida tropicalis*. Algunos ensayos indican que las levaduras pueden iniciar el proceso de invasión tisular por mediación de las fosfolipasas. Las formas germinadas de *Candida albicans* se adhieren con mayor avidez a las superficies mucosas que las levaduras propiamente dichas.

Los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped frente a la infección por *Candida* incluyen la flora normal, la interferencia bacteriana; la restricción de hierro, la transferrina, la lactoferrina; el recambio de células epiteliales; las actividades enzimáticas de las secreciones mucosas y las actividades fagocitarias básicas. No se conoce con certeza el papel de la IgA para impedir la adherencia de *Candida*.

La fagocitosis puede potenciarse por las vías clásica o alternativa del complemento y el único papel aparente del anticuerpo es en el proceso de la opsonización.

Los neutrófilos sólo tienen una eficacia moderada para destruir *Candida albicans* y los hongos pueden escapar de la fagocitosis por el proceso de germinación. Los pseudomicelios y los micelios pueden destruirse por la acción conjunta de los fagocitos que recubren su superficie y liberan productos tóxicos hacia vacuolas extracelulares. La destrucción de *Candida albicans* por neutrófilos depende del oxígeno, en tanto que para la mayor parte de las demás especies de *Candida* bastan los mecanismos no oxidativos. La destrucción por los monocitos de todas las especies de *Candida* depende del oxígeno. La proteína catiónica tipo quimi tripsina que se encuentra en los gránulos primarios de los neutrófilos humanos, tiene actividad antimicótica. También se ha demostrado que los péptidos catiónicos de los macrófagos alveolares tienen actividad anti-*Candida* potente.

En las candidiasis diseminadas puede ser menos importante la inmunidad mediada por células que la función adecuada de los neutrófilos, en tanto que al parecer sucede lo contrario en la candidiasis mucocutánea crónica. Por consiguiente, la función adecuada de los neutrófilos puede proteger a los ratones atímicos congénitos y a los pacientes con SIDA de la infección por *Candida albicans* diseminada por vía hematógena.

Una vez en el torrente circulatorio, las levaduras se diseminan a ciertos tejidos fundamentalmente a riñones, ojos, meninges, piel y miocardio. El tubo renal es un foco protegido inmunológicamente para la replicación de *Candida albicans*. En los tubos renales, las levaduras escapan por un tiempo a la fagocitosis por los polimorfonucleares, permitiéndoles una ventaja temporal en la evolución de la infección. Los micelios penetran en los tejidos intersticiales y vuelven a invadir la sangre originándose así un mecanismo de autopropagación. La propensión de un paciente y la rapidez con que se disemina *Candida* aumentan en forma espectacular si hay leucopenia, en especial en quienes reciben quimioterapia mielotóxica frente a un proceso canceroso.

Las candidiasis diseminadas se diagnostican en menos de un 40% de los pacientes antes de que se origine su muerte. Aunque los cultivos positivos son útiles en menos de la mitad de los casos de diseminación, comprobados con necropsia, son positivos en sangre. Las pruebas para detección de anticuerpos, dan resultados falsos negativos en un 30 a 70% de pacientes leucémicos, posiblemente ya que en estos casos no se producen anticuerpos de forma adecuada. En caso de que se formen los anticuerpos, éstos pueden formar complejos con los antígenos de *Candida* y por ello no se detectan en forma libre. Son mejores las pruebas para antígenos de *Candida*. Es posible detectar D-manosa, principal componente polisacárido antigénico de la pared celular de *Candida*, mediante técnicas de ELISA, RIA, o de inhibición por hemaglutinación. Asimismo se puede determinar la presencia de manosa y arabinosa en suero por cromatografía líquida o cromatografía gaseosa. De todas las pruebas en este sentido, parece indicarse como la mejor para el diagnóstico, aquella que permite detectar mananos.

#### 4. HISTOPLASMOSIS

*Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico, endémico en los Estados centrales de la costa occidental de E.E.U.U., en especial en los valles formados por el río Mississippi y el Missouri. La exposición a *Histoplasma capsulatum* en las zonas endémicas es, por lo general, frecuente y a menudo intensa. Las heces de los pollos, de los estorninos y de otros pájaros, constituyen un buen reservorio de este microorganismo.

Cuando el suelo infectado sufre una alteración, los conidios son aerosolizados y pueden ser inhalados, distribuyéndose en todo el parénquima pulmonar y al parecer penetran en los macrófagos donde son convertidos en la forma parasitaria de levadura. Durante las primeras semanas después de la exposición, se desarrollan las respuestas inmunitarias mediadas por células. Los resultados son una prueba cutánea positiva para la histoplasmina, producción de linfocinas, la muerte de la levadura intracelular y la cicatrización ficrocalcificante en el sitio de la infección primaria. Este último proceso se manifiesta mediante calcificaciones en el pulmón y en el bazo.

La inmunidad celular es básica en la protección del huésped. Si hay insuficiencia de la inmunidad mediada por células, las levaduras proliferan sin control en los macrófagos. Al igual que con otros hongos, la transferrina puede inhibir el desarrollo de *Histoplasma capsulatum* al secuestrar el hierro del hongo.

Si se produce una fibrosis extensa, la calcificación puede desarrollarse formando una histoplasmosis, o puede ocurrir una fibrosis mediastinal.

Cuando se produce un cuadro de infección por *Histoplasma capsulatum* puede manifestarse como:

- Histoplasmosis primaria.
- Histoplasmosis diseminada aguda.
- Histoplasmosis aguda de reactivación.
- Histoplasmosis pulmonar crónica.
- Histoplasmosis diseminada crónica.

A pesar de la estrecha correlación del estado inmunológico y el clínico, los recursos inmunológicos son de poca ayuda para establecer un diagnóstico.

En la histoplasmosis activa se eleva marcadamente la IgE. No se ha determinado la causa de este fenómeno ni su posible valor para el diagnóstico.

## 5. COCCIDIOIDOMICOSIS

*Coccidioides immitis* es el agente etiológico de la coccidioidomycosis, se caracteriza por ser un hongo difásico y de gran complejidad, por lo que el hospedador debe estar preparado para hacer frente tanto a los artroconidios como a las esférulas y conidios que se forman en sus tejidos.

La enfermedad clínica puede presentarse como un problema pulmonar con neumonía, absesos, quistes de paredes delgadas y formas diseminadas. La forma más severa es la lesión meníngea que casi siempre se complica con una hidrocefalia obstructiva.

El diagnóstico inmunológico se basa en:

A. Pruebas cutáneas y relación *in vitro* de la inmunidad mediada por las células. Para detectar la hipersensibilidad retardada puede utilizarse la coccidioidina y la esferulina.

B. Pruebas serológicas. Se realizan pruebas de precipitación y de fijación del complemento. Las pruebas serológicas son fundamentales en el diagnóstico de meningitis coccidioidal.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- BENNETT, J.E.- 1981. Cryptococcal skin test antigen. Preparation, variables and characterization. *Infect. Immunol.*32: 373.
- CASADEVALL, A. y PERFECT, J. R. 1998. *Cryptococcus neoformans*. ASM Press.
- DRUTZ, D.J., HUPPERT, M.- 1983. Coccioidomycosis: Factors affecting the host-parasite interaction. *J. Infect. Dis.* 147: 372.
- MURRAY, P.R. 1998. Pocket guide to Clinic Microbiology. 2<sup>nd</sup>. Ed. ASM Press.
- MURRAY, P.R., E.J. BARRON, M. A. PFALLER, F.C. TENOVER y YOLKEN, R.H. 1995. Manual of Clinical Microbiology. 6<sup>a</sup> Ed. ASM Press
- ODDS, F.C.- 1979. *Candida* and Candidosis. University Park Press.
- POULAIN, D., VERNES, A. y BIGUET, J.- 1978. Etude experimentale de l'immunité à médiation cellulaire au cours des dermatophytes. *Mycopathol.* 63: 81.
- ROSE, N.R. y FRIEDMAN, H. (Eds.)- 1978. Manual of Clinical Immunology. 2<sup>nd</sup> ed. ASM Press.
- SHAH, V.K. y KNIGHT, S.C.- 1968. Chemical composition of hyphal walls of dermatophytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 127: 229.