



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



1123/7

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA*  
“COMPARACION DE LA EXPRESION CLINICA Y  
MOLECULAR EN TEJIDO ENTRE  
COCCIDIOIDOMICOSIS Y TUBERCULOSIS EN  
POBLACION PEDIATRICA DEL HIES  
(Primera fase)”

**TESIS**

Que para obtener el Diploma  
en la especialidad de  
**PEDIATRIA:**

Presenta:

**Dra. HILDA RUIZ MACIAS**

0351949



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COPIA I EDICION NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

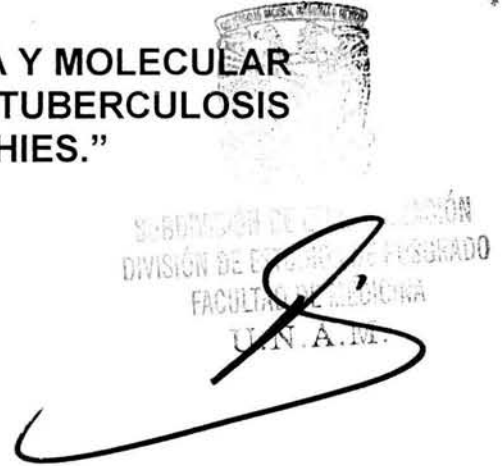
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“COMPARACION DE LA EXPRESIÓN CLINICA Y MOLECULAR  
EN TEJIDO ENTRE COCCIDIOIDOMICOSIS Y TUBERCULOSIS  
EN POBLACION PEDIATRICA DEL HIES.”**  
(Primera Fase)

**TESIS**

Que presenta para obtener  
el titulo en la especialidad de  
PEDIATRIA



**Dra. HILDA RUIZ MACIAS**

**DR. RAMIRO GARCÍA ALVAREZ**  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación  
Profesor Titular del Curso de Pediatría

**DR. LUIS E. GARCÍA LAFARGA**  
Director General del Hospital Infantil  
del Estado de Sonora



**Dr. José Gmo. López Cervantes**  
Jefe del Servicio de Patología

**Dr. Manuel A. Cano Rangel**  
Jefe del Servicio de Infectología

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por darme vida, salud y fortaleza para seguir adelante cada día y alcanzar cada meta trazada.*

*A mis padres Ismael Ruiz Hernández y María Elena Macías Servín quienes siempre me han brindado su cariño, amor y apoyo incondicional, gracias por sus consejos y sabiduría en estos años de mi formación profesional y personal, mi admiración y respeto para siempre.*

*A mis hermanos Ismael Ruiz Macías y Sandra Ruiz Macías gracias por su apoyo y cariño, han sido mi ejemplo a seguir.*

*A mis asesores Dr. Guillermo López Cervantes por su dedicación y apoyo en este trabajo, gracias por ser una guía excepcional.*

*Dr. Manuel Alberto Cano Rangel gracias por su apoyo y el tiempo dedicado para la realización de este trabajo*

*A todos los niños quienes me dieron la oportunidad de aprender la Pediatría gracias.*

## RESUMEN

**Introducción:** El diagnóstico diferencial para coccidioidomicosis y tuberculosis continua siendo difícil en zonas endémicas, ambas comparten características epidemiológicas, clínicas, radiológicas e histopatológicas que dificultan su diagnóstico.

**Objetivo:** Determinar las diferencias clínicas e inmunorespuesta in situ de la lesión granulomatosa y correlacionar la clínica con los hallazgos inmunohistoquímicos.

**Material y Método:** Se revisaron 101 expedientes clínicos captados del archivo de patología con diagnóstico histopatológico de tuberculosis y coccidioidomicosis que contaban con biopsia y/o autopsia, en el periodo de 1978 al 2003. Se agruparon según el sistema involucrado en sistémicos, pulmonar, ganglionar, meníngeo, osteoarticular, cada grupo se comparó, en su expresividad clínica, se usó el sistema estadístico de chi cuadrada. Se realizó comparación de presentación clínica.

**Resultados:** 58 casos correspondieron a tuberculosis y 43 casos a Coccidioidomicosis. De acuerdo a órganos más frecuentemente afectados. Para tuberculosis la presentación ganglionar fue la más frecuente en 40%, intestinal 13%, pulmonar 10%, osteoarticular 10%, miliar 10%, meníngea 10%, cutánea 3.5% y tejidos blandos 3.5%. Para Coccidioidomicosis la presentación más frecuentemente encontrada fue la pulmonar con 44%, osteoarticular 33%, ganglionar 9%, tejidos blandos 7%, meníngea 7%. Predominó el sexo masculino para tuberculosis en 59% de los casos, para coccidioidomicosis hubo leve predominio por el sexo masculino en 51% de los casos. El 94% de nuestros pacientes pertenecían al nivel socioeconómico bajo, siendo del este el 100% para tuberculosis.

La desnutrición para ambas fue evidente predominando para tuberculosis en 34.4%, para coccidioidomicosis 25.5% predominando desnutrición de III grado en pacientes con tuberculosis en comparación con coccidioidomicosis donde predominó la desnutrición de I grado.

Para la presentación osteoarticular para tuberculosis predominó la fiebre en 83% de los casos, el resto de los síntomas y signos fue de 16%. Para coccidioidomicosis predominó las adenomegalias 50% de los casos y la fiebre en 36% de los casos, el resto de los síntomas en un 7%. En la presentación pulmonar para tuberculosis predominó la fiebre, tos y desnutrición en 83% de los casos, astenia, adinamia y adenomegalias en 33%, para coccidioidomicosis predominó la desnutrición 47% en la forma pulmonar, fiebre 42%, tos 37% y adenomegalias 21%. Para la forma ganglionar en coccidioidomicosis predominaron las adenomegalias 100%, fiebre, astenia, adinamia en 50%, tos y pérdida de peso en 25%, para tuberculosis predominaron las adenomegalias en 60%, fiebre en 35%, desnutrición en 17%.

Las formas clínicas de tuberculosis que predominaron en niños menores de 5 años fue la ganglionar, meníngea y miliar, para mayores de 5 años fue la osteoarticular, pulmonar, intestinal y tejidos blandos. En Coccidioidomicosis predominó en niños menores de 5 años la forma pulmonar y meníngea, principalmente en lactantes, en mayores de 5 años fue igual que la tuberculosis a excepción de la presentación intestinal de la cual no se presentó ningún caso en coccidioidomicosis.

**Conclusiones:** Aunque la tuberculosis y coccidioidomicosis presentan similitud en la respuesta celular tipo granulomatosa, la expresividad clínica tiene diferencias muy evidentes y de difícil confusión en su diagnóstico diferencial.

## **INDICE**

	No. PÁG.
<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
<b>MATERIALY METODOS</b>	<b>21</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>23</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>43</b>

## INTRODUCCIÓN

Los hongos patógenos en la infección en el hombre se vale de variadas estrategias que les permiten escapar o engañar la defensa del huésped y provocarle enfermedad. El aumento en la frecuencia de la micosis demanda información dirigida a comprender los mecanismos de agresión molecular, y estrategias que les permiten evadir la respuesta inmune y la búsqueda constante de metodologías que ayuden a realizar un diagnóstico rápido y preciso; particularmente aquellas con cuadro clínico moderado a grave como las denominadas micosis profundas ó sistémicas. Las pruebas inmunológicas constituyen una herramienta diagnóstica opcional útil que apoya el diagnóstico presuntivo y el pronóstico de las enfermedades micóticas y fímicas. (2)

La tuberculosis y la coccidioidomicosis comparten características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, e incluso histopatológicas que dificultan su diagnóstico en zonas endémicas de coccidioidomicosis. Ambos son padecimientos frecuentes endémicos en el Norte de México y pueden hacer difícil el diagnóstico al presentarse en forma simultánea en un paciente. El retraso en la identificación en cualquiera de estas enfermedades afectará en forma deletérea el pronóstico. (1)

En México la Tuberculosis es un padecimiento mucho más frecuente que la coccidioidomicosis aún en regiones endémicas para esa micosis, aunado a la naturaleza infectocontagiosa de la TB, justifica los esfuerzos diagnósticos por el sector salud se enfoquen en el diagnostico de TB mediante pesquisa microscópica a través de baciloscopía.

En regiones endémicas de coccidioidomicosis esta estrategia puede llevar al retraso en el diagnostico al reportarse positiva la baciloscopía, el médico inicia tratamiento antifímico, sino se examina expectoración específicamente en búsqueda de *C. Immitis*, el diagnóstico se retrasara y no se iniciara consecuentemente la terapia antimicótica temprana.(1)



En áreas endémicas, para ambos padecimientos se deben de llevar en forma rutinaria baciloscopias, examen en fresco por KOH o Papanicolaou los cultivos para hongos y micobacterias, el diagnóstico de tuberculosis no excluye el de coccidioidomicosis y viceversa.

Una evolución tórpida después de haber diagnosticado y tratado uno de estos dos padecimientos debe alertar al clínico sobre la posible coexistencia del otro. Ambos padecimientos deben de ser tratados en forma convencional con antifímicos y antimicóticos simultáneamente. (1)

La coccidioidomicosis es una enfermedad causada por el hongo llamado *coccidioides immitis*, cuyo habitat natural es la superficie de la tierra, requiriendo para su crecimiento y desarrollo características ecológicas peculiares como áreas semiáridas con suelos arcillosos, alcalinos, con escaso material orgánico, la latitud de estas áreas es baja, el clima caliente, lluvias escasas y estacionales en vegetación se distinguen los mezquites, yucas, agaves y gobernadora. En combinación con suelos áridos y alcalinos producen las circunstancias ideales para la preservación de las artroconidias o artrosporas que es la forma infectante aunque también se adquiere por contacto con los suelos contaminados. La infección pulmonar primaria es generalmente asintomática, pero puede simular a la influenza con tos, fiebre y dolor torácico, la forma diseminada es similar a la tuberculosis, siendo principalmente afectados los pulmones, ganglios linfáticos, huesos, articulaciones, sistema nervioso central y la piel. La enfermedad diseminada es más frecuente en niños que en adultos. (3,4)

El primer caso de coccidioidomicosis fue descrito por Posadas y Wernike a finales del siglo pasado. En 1894 Rixford describió el primer caso de Norteamérica y junto con Gilchrits lograron aislar el hongo por primera vez. Perrin y Cicero informaron del primer caso en México en 1932, Madrid informa el primer caso autóctono en 1948 en el estado de Sonora.

En México las áreas endémicas fueron delimitadas por González Ochoa reconociendo tres zonas: Norte que incluye norte de Baja California, Sonora, Chihuahua, Nuevo León, Tamaulipas. Zona

Litoral ó Pacífico que se extiende hasta Guerrero e incluye partes de Sonora, Sinaloa, Nayarit y Jalisco y Zona Central que se extiende desde Coahuila, Nuevo León , Durango y San Luis Potosí.(6)

La fase micelial de *C. Immitis*, tiene su hábitat natural, principalmente en suelos de regiones áridas y semiáridas de América. Las hifas tabicadas tienen una morfología tubular y cuando maduran se fragmentan formando artroconidias con forma de barril la fase infectante del hongo, las cuales son muy resistentes a los cambios ambientales se desprenden al moverse la tierra seca o se desplazan con los remolinos de aire polvorientos hasta llegar a otro sitio nuevo en el suelo (ciclo geosaprofitico), también pueden ser inhaladas por un animal o un humano-húesped. (4)

Dentro de los pulmones el organismo induce una respuesta inflamatoria aguda y el parásito se desarrolla tomando la forma de una esférula de pared gruesa y birefringente que contiene en su interior endosporas redondeadas. Una sola esférula madura puede contener hasta 800 endosporas y cuando se rompe las endosporas quedan libres y cada una de ellas a su vez puede formar una nueva esférula (ciclo parasitario tisular que dura 48hrs). (4)

Cuando los materiales infectados se cultivan en el laboratorio a temperatura ambiental en el medio Sabourand glucosado con ciclohexamida añadida a los tres ó cuatro días aparecen colonias membranosas y planas, las que rápidamente forman un micelio aéreo, inicialmente blanco que al envejecer se torna café oscuro, otro medio de cultivo es el Micocel el cual no se tiene disponible en nuestro medio.(4)

Para el diagnostico se recomienda el examen directo en fresco del pus, esputo, lavado gástrico o los exudados montando las preparaciones con hidroxido de potasio al 10% . Para la identificación del cultivo se monta un fragmento de micelio que se tiñe con azul algodónoso de lactofenol, se toman muestras de suero del paciente para la titulación de anticuerpos séricos por las técnicas de inmunoprecipitación y fijación del complemento.

En los niños la infección se adquiere generalmente por inhalación de artrospora, la infección transcutánea es rarísima, las formas clínicas se pueden clasificar en primarias y diseminadas.(4)

La primaria es asintomática o subclínica con foco pulmonar (60% de los casos), que solo se diagnostican cuando la intradermoreacción a la coccidioidina o esferulina resulta positiva (5mm o más). (3)

Otras formas un 40% producen tos, dolor torácico, fiebre y cuadros gripales inespecíficos que suelen curar espontáneamente dando imágenes radiológicas de infiltrados neumónicos, adenomegalias mediastinales que simulan a la primoinfección tuberculosa, produciendo derrames pleurales unilaterales o atelectasias segmentarias.(4)

Algunos pacientes presentan lesiones óseas extensas y deformantes, en las placas radiograficas, se suelen ver lesiones osteolíticas únicas ó múltiples con lesión periostica y tendencia a la fistulización que afecta huesos de manos y pies, vértebras y otros En escolares y preescolares llegan a presentarse dermatitis verrugosas "en placa" que simulan lesiones granulomatosas pseudotumorales de los adultos, la meningoencefalitis no es excepcional particularmente en lactantes y preescolares.

Los casos diseminados se han registrado incluso en lactantes menores de un mes residentes de zonas endémicas con predominio franco del sexo masculino relación 4:1 aproximadamente.(4)

En el diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta tuberculosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, cromomicosis, leishmaniasis y micetomas que son padecimientos endémicos en México. (2)

En nuestro medio no ha sido excepcional la coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis infantil. (4)

En el estudio de las biopsias y las necropsias tanto para coccidioidomicosis como para Tuberculosis, se observa un predominio de lesiones granulomatosas, con centro necrótico y

fibrosis de grado variable que se pueden relacionar con la respuesta inmune del huésped, células epitelioides distribuidas de manera concéntrica o difusa, presencia de células gigantes multinucleadas (célula de Langhans), linfocitos en la periferia, en la coccidioidomicosis la presencia de esférulas nos hace el diagnóstico de etiología micótica, en ausencia de esta el diagnóstico es fúngico. (4)

Granulomas con alto índice de recambio celular, son producidos por agentes tóxicos para las células, tales como las micobacterias. Se caracterizan por un alto índice de división local para compensar la muerte celular y el agente causal sólo se encuentra en una pequeña proporción de células. En la práctica clínica la mayoría pertenecen a este grupo y los macrófagos muestran una evidente heterogeneidad funcional.

Los granulomas pueden presentar necrosis central por diferentes mecanismos:

1. Trombosis o vasculitis seguido de necrosis isquémica
2. Mediadores químicos que inducen a agregación plaquetaria y necrosis coagulativa
3. Mecanismos de apoptosis o por perforinas liberadas por células natural killer

Los organismos infecciosos, producen más de la mitad de granulomas vistos en la práctica de la patología quirúrgica. (6)

En los casos diseminados fatales se suele encontrar micronodulaciones pulmonares y lesiones en hígado, bazo, encéfalo, huesos, ganglio, riñones. (7)

La inmunidad natural de los seres humanos frente a *C. Immitis* no es muy elevada, puesto que en el 60% de los sujetos infectados permaneces asintomáticos y 39.5% tienen lesiones localizadas o benignas.

La prueba de coccidioidina consiste en la inyección de 0.1 ml intradérmica, de una dilución de 1:100 de coccidioidina micelial estandarizada, la reacción se lee a las 48 y 72 horas se le considera positiva cuando existe una dermo induración de 10 mm o más.(5)(11)

El 87% de pacientes infectados dan la prueba positiva a la primera semana y el 99% a la segunda semana y cuando la prueba negativiza en un paciente previamente positivo (anergia) el pronóstico suele ser grave.(5)

La administración de coccidioidina no produce elevación falsa de anticuerpos fijadores de complemento. (4)

La prueba de precipitinas en tubo (PT) se hace positiva en las primeras semanas de infección y se negativiza a los cuatro meses si es enfermedad autolimitada y se relaciona con presencia de anticuerpos (Ac) de la clase IgM. Esta prueba es muy específica y las reacciones cruzadas son excepcionales, cuando resulta positiva es indicativa de una coccidioidomicosis temprana y activa elevándose de dos a cuatro semanas. (4)

La prueba de fijación de complemento (FC) alcanza hasta 90% a los dos a tres meses de los pacientes sintomáticos, asociada con una elevación de la IgG y generalmente negativiza a los seis u ocho meses de evolución del padecimiento pero cuando la enfermedad se disemina los títulos se elevan y persisten hasta que el paciente muere, titulaciones mayores de 1:16 se relacionan con enfermedad diseminada.

En los pacientes con enfermedad diseminada se han encontrado complejos antígeno-anticuerpo circulantes siendo posible que algunas fracciones que no inducen una respuesta inmune sean importantes en la patogenia de la enfermedad y que otros antígenos tengan la capacidad biológica de estimular selectivamente a los linfocitos macrófagos o neutrófilos, por lo que es conveniente profundizar investigaciones inmunológicas que permitan separar los antígenos y reconocer los epitopos, para integrar mejor la información referente a la inmunopatogenia de la coccidioidomicosis.(4)

El tratamiento es con Anfotericina B administrado por vía intravenosa a una dosis inicial de prueba de 0.1 mg/kg, subsecuentemente se incrementa a 0.25 mg/kg por cuatro días con una dosis total

que no debe rebasar 1 mg/kg, el paciente puede presentar náusea, cefalea, escalofríos y fiebre que se sede al manejarse con antipiréticos y antihistamínicos. El medicamento es nefrotóxico, por lo que se debe vigilar periódicamente niveles séricos de creatinina, potasio y diuresis, se han observado casos de anuria, arritmia cardiaca, hipotensión, anemia, convulsiones y otros signos neurológicos. En niños con meningitis puede ser necesaria la terapia intratecal. (4) (5).

La Anfotericina B en el servicio de infectología en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) se inicia con dosis de tolerancia de 0.1 mg/kg con incrementos progresivos cada tercer día de 0.1mg/kg hasta alcanzar dosis de 1 mg/kg. (6)

La coccidioidomicosis es una de las micosis sistémicas más graves y prevalentes en la República Mexicana y la información limitada disponible indica que los niños suelen presentar formas clínicas muy variadas no siendo raro la diseminación en casos infantiles de pronóstico grave, sin embargo el desconocimiento de esta enfermedad la falta de recursos diagnósticos y terapéuticos hacen que se retarde el tratamiento correcto aumentando el riesgo en el paciente infantil. (4)

## **INMUNOPATOGENESIS**

Durante los últimos años se han ideado métodos muy efectivos para detectar los diferentes tipos de respuesta inmune y su papel en el control de las enfermedades infecciosas. Esta información será trascendente para obtener nuevas formas de tratamiento y para descubrir vacunas eficientes contra la tuberculosis. (8)

La inmunidad protectora descansa en los linfocitos T con el fenotipo CD4+ (linfocitos T de ayuda). Estas células proliferan intensamente cuando son estimuladas *in vitro* con antígenos micobacterianos. Recientemente, se ha demostrado el papel protector de los linfocitos T con el

fenotipo supresor citotóxico (CD8+); algunos animales deficientes en linfocitos CD8+ son muy susceptibles a la infección con *M. tuberculosis* (8)

La secreción de citoquinas por los linfocitos T activados por el bacilo de la tuberculosis, el linfocito CD4+ activado por antígeno secreta IL-2, que expande la respuesta inmune antimicobacteriana del interferón gamma (IFN $\gamma$ ), que es un activador potente de macrófagos. Estas células, que albergan a los bacilos, adquieren mayor capacidad bacteriostática o bactericida al ser activadas por el IFN $\gamma$ .

En la respuesta inmune al bacilo de la tuberculosis, de acuerdo con sus perfiles de producción de citoquinas, pueden distinguirse dos subpoblaciones de linfocitos T de ayuda: las células TH1 (inductoras de la secreción de IL-2 e IFN $\gamma$  y promotoras de la hipersensibilidad retardada) y las TH2 (productoras de IL-4, IL-6 e IL-10, entre otras citoquinas). Existen algunos indicios de que la subpoblación TH1 es la responsable de la inmunidad protectora y de que los linfocitos TH2 facilitan la infección tuberculosa.

Los linfocitos Th1 ejercen efecto protector, en virtud de su capacidad de secretar IFN $\gamma$ , que es activador de macrófagos. Además de los macrófagos, los linfocitos T también parecen tener un papel efector, pues se ha demostrado que tanto los linfocitos CD4+ como los CD8+ son capaces de lisar macrófagos infectados por bacilos, los cuales, al ser liberados al medio extracelular, podrían ser destruidos.

En la tuberculosis humana existe alguna prueba de ésta; Torres y Sada han demostrado que pacientes con tuberculosis pulmonar presentan respuesta humoral con producción de anticuerpos, pero respuesta celular pobre. El análisis de la producción de citoquinas por linfocitos periféricos de estos pacientes ha demostrado ausencia de la IFN $\gamma$  y producción elevada de IL-10, lo que sugiere una respuesta tipo Th2. Las personas sanas que viven en el mismo domicilio con estos pacientes con tuberculosis pulmonar, sin datos clínicos de enfermedad, pero con datos de infección reconocida

por la reacción de tuberculina positiva (PPD+), tienen respuesta celular manifestada por proliferación de linfocitos con antígenos de *M. tuberculosis*, sin producción de anticuerpos y prueba de la producción de IFN $\gamma$  por linfocitos. Esta forma de respuesta en individuos con protección para el desarrollo de tuberculosis corresponde a una respuesta Th1. En los seres humanos la mejor y más drástica prueba de la importancia de los linfocitos y sus mediadores, incluyendo IFN $\gamma$ , es la elevada prevalencia de tuberculosis grave en pacientes con SIDA, quienes tienen un número insuficiente de células CD4. (8)

En la posibilidad de inducir respuesta Th1 ó Th2. Se ha descubierto que la inducción dependerá de que los macrófagos tengan producción temprana de una citoquina denominada IL-12. La presencia de IL-12 dirigirá la respuesta inmune a una respuesta protectora tipo Th1, con producción de IFN $\gamma$ , pero su ausencia inducirá una respuesta humoral inefectiva para el control de los patógenos intracelulares. Se sabe también que los macrófagos humanos normales, después de fagocitar *M. tuberculosis*, producen IL-12; esto ha llevado a la hipótesis de que los individuos que desarrollan tuberculosis activa probablemente son deficientes en la producción de IL-12.(8)

La respuesta inflamatoria granulomatosa, es regulada por mecanismos inmunológicos o por mecanismos filogenéticos primarios de fagocitosis y degradación lisosomal.

*Las células TH1* producen factor de necrosis (TNF $\alpha$ ) Interleuquina (IL3), (IL12) e interferón gamma (IFN $\gamma$ ), activador de macrófagos promoviendo la inmunidad celular.

*Las células TH2* expresan interleuquinas (IL4), (IL5), e (IL10), que son importantes en la respuesta mediada por anticuerpos y procesos alérgicos.

Las células TH1 y TH2, muestran una regulación cruzada. El IFN gamma, disminuye la producción de citoquinas y la proliferación de TH2, y la IL4, IL10, induce descenso en la producción de IFN $\gamma$  por las células TH1.



Como resultado de su interacción con las micobacterias y con los microorganismos en general), los macrófagos liberan citocinas, como la interleucina 1a (IL-1a), y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\gamma$ ), la IL-6 y la IL-12, entre otras. Estas citocinas activan, en varias formas, a los linfocitos T CD4+. Además, aquellos macrófagos que logran su cometido de destruir y procesar a las micobacterias terminan exhibiendo sobre su membrana celular y en asociación con antígenos MHC clase I o II, pequeños fragmentos antigénicos derivados de los microorganismos. Estos fragmentos antigénicos son reconocidos por linfocitos T CD8+ o T CD4+, respectivamente, a través de receptores específicos.

Los linfocitos T CD4+ incluyen cuando menos dos subpoblaciones celulares, los linfocitos Th1 y los linfocitos Th2; estas subpoblaciones se distinguen entre sí por las citocinas que producen. Los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Los linfocitos Th1 con las células responsables de la respuesta inmune celular, mientras que los linfocitos Th2 están más relacionados con la cooperación con los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Los linfocitos Th1 que reciben las señales simultáneas del antígeno, de las citocinas liberadas por los macrófagos y de varias moléculas coestimuladoras, se activan y responden proliferando y produciendo nuevas citocinas, como la IL-2, el interferón gamma (IFN gamma) y otras. Dos de las moléculas coestimuladoras, presentes en los linfocitos T son la molécula CD28 y el receptor para CD40, cuyos ligandos son la molécula B7 (para CD28) y CD40 (para el receptor de CD40) presentes en las células presentadoras de antígeno. Algunas de las citocinas liberadas por los linfocitos Th1 (como el IFN gamma) tienen a su vez, la capacidad de activar macrófagos, tanto a los moderadamente parasitados como a los no parasitados, a quienes transforman en células agresivas, capaces de destruir en forma muy eficiente a una gran variedad de microorganismos, incluyendo las micobacterias, cuando de alguna manera se suprime la función de las células Th1, los cambios mencionados ya no se llevan a cabo, las micobacterias no se destruyen, aumentan en número, y la

enfermedad progresa. No se sabe que factores determinan la activación de una y otra de las subpoblaciones de las células T en las enfermedades micobacterianas. Las células Th2 muestran un patrón de citocinas diferente al de las células Th1 (producen IL-4, IL-6 e IL-10, entre otras), y están más relacionadas con la estimulación de los linfocitos B para la producción de anticuerpos que con la respuesta inmune celular, y otros, sobre la tuberculosis pulmonar experimental han indicado que durante la fase aguda de la enfermedad (que abarca aproximadamente el primer mes de la infección) predomina la actividad de las células Th1 (IL-2 e IFN $\gamma$ ) mientras que en la fase crónica predomina la actividad de las células Th2, con un patrón mixto de citocinas Th1 y Th2, y han correlacionado este cambio en el patrón de citocinas con los cambios destructivos de la enfermedad. (8)

No todos los microorganismos inducen la formación de granulomas; las micobacterias patógenas, atenuadas o virulentas, lo hacen porque tienen ciertos lípidos en su pared (muramilo, dipéptido, ácidos micólicos, factor cuerda y otros lípidos con trehalosa) que son capaces de atraer y activar macrófagos. Las citocinas producidas por los macrófagos (pero no las derivadas de los linfocitos) también parecen contribuir a la respuesta granulomatosa ya que la administración intratraqueal de esferas de agarosa recubiertas con IL-1 y TNF $\alpha$  promueve la formación de granulomas mientras que las esferas de agarosa recubiertas con citocinas tipo 1 (IL-2 y o IFN $\gamma$ ) solo inducen reacciones inflamatorias de las citocinas promueven la reacción inflamatoria, que dependiendo de los mecanismos inmunológicos del huésped, de la virulencia del microorganismo y de la relación huésped-parásito, dará origen a un granuloma reactivo o a uno no reactivo. (6)

Las células epitelioides en los granulomas maduros exhiben alta actividad bioquímica que correlaciona con máxima capacidad microbicida de las células. El estado de activación bioquímica de estas células se va adquiriendo paulatinamente y en forma paralela a la maduración del

granuloma; los estudios sobre la respuesta inmune en los conejos vacunados con BCG, indican claramente que es la respuesta inmune celular inducida por la vacuna, la responsable de la transformación de los macrófagos tisulares en células epitelioides y la responsable de su incrementada actividad bioquímica y microbicida.<sup>(2)</sup>

Organismos vivos, partículas orgánicas o inorgánicas, insolubles o lentamente eliminables, inducen la formación de granulomas. En el pulmón, dichos agentes llegan por vía inhalatoria o circulatoria. <sup>(3)</sup>

Hoy el diagnóstico de la tuberculosis se realiza empleando medios bacteriológicos; la baciloscopía con la tinción de Ziehl-Neelsen es la técnica principal en la mayoría de los laboratorios. Esta técnica permite diagnosticar claramente a los enfermos con tuberculosis pulmonar que son bacilíferos, siendo fuente de infección de la enfermedad. Aún cuando el cultivo es un método mucho más sensible, por su costo y por el equipo necesario para su realización (campana de bioseguridad, centrífuga, incubadora, etc.), su empleo está indicado solo en el diagnóstico pulmonar que no ha sido posible identificar mediante la baciloscopía, tuberculosis extrapulmonar en menores de 15 años, en enfermos con SIDA, en el control del tratamiento para la confirmación de fracaso en la quimioterapia, para hacer las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos y, en condiciones ideales, en los casos nuevos con fines de estudio epidemiológico y para poder conocer la tendencia de la farmacorresistencia (SSA, 1995).<sup>(8)</sup>

Los métodos opcionales de diagnóstico de la tuberculosis incluyen tres grandes grupos: los inmunológicos, los químicos y los de la biología molecular. Los inmunológicos pueden ser divididos en métodos serológicos y de detección de antígenos.

Los individuos con tuberculosis pulmonar producen aerosoles que contienen bacilos que pueden infectar por vía aérea a personas sanas.

Cuando llegan los bacilos a los lóbulos pulmonares inferiores provocan inflamación y son fagocitados por los macrófagos alveolares. Dentro del macrófago, el bacilo se multiplica y destruye a

la célula del hospedero. Algunos bacilos alcanzan la circulación linfohematógica y se diseminan a otras regiones del organismo. Estas lesiones pulmonares y la diseminación ocurren en un término de tres a diez semanas; en este mismo periodo se originan la hipersensibilidad a las proteínas del bacilo y una respuesta inmunitaria mediada por células.

Aunque en este lapso la gran mayoría de los bacilos son destruidos, algunos de ellos permanecen en periodo de latencia dentro de los macrófagos, ganglios y nódulos fibróticos o en calcificación, y años más tarde pueden llegar a causar tuberculosis de reactivación.

El riesgo de desarrollar tuberculosis clínica es mayor en los primeros cinco años posteriores a la primoinfección y puede ser efecto de diferentes circunstancias: desnutrición, factores genéticos, etc. El SIDA facilita el desarrollo de tuberculosis más aguda y de presentación atípica, con formas de diseminación hematológica. (8)

La otra presentación es la tuberculosis primaria progresiva ó posprimaria, en la cual la tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente. Esta se debe principalmente a la diseminación hematológica del complejo primario. Tiende a la ulceración (caverna tuberculosa), se localiza fundamentalmente en los segmentos broncopulmonares posteriores de los lóbulos superiores. En 80% de los casos hay tos con expectoraciones espesas, fiebre o febrícula, pérdida de peso, disnea a diferentes esfuerzos y hemoptisis. En las formas pulmonares, por lo general, el hallazgo del bacilo es positivo en el estudio de la expectoración o del lavado bronquioalveolar. En otros, que son los menos, se diagnostica en el curso de las revisiones clínico-radiológicas sistemáticas. (8)

Otras presentaciones son: tuberculosis pleural, tuberculosis miliar, meningitis tuberculosa, tuberculosis linfonodular, tuberculosis osteoarticular, tuberculosis genitourinaria y tuberculosis gastrointestinal. (8)

En las formas extrapulmonares, la sintomatología de cada localización depende del órgano o sistema afectado y el diagnóstico se integra con el cuadro clínico, el cultivo, exámenes de gabinete, así como la utilización de otros métodos serológico, inmunológicos y de biología molecular.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, la tuberculosis tiene comportamiento diferente en el paciente pediátrico y en el adulto. De los niños infectados, 80% adquieren *Micobacterium tuberculosis*, en el adulto con tuberculosis infecciosa, generalmente en el ambiente doméstico. (8) (7)

La infección ocurre en la mayoría de los casos cuando se inhalan gotas de expectoración suspendidas en el ambiente, cuyo núcleo contiene bacilos tuberculosos viables. (9)

El riesgo de presentar la enfermedad para los niños menores de un año de edad es superior a 43%, mientras que en los que uno a cinco años es de 24% (59% de los casos se presentan en este grupo de edad), finalmente, los adolescentes de once a 15 años tiene riesgo de adquirir tuberculosis de 15%. (8)

La técnica de intradermorreacción más frecuentemente empleada es la prueba de Mantoux. Esta prueba es considerada diagnóstica de infección o enfermedad tuberculosa, y se realiza por medio de la inyección intradérmica de cinco unidades de tuberculina (UT) de derivado proteico purificado (PPD) contenida en 0.1 ml del diluyente que contiene el agente estabilizador Tween 80. En México se utiliza el PPD-RT23, que es una tuberculina estándar, biológicamente equivalente a cinco UT del PPD-S. La interpretación del resultado es cuantitativa; se mide el diámetro transversal de la induración entre las 48 y 72 horas, sin considerar el eritema. La vesiculación se considera prueba positiva en cualquier situación.

American Academy of Pediatrics (AAP), la American Thoracic Society (ATS) y los CDC recomiendan diferentes puntos de corte para considerar una reacción positiva. Una induración de 5mm se considera positiva para niños y adultos con alto riesgo de tuberculosis, como son los contactos cercanos de adultos con tuberculosis infecciosa, aquellos con anomalías en la radiografía de

tórax o pruebas clínicas de tuberculosis, y personas seropositivas al VIH. Un diámetro de 10mm es válido para la población general con baja incidencia de tuberculosis. La reacción de 15mm se considera positiva en cualquier individuo. (9) (10)

La antigua interpretación del PPD de 5mm de induración como reacción dudosa y la de 10mm como positiva, que aún se utiliza, tiene la desventaja del sobrediagnóstico y tratamiento de individuos con pruebas cutáneas falsas positivas; asimismo, facilita el subdiagnóstico de niños con alto riesgo de tuberculosis con reacciones menores de 10mm de induración.

Una intradermorreacción positiva a la tuberculina en un niño que no ha recibido vacuna BCG significa infección por *M. tuberculosis* ó *M. bovis*; pero si el niño recibió vacuna BCG corroborada con cicatriz, no existe modo de diferenciar si la reacción positiva es por la vacuna o por infección natural. (10)

Existen varios factores que disminuyen la reactividad a la tuberculina en los niños; edad menor de tres meses, enfermedad general anergizante, desnutrición, pacientes con tuberculosis sistémica grave (20%), inmunosupresión por enfermedad o drogas, infecciones virales concurrentes (VIH, sarampión, varicela, influenza) y administración reciente de vacunas con virus vivos. (9) (10)

Las causas de reacciones falsas positivas incluyen la infección por micobacterias no tuberculosas, la inmunización previa con BCG, la alergia a alguno de los componentes del PPD o la interpretación incorrecta. Una reacción positiva al PPD es diagnóstica de tuberculosis, mientras que una prueba negativa no descarta enfermedad en ningún niño.

La aplicación de la vacuna BCG en menores de 15 años, en especial en el recién nacido y en los menores de un año de edad, es el medio ideal para evitar la presentación de formas a través de tuberculosis o de casos diseminados. En México se utiliza la vacuna liofilizada de la cepa danesa 1331 de BCG. (10)

Infecciones por micobacterias tienen una especial relevancia epidemiológica, dado que estudios recientes de la OMS consideran que un tercio de la población mundial, está infectada, si bien solo un 10% desarrollan enfermedad clínica según susceptibilidades genéticas. (12)(13).

La tuberculosis es un problema de salud regional, por lo tanto, es muy probable que médicos de la región noroeste del país realicen con mayor frecuencia el diagnóstico diferencial de coccidioidomycosis y tuberculosis en comparación con los de otras regiones; sin embargo, debido a que el movimiento poblacional en Baja California es de los más elevados del país, cualquier médico podría estar frente a un caso de coccidioidomycosis y no realizar el diagnóstico por falta de experiencia. Esto se complica aún más cuando se trata de niños menores de cinco años, ya que por las condiciones propias de su sistema inmunológico, frecuentemente desarrollan formas diseminadas de ambos padecimientos.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de tuberculosis, debemos considerar padecimientos con la histoplasmosis, la paracoccidioidomycosis, la cromomycosis, la leishmaniasis y los micetomas, que son padecimientos endémicos en la República Mexicana. (1) (7)

La tuberculosis en niños es menos frecuente que en adultos y podemos inferir, desde el punto de vista epidemiológico, que en los niños esta enfermedad es un marcador de deficiencias en el control y detección de la tuberculosis pulmonar en el adulto. (7)

En la República Mexicana, los estados con mayor experiencia en coccidioidomycosis en niños son Sonora, Chihuahua, Nuevo León, Baja California Norte y Baja California Sur, en donde se han observado lesiones cavitarias pulmonares crónicas. En Tijuana encontramos fistulas traqueoesofágicas relacionadas con coccidioidomycosis. Sonora es el estado con mayor número de casos en niños, debido a su extensa área desértica y semidesértica.

La coccidioidomicosis, como enfermedad endémica, debería notificarse en forma obligatoria; sin embargo, su incidencia se conoce sólo parcialmente, ya que no ha habido una adecuada información epidemiológica del número de casos. (11)

Factores sociales como el crecimiento anárquico de la ciudad, la falta de urbanización y de recursos económicos y el difícil acceso a los servicios de salud, favorecen la incidencia de coccidioidomicosis y tuberculosis que se constituyen como un problema de salud pública.(1)

La vía de infección de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y *coccidioides immitis* (CI) es la inhalación del organismo. El primero se transmite a través de secreciones respiratorias infectadas y el segundo por medio del polvo contaminado con artroconidias y, con menor frecuencia, por lesiones en la piel. Estos dos microorganismos involucran a la inmunidad celular, por lo tanto, es necesario un funcionamiento adecuado de las fases primaria y secundaria de la misma para autolimitar la infección; existen condiciones de inmunosupresión que alteran la respuesta y facilitan la diseminación. En la actualidad, se conoce el mecanismo de inmunopatogénesis de la tuberculosis, el comportamiento del macrófago y la elaboración de citocinas. (6) (7)

Defectos de la inmunidad celular hacen que la coccidioidomicosis diseminada se parezca a la tuberculosis progresiva en la niñez. Ambos microorganismos producen lesiones de tipo granulomatoso, en ocasiones muy difíciles de diferenciar, por lo que resulta de gran valor el estudio histopatológico, ya que por medio de tinciones se puede identificar morfológicamente al agente causal. (7)(12)

La forma pulmonar primaria en ambos padecimientos puede, en 60% de los casos, ser asintomática y para diagnosticarla se realizan pruebas de sensibilidad cutánea, como el PPD, la coccidiodina y la esferulina, cuyo resultado positivo indica un contacto formal con los agentes causales. Cuando se manifiestan los signos y síntomas iniciales: fiebre vespertina, escalofríos, anorexia y pérdida de peso, pueden interpretarse como un cuadro grave de infección de las vías aéreas superiores. (7)(1)



Los hallazgos radiológicos comunes de la tuberculosis infantil son: linfadenopatía mediastinal, parahiliar o cervical, infiltración pulmonar lobar o en el segmento, atelectasia, derrame pleural o tuberculosis miliar. Las imágenes radiológicas en coccidioidomicosis primaria son poco específicas y semejantes a la tuberculosis. Las opacidades compatibles con bronconeumonía son el hallazgo más frecuente, al igual que las linfadenopatías parahiliares o mediastinales y el derrame pleural. (1)

Las formas diseminadas en ambas enfermedades infecciosas tienen manifestaciones clínicas similares y afectan la piel, los huesos, las articulaciones, el sistema nervioso central y los ganglios linfáticos. En su fase de diseminación temprana, la tuberculosis puede localizarse en el tejido linfático en forma miliar, meníngea, osteomielitis, artritis y, de manera tardía, aparece como otorrea crónica, mastoiditis crónica o fiebre de origen desconocido.

En las formas diseminadas de coccidioidomicosis se afecta, en mayor frecuencia, el tejido óseo, los arcos costales, el dedo pulgar y se crean abscesos paravertebrales similares a los de tuberculosis; los ganglios linfáticos, sobre todo en los cervicales y yugulares, se forman fistulizaciones y hay síndrome febril de larga evolución o bien meningitis. (7,1,13)

Es conveniente que para establecer un diagnóstico acertado se realice una historia clínica completa, se tenga un alto índice de sospecha, y se recuerde que ambos padecimientos se manifiestan de manera similar. (7)

El aislamiento del agente causal en ambos padecimientos es definitivo para el diagnóstico de ambos padecimientos.

Para tuberculosis el cultivo tradicional en Lowestein-Jensen hasta el BACTEC 7H 12 (BACTEC-NAP) que es un método radiométrico que distingue la micobacteria TB.

Para coccidioidomicosis el cultivo se realiza en medio Sabourand o Micocel, y la magnitud en el incremento de los títulos del anticuerpo tiene una relación estrecha con la gravedad de la infección y la probabilidad de diseminación. Los títulos elevados no siempre son indicadores de dispersión; no

obstante, títulos positivos mayores de 1:16 sugieren la diseminación extrapulmonar de la infección por coccidioidomicosis.

Es importante, también, interpretar con cautela las pruebas de hipersensibilidad retardada o serológicas en pacientes con algún tipo de inmunocompromiso, ya que pueden dar resultados falsos negativos y evitar el diagnóstico temprano, lo que ocasionaría al paciente la muerte o lesiones muy graves con secuelas importantes.<sup>(12) (7)</sup>

El diagnóstico de tuberculosis no excluye al de coccidioidomicosis y viceversa, una evolución tórpida después de haber diagnosticado y tratado alguna de estas enfermedades se debe sospechar la coexistencia de alguna de ellas. (1)

## OBJETIVOS

1. Determinar las diferencias clínicas e inmunohistopatológicas in-situ en los granulomas de los pacientes con coccidioidomicosis y tuberculosis.
2. Correlacionar la clínica con los hallazgos de biología molecular encontrados en los estudios de inmunohistología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo, donde se analizan diferencias clínicas e inmunohistopatológicas en la inflamación granulomatosa en pacientes pediátricos de cero a 18 años de edad, en quienes se realizó diagnóstico histopatológico de Coccidioidomicosis ó Tuberculosis de 1978 al 2003 en el HIES.

Cada caso se obtuvo del archivo de patología, y la información clínica del archivo clínico del HIES. Se utilizó una hoja de recolección de datos que incluye datos generales, cuadro clínico, exploración física, laboratorio, estudios de gabinete, evolución y tratamiento. A los casos encontrados se les revisó las laminillas para confirmar diagnóstico

El estudio se hará en dos fases, la presente tesis corresponde a la primera fase:

1. Comparación de datos clínicos entre Tuberculosis y Coccidioidomicosis.  
Aparear casos con similitud de órganos y/o clínica afectados.
2. Obtención de los bloques de parafina para hacer cortes de lesiones granulomatosas: pulmón, ganglio linfático, otro órgano. Para aplicación de inmunoreactantes y comparar inmunoreacción a nivel tisular en cada órgano afectado.

Se utilizaran marcadores para linfocitos T para CD 4 IL-12\*, para CD 8 IL-2\*, TH 1 memoria y sensibilidad FNT alfa. ( \* Esto estimula la proliferación de linfocitos por mecanismos autocrino y paracrino).

Para linfocitos B CD 20, CD 23, IS 100 para células de Langerhans, dendríticas y

Células interdigitantes

Se hizo análisis estadístico en gráficas sencillas de porcentajes y promedios para las variables clínicas y de evolución para cada grupo.

Posteriormente se harán estadísticas comparativas de análisis de varianza tanto de lo clínico como de lo que se encuentre en la histología.

## RESULTADOS

Se encontraron 101 expedientes con diagnóstico granulomatoso de los cuales 58 pertenecieron a tuberculosis y 43 a coccidioidomicosis.

Al agrupar los padecimientos granulomatosos estudiados en aparatos o sistemas según la presentación clínica se observa que el problema ganglionar es mucho mayor para la Tb que para la coccidioidomicosis. También por otro lado vemos que el problema pulmonar coccidioidal involucra más casos que Tb, algo similar ocurre con los granulomas osteoarticulares que tienen más número de casos en la coccidioidomicosis. Nótese también que problemas intestinales, para el hongo no se presentó en ningún caso. (Figura 1)

Las formas de presentación más frecuentemente para tuberculosis en niños menores de cinco años fue la ganglionar, meníngea y miliar en comparación con coccidioidomicosis donde predominó la presentación pulmonar y meníngea, las presentaciones en niños mayores de cinco años no hubo diferencias con excepción de la forma intestinal donde no se presentó ningún caso para coccidioidomicosis. (Figura 2)

Para ambos padecimientos predominó el sexo masculino principalmente para tuberculosis. (Figura 3)

El nivel socioeconómico de nuestros pacientes correspondió en un 94% al nivel bajo y 6% nivel medio, siendo para Tb el 100% nivel bajo, como era de esperarse de acuerdo al tipo de población que recibe atención médica en este hospital. (Figura 4)

Respecto a la asociación entre el antecedente epidemiológico de contacto y la presencia de tuberculosis, llama la atención la poca asociación entre el antecedente de contacto y la presencia de la enfermedad. La presencia de Tb intestinal se asocia con la ingesta de productos lácteos contaminados no pasteurizados. (Figura 5)

La presencia de desnutrición para ambas enfermedades fue evidente predominando en casos de tuberculosis en comparación con coccidioidomicosis, para Tb fue de 34.4% de pacientes con desnutrición mientras que para coccidioidomicosis fue de 25.5%. Predominando la desnutrición de tercer grado en pacientes con tuberculosis, en comparación con la coccidioidomicosis donde predomino la desnutrición de primer grado. (Figura 6)

La formas de presentación clínica más frecuentemente encontradas para ambos padecimientos granulomatosos fue la osteoarticular, pulmonar y ganglionar. Encontrándose diferencias en cuanto a los síntomas que presentaron más frecuentemente ambas patologías.

En la tuberculosis osteoarticular predomino la fiebre, sin diferencias significativas en el resto de los síntomas encontrados como las adenomegalias, astenia, adinamia, perdida de peso y la desnutrición, en comparación con coccidioidomicosis donde predominaron las adenomegalias, y la fiebre, sin diferencias significativas para el resto de los síntomas. (Figura 7)

En la presentación clínica pulmonar no hubo diferencias para ambas patologías ya que los síntomas frecuentes fueron la fiebre, tos, desnutrición, el resto de los síntomas fue similares para ambas. (Figura 8)

En la forma ganglionar no hubo diferencias significativas entre ambos padecimientos granulomatosos la presencia de fiebre y adenomegalias predominaron en ambos padecimientos, siguiendo en frecuencia la astenia, adinamia y pérdida de peso para ambos padecimientos. (Figura 9)

En los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en 24% se asoció a PPD positivo. (Figura 10)

En comparación con coccidioidomicosis donde las reacciones cutáneas fueron positivas en 37% de los pacientes, sin relación entre la presencia de la enfermedad y positividad de intradermoreacciones. (Figura 11)

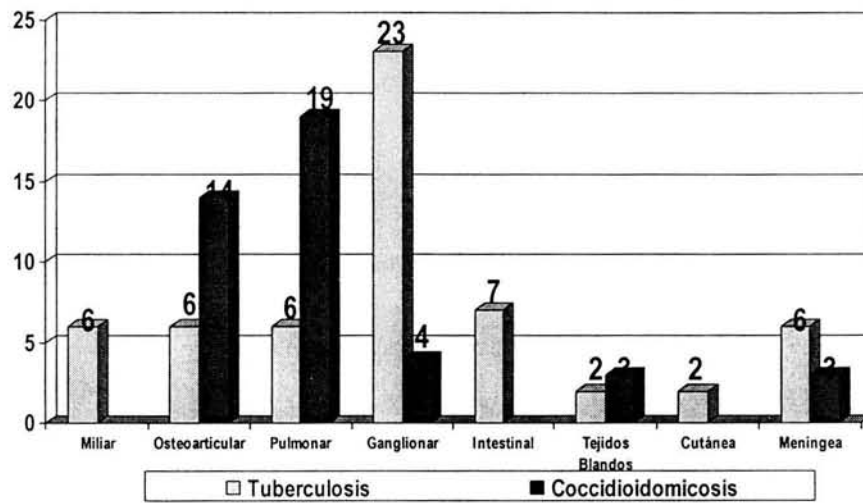
Se presento falta de aplicación de BCG en más de 50% de todas las formas de tuberculosis, excepto en la ganglionar. (Figura 12)

De acuerdo a el diagnostico de Tuberculosis por tinción BAAR en jugo gástrico y esputo, se aprecia la dificultad para obtener la positividad del bacilo en estas muestras. (Figura 13)



Figura 1

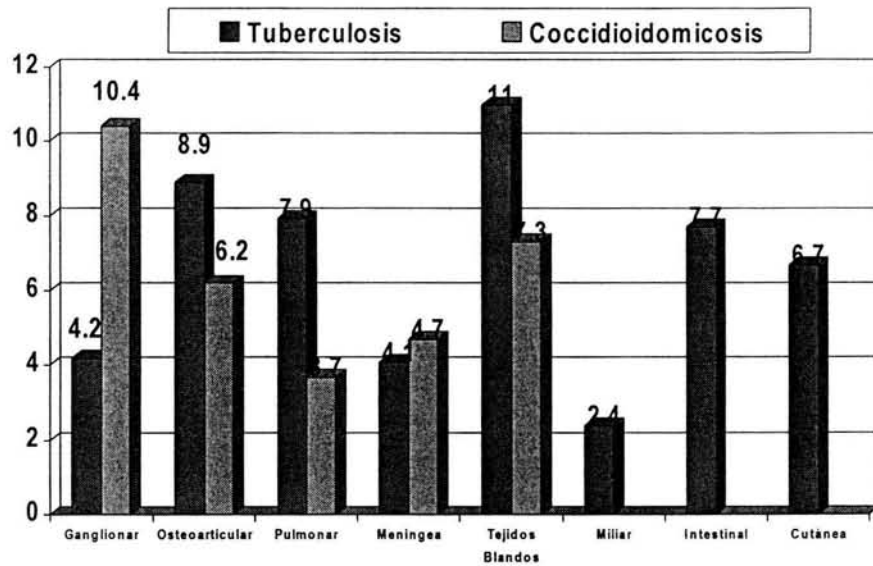
### ENFERMEDAD GRANULOMATOSA EN 101 CASOS DIAGNOSTICADOS POR HISTOPATOLOGÍA



Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

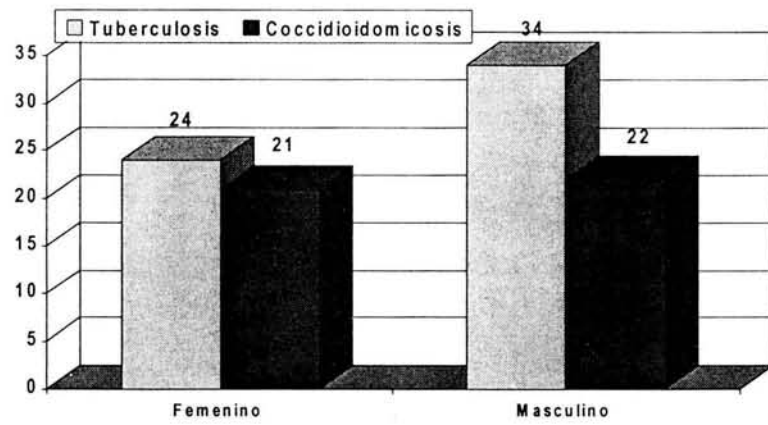
Figura 2

**ENFERMEDAD GRANULOMATOSA EN 101 CASOS  
DIAGNOSTICADOS POR HISTOPATOLOGÍA, SEGÚN  
LA EDAD EN AÑOS.**



*Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.*

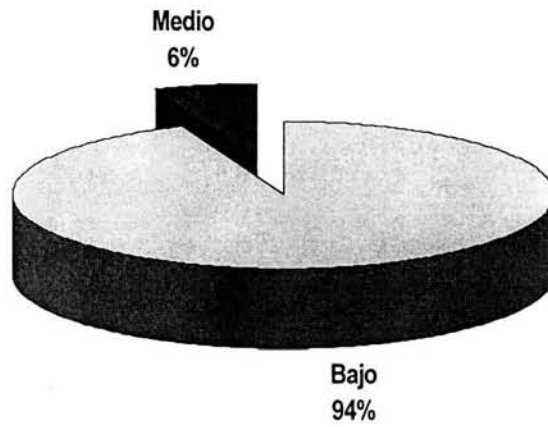
Figura 3



Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

Figura 4

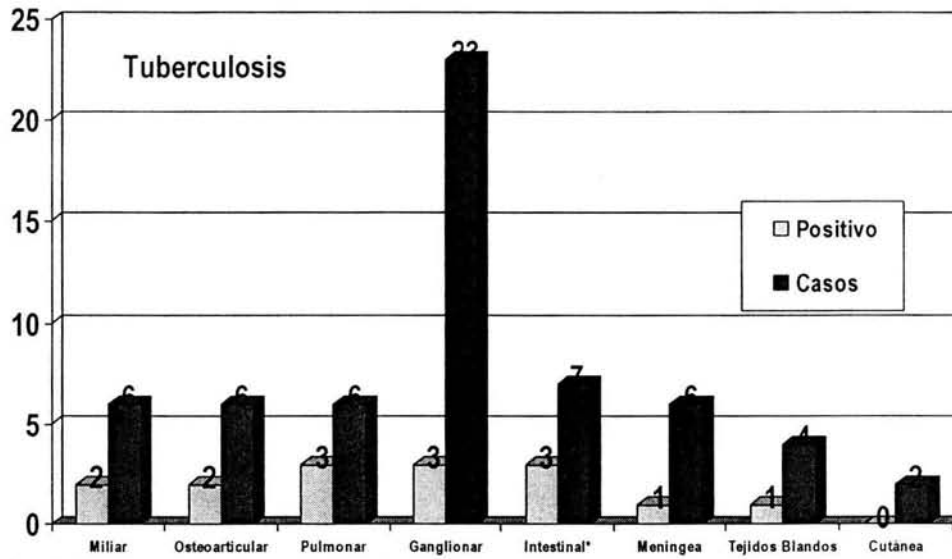
**NIVEL SOCIOECONOMICO**



*Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.*

Figura 5

### 58 CASOS DE TUBERCULOSIS SEGÚN ANTECEDENTE EPIDEMIOLOGICO DE CONTACTO

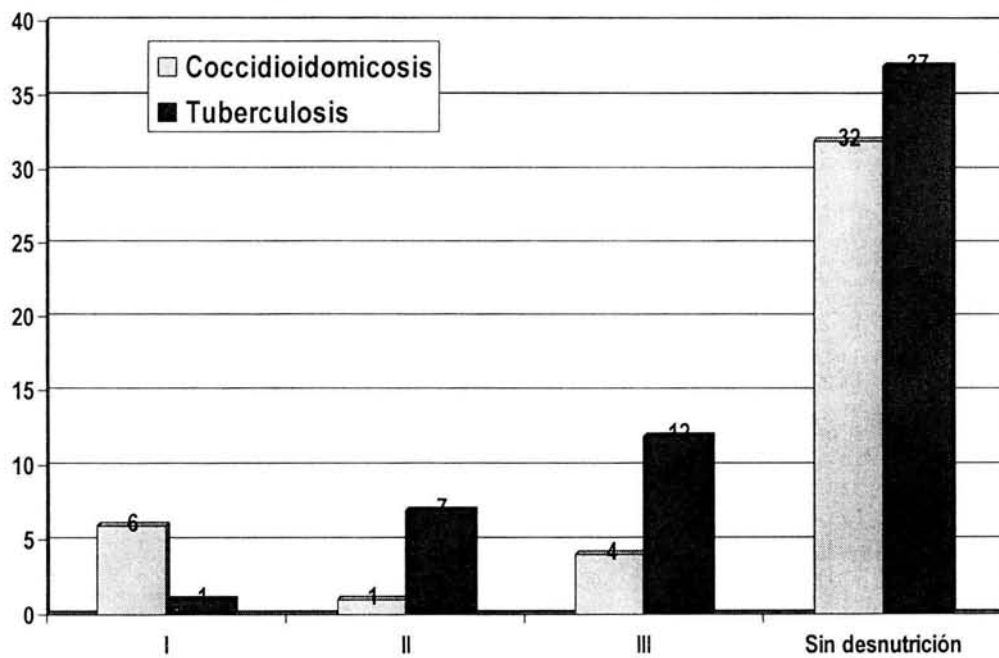


\*Por ingesta de productos lácteos contaminados sin pasteurizar.

Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

Figura 6

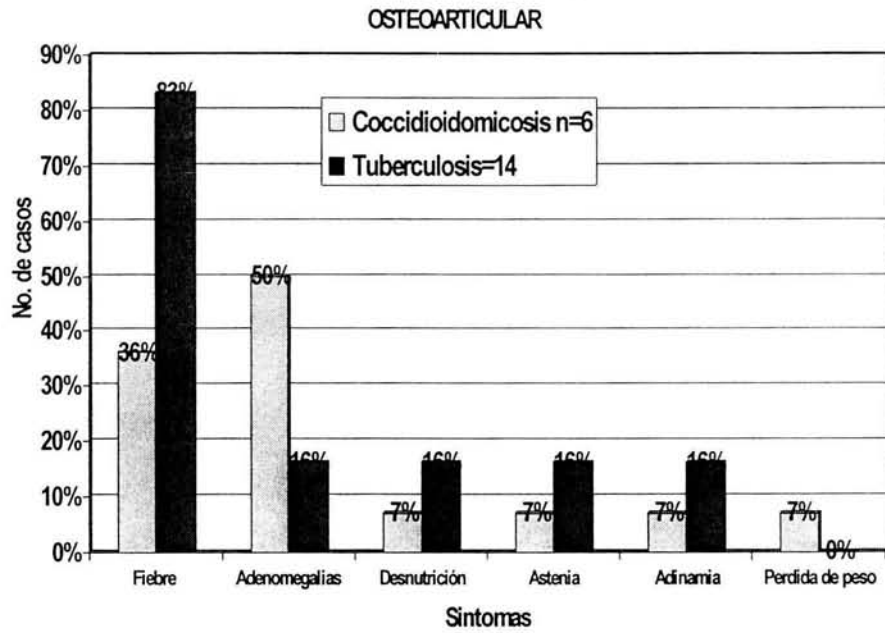
**ENFERMEDAD GRANULOMATOSA EN 101 CASOS  
DIAGNOSTICADOS POR HISTOPATOLOGÍA Y SU RELACION  
CON EL ESTADO DE DESNUTRICION**



Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

Figura 7

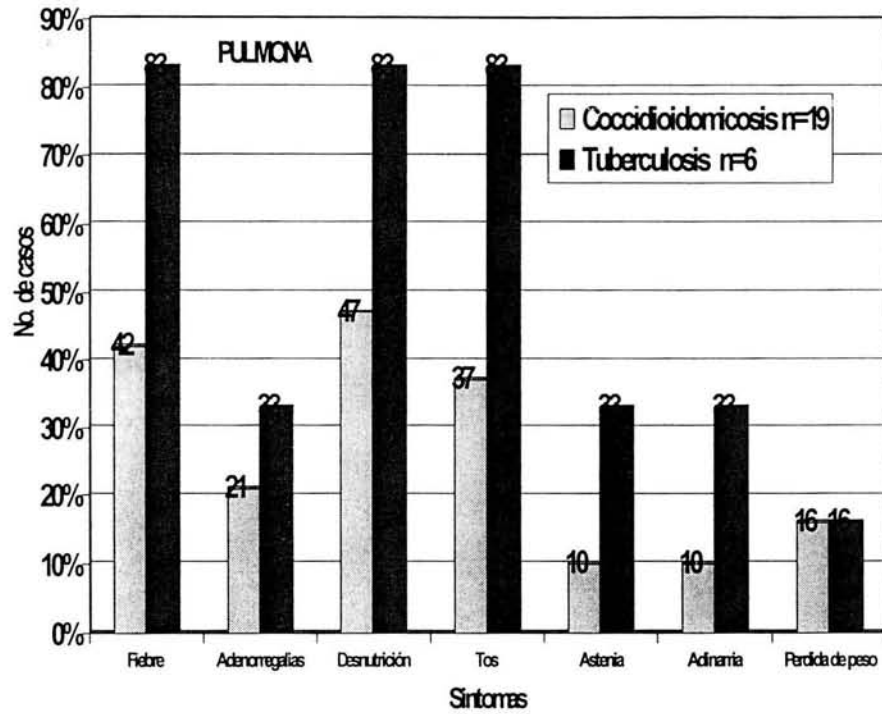
**ENFERMEDAD GRANULOMATOSA EN 101 CASOS  
DIAGNOSTICADOS POR HISTOPATOLOGÍA Y PRESENTACION  
CLINICA MAS FRECUENTE.**



Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

Figura 8

### ENFERMEDAD GRANULOMATOSA EN 101 CASOS DIAGNOSTICADOS POR HISTOPATOLOGÍA Y COMPARACION DE SINTOMATOLOGIA

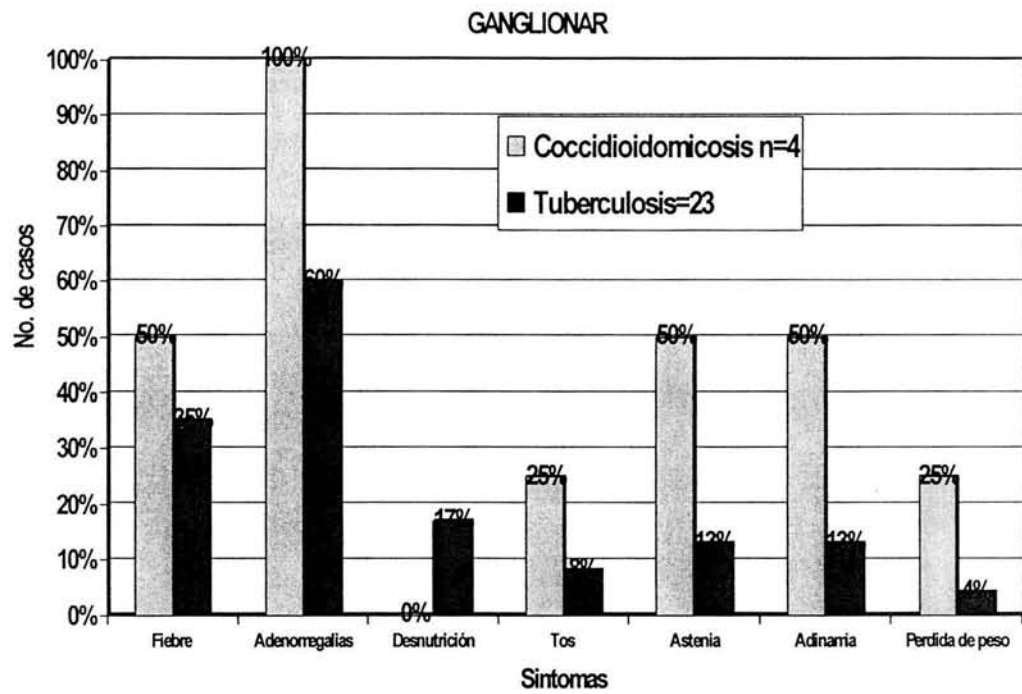


Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.



Figura 9

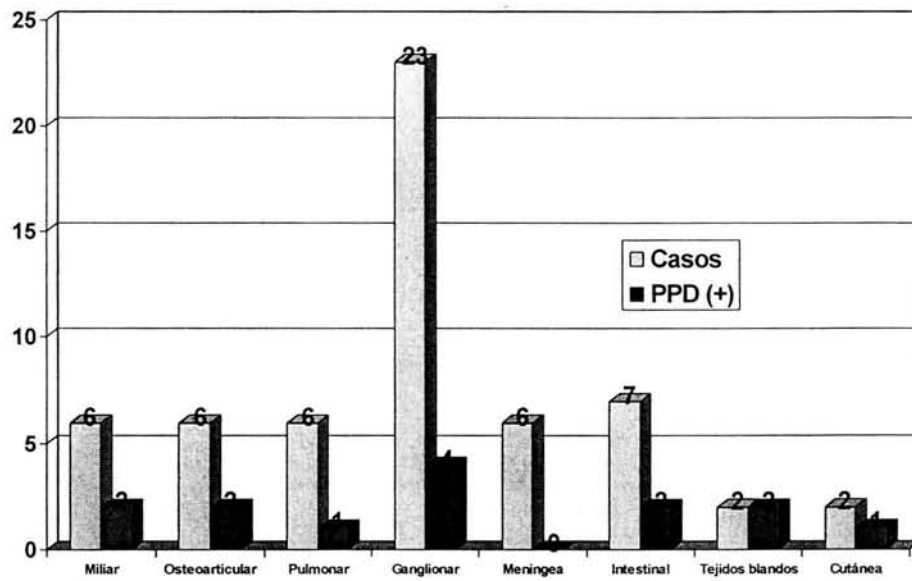
### ENFERMEDAD GRANULOMATOSA EN 101 CASOS DIAGNOSTICADOS POR HISTOPATOLOGÍA Y COMPARACION DE SÍNTOMATOLOGIA



Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

Figura 10

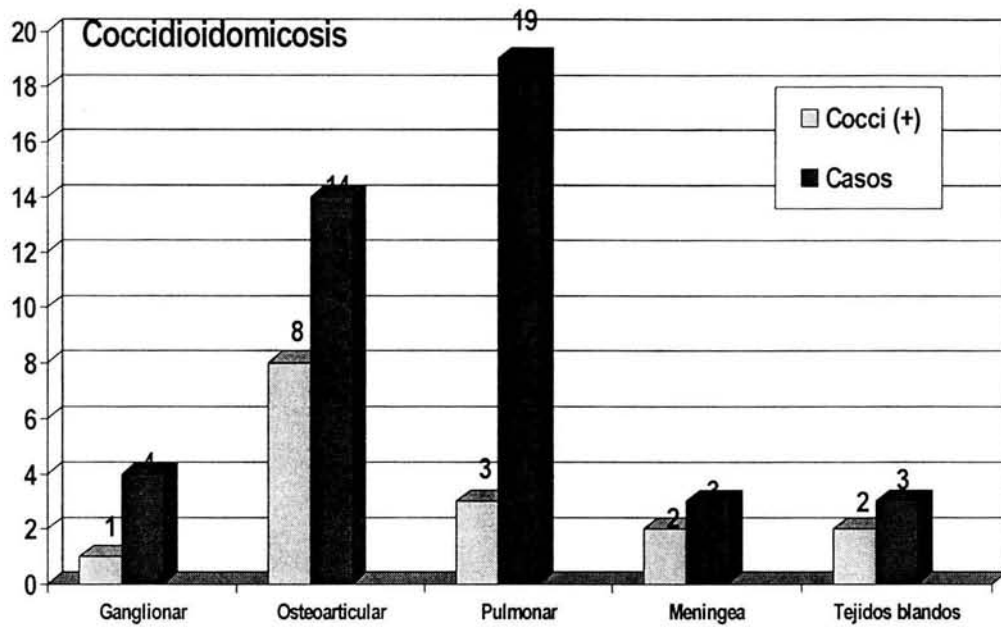
### 58 CASOS CON DIAGNOSTICO DE TB CON INTRADERMOREACCIONES POSITIVAS



Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

Figura 11

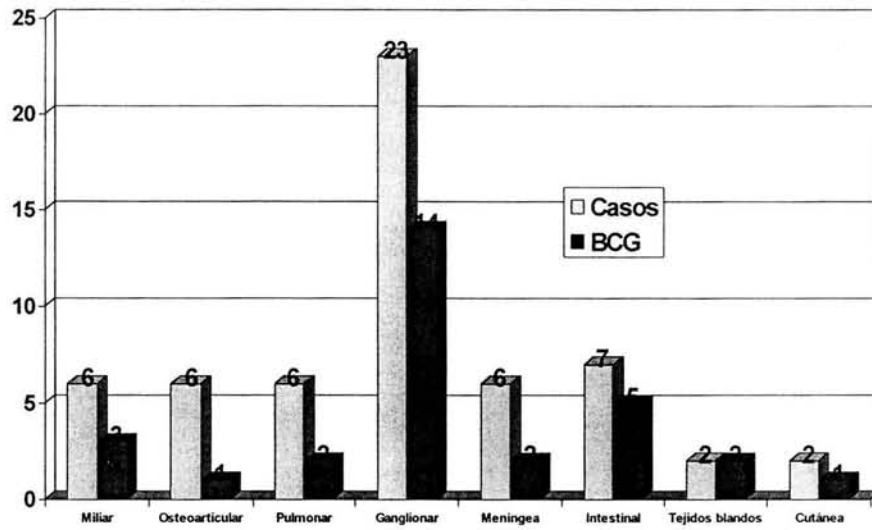
**43 CASOS CON DIAGNOSTICO DE COCCIDIOIDOMICOSIS  
CON INTRADERMOREACCIONES POSITIVAS.**



Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

Figura 12

58 CASOS CON DIAGNOSTICO DE TB Y ASOCIACION CON APLICACIÓN BCG



Fuente: Archivo clínico y bioestadística, H.I.E.S.

Figura 13

BAAR	POSITIVOS	TOTAL	PORCENTAJE
JUGO GASTRICO	1	58	1.7 %
ESPUTO	3	58	5.1 %

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística, H.I.E.S.

## DISCUSIÓN

La Tuberculosis en nuestro estudio se presentó en 58 pacientes en comparación con coccidioidomicosis que fueron 43 pacientes, lo cual nos habla de la mayor frecuencia de tuberculosis aún en zonas endémicas de coccidioidomicosis.<sup>(1)</sup> (Castañeda)

Es conveniente enfatizar que los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos diagnosticados por histopatología.

Los focos de lesión primaria para ambas patologías se localizan básicamente en pulmón ya que la primoinfección es por inhalación de los agentes patógenos, en piel por contacto directo ó a partir de focos diseminados para ambos padecimientos.<sup>(12)</sup> (Hernández-Sosa).

Las principales presentaciones clínicas de coccidioidomicosis en nuestro estudio fue pulmonar 44% siguiendo la osteoarticular 33% y ganglionar 10%.

Para Tuberculosis la presentación ganglionar fue de 40%, intestinal 12%, por ingestión de productos contaminados no pasteurizados, con igual frecuencia para la forma pulmonar, osteoarticular, miliar, meníngea 10% para cada una de ellas, tejidos blandos y cutánea fue de 3.5% para cada uno, las diferencias en nuestro estudio en comparación con la literatura se justifica ya que el diagnóstico se realizo en fase tardía y el diagnóstico fue histopatológico.

De acuerdo al sexo fue predominante el sexo masculino principalmente para tuberculosis lo cual se relaciona con lo descrito en la literatura. <sup>(5,14)</sup>

Las formas clínicas más frecuentemente encontradas para tuberculosis en niños menores de cinco años de edad fue la ganglionar, meníngea y miliar, para mayores de cinco años fue la osteoarticular, pulmonar, intestinal y de tejidos blandos. Para coccidioidomicosis en menores de cinco años predominó la forma pulmonar y meníngea, esta última en lactantes. En mayores de cinco años fue

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

similar a la tuberculosis con excepción a la presentación intestinal de la cual no se presentó ningún caso en coccidioidomycosis, concordando en lo reportado. <sup>(13)</sup> (González SN)

La tuberculosis es una enfermedad de países en vías de desarrollo y estratos sociales bajos ó marginados, encontrándose 2.6 más en pobres que en estrato social alto. Semejante a lo reportado en nuestro estudio. <sup>(15)</sup> (Tapia-Ruíz)

En nuestro estudio llama la atención la poca asociación entre el antecedentes de contacto epidemiológico y la presencia de la enfermedad siendo positivo en 26% de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis. Esto refleja el bajo índice de sospecha y dificultad para el diagnóstico al no interrogarse el antecedente y la mayoría de estudios demuestran que el niño en su mayoría se infecta en su domicilio y cuando existe infección en el niño es el centinela epidemiológico de que la comunidad tiene adultos enfermos muchas veces no diagnosticados. <sup>(8)</sup> (Hurtado-Cerecer)

La positividad de PPD en un paciente sin vacuna BCG indica una fuertes sospecha clínica de presencia de tuberculosis <sup>(10)</sup> (Bergon-Bonay)

En nuestro estudio 50% de los pacientes con tuberculosis contaban con BCG encontrando menos casos de presentaciones diseminadas en aquellos que presentaban con la vacuna BCG lo cual indica mayor protección para el desarrollo de formas diseminadas.

La desnutrición fue un hallazgo esperado con mayor asociación en los casos de tuberculosis en comparación con coccidioidomycosis encontrando desnutrición de tercer grado en 20% de los pacientes con tuberculosis 12% de segundo grado y 2% de primer grado. Para coccidioidomycosis 9.3% de tercer grado, 2.3% de segundo grado y 14% de primer grado. Por lo cual el impacto en déficit inmunitario es más importante en Tuberculosis.

Dentro de la presentación clínica fueron mas frecuentes para ambas patologías la presentación pulmonar, osteoarticular y ganglionar.

## CONCLUSIONES

1. El diagnóstico temprano de coccidioidomicosis y tuberculosis es un reto para el clínico sobre todo en zonas endémicas para estos padecimientos, donde debe sospecharse hasta la coexistencia entre ellas.
2. La coccidioidomicosis y la tuberculosis son infecciones crónicas granulomatosas con foco primario a nivel pulmonar, ambas pueden tener presentación diseminada y afectar toda la economía del cuerpo humano.
3. La presentación clínica más frecuente para coccidioidomicosis fue la pulmonar, osteoarticular, y ganglionar, en cambio para tuberculosis la forma más frecuente fue ganglionar, osteoarticular, pulmonar e intestinal en orden de frecuencia.
4. La desnutrición fue un hallazgo constante en los casos de tuberculosis y menos frecuente para coccidioidomicosis.
5. La presentación clínica en menores de cinco años para tuberculosis predominó la ganglionar, meníngea y miliar, para coccidioidomicosis predominó la pulmonar y meníngea, en mayores de cinco años no hubo diferencias en la presentación clínica de ambas patologías.
6. La tuberculosis estuvo presente en tubo digestivo, para coccidioidomicosis no se presentó ningún caso.
7. Para ambos padecimientos predominó el sexo masculino, siendo predominante para tuberculosis.
8. La ausencia de antecedente epidemiológico de contacto en tuberculosis fue frecuente en nuestros casos.
9. Se observó la falta de aplicación de BCG en más del 50% de todas las formas de tuberculosis, excepto la ganglionar.



10. El 52% de los pacientes con tuberculosis que se les aplicó BCG presentaron la enfermedad, en diferentes formas clínicas.
11. Se debe insistir en aplicación de BCG y capacitar al personal para su aplicación en todos los recién nacidos para protección sobre todo de formas diseminadas de tuberculosis.
12. Capacitar al personal médico en zonas endémicas para ambos padecimientos, en el diagnóstico y tratamiento temprano para evitar las formas diseminadas en ambos padecimientos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Castañeda GR, Liniado LR. Coexistencia de tuberculosis y Coccidioidomicosis. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. Vol 15 (2) Abril-Junio 2002. pp 98-101
2. Toriello C, Reyes MR, Taylor ML. Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México. Rev Invest Clin Vol 49 (6) Noviembre-diciembre 1997. pp. 501-505.
3. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Part I. Am Rev Resp Dis 1978; 117:564.
4. Carrada BT. La coccidioidomicosis en los niños. Bol Med Hosp. Infant Mex. Vol 46 (7) julio 1989.
5. Godoy OL, Dohi FB. Coccidioidomicosis. Bol Clin HIES. Vol I, Septiembre 1984.
6. pp. 15-17.
7. Cano RM, Sotelo CN, Contreras SJ. Coccidioidomicosis diseminada con lesión cutánea tipo chancroide. Bol Med Hosp. Infant Mex. Vol 59, Octubre 2002. pp.645-650
8. Hurtado MJ, Cerecer CP, Esquer ZR. Diagnostico diferencial de coccidioidomicosis y tuberculosis en el niño. Enf Infec y Microbiol. 1999. Vol 19 (4) : 181-186
9. Villalba CJ, Valdespino GJL, et al. Tuberculosis. En Diez Problemas Relevantes de salud Pública en México. Fondo de Cultura Económica, México D. F. 1999.
10. Bergon A, Bonay M, et al. Cytokine patterns in tuberculosis and sarcoid granulomas, correlations with histopathologic features of the granulomatous response. J Immunol 159, 3034-3043:1997.
11. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. Pediatrics 1994: 94:1
12. Hernandez M, Sosa LR, Ramos ME. Complejo cutáneo ganglionar de la coccidioidomicosis. Bol Med Hosp Infant Mex. Vol 59. Marzo 2002.

13. González SN. Infectología Clínica Pediátrica. Séptima edición. Ed. Mc Graw Hill. Mex DF. 2003. pp 119-139.
14. Kumate. Manual de Infectología Clínica. Decimoquinta edición. Ed. Mendez editores. Mex DF. 1998. pp 167-180.
15. Tapia CR, Ruiz MC, Ferreira GE. Epidemiología de la tuberculosis en México. Editorial Interamericana México , 1995. pp 761-788.
16. Salazar LM. Detener la tuberculosis, luchar contra la pobreza. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. Vol 15 (2) Abril-junio 2002 pp62-63.
17. Ampel NM, Christian L. Flow cytometric assessment of human peripheral blood mononuclear cells in response to a coccidioidal antigen. Med Micol 38, septiembre 1999 pp 127-132.
18. Hung GY, Ampel NM et al. A major cell surface antigen of *Coccidioides immitis* which elicits both humoral and cellular immune responses. Infect and Immunol. Vol 68 (2) Febrero 2000 pp 584-593.