



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ALTERACIONES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA
EN COCCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA.
PRESENTACIÓN DE UN CASO ANATOMO-CLÍNICO.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

DAMARIZ TERESITA MONOBE BAUTISTA

TUTOR: M.C. FELIPE DE JESÚS GARCÍA LEÓN



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.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios y a la vida por permitirme estar en éste momento.

A mi madre: que cada día de mi vida está presente. Gracias por cada una de tus oraciones, sí funcionaron, por el apoyo incondicional y la confianza que siempre me has brindado. ¡Te súper quiero madre!

A mi padre: por siempre guiarme y apoyar la mayoría de mis decisiones. Gracias por la confianza que nos hemos ganado. Te quiero papá y mucho.

A Marco y Jorge mis hermanos: Gracias por que en cada momento de angustia y desesperación mía siempre me dieron un buen chiste para subir el ánimo, gracias también por apoyarme en todo este tiempo. ¡Los quiero hermanitos!

A Rubén David, pues sé que siempre ríe conmigo.

A María Teresa Hernández y David Bautista: mis abuelos que aunque no están conmigo físicamente yo sé que siempre me cuidan, abogan por mí y me aconsejan. Gracias. Los quiero, los recuerdo y los extraño.

A Enedina Arizmendi y Ansberto Monobe mis abuelos que con cada palabra y/o regaño me dejan siempre una lección de vida, gracias por su paciencia, cariño y dedicación. Gracias por ser dos ejemplos a seguir.

A Claudia, Lucero, Martha, Fausto, Edith, Pedro, mis tíos: Gracias por siempre presionarme para llegar a éste día, gracias por los consejos, contrataciones de niñera, regaños, aportaciones de conocimiento y de experiencia que me han sido muy útiles para lograr ésta meta.

A Lucero y Pepe, por estar y compartir gustos conmigo y por apoyarme en cada uno de ellos. ¡Los quiero mil!

A Gabriela Piña y Agustin Ramirez porque son los amigos que cualquiera envidiaría, gracias por formar parte de mi vida. ¡Los quiero infelices!

A Israel López, Glenda Zavaleta, Rosario Méndez, Alejandro Manrique, Lizbeth Pérez, porque con ustedes crecí y porque gracias a ustedes he llegado hasta aquí.

A Armandito, por el apoyo que siempre me has brindado, por cada momento de risas que me has provocado en medio de presiones y mal humor mío, por siempre apoyar cada una de mis decisiones y ayudarme a cumplir cada meta que me he propuesto. Gracias por estos tres años acompañándome en el día a día de mi carrera. Gracias por ser y estar. ¡Te amo!

A mi tutor y amigo MC. Felipe de Jesús García León, por la paciencia, el tiempo, el apoyo, el conocimiento y la confianza que me ha regalado en todo este tiempo de convivencia. ¡Lo quiero mucho Doc!

Al servicio de Anatomía Patológica del INER, por hacer mi estancia agradable, gracias por la confianza y el conocimiento que me han dejado. Especialmente a Dr. César Luna Rivero (joven César), Lorena Vázquez Vázquez, Dra. Aloisia Paloma Hernández Morales y a Cecilia Velasco Villavicencio, porque es un gran ejemplo de lucha y optimismo.

A los amigos de la prepa que se han preocupado por mí. Angélica Marmolejo y Alejandro Ruiz.

A la UNAM por darme conocimiento y cultura, por hacer de mí una persona crítica y por ser mi segundo hogar estos últimos años.

A: Sergio Solís, Octavio Maccetto, Dr. Alfonso Bustamante Bécame, Dra. Ybett Muzule, Dieter, Dr. Ricardo del Palacio, Edgar Bautista, Aristides Bautista, Edgar Tellez, Sergio Aguilar, Mariana la Torre, María del Carmen Villanueva Vilchis, Afranio Salazar, Edgar Labastida, Dr. Rojas, Allan Olvera, Gerardo Flores, Alejandro Felipe, Vito Estrada y un largo etcétera.

Gracias a todas las personas que no menciono, pero que en poco o mucho han modificado cada día y han influenciado en mi personalidad para bien o no.

POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU.

¡MÉXICO! ¡PUMAS! ¡UNIVERSIDAD!

ÍNDICE.

I.	INTRODUCCIÓN.....	6
II.	COCCIDIOIDOMICOSIS.....	7
III.	ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE COCCIDIOIDOMICOSIS.....	10
IV.	EPIDEMIOLOGIA DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS EN MÉXICO.....	11
V.	<i>Coccidioides immitis</i> Y <i>C. posadasii</i>	13
	A. Factores de virulencia de <i>Coccidioides</i> spp.....	13
VI.	DIAGNÓSTICO.....	17
VII.	FACTORES DE RIESGO PARA COCCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA.....	19
VIII.	PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	19
IX.	GENERALIDADES SOBRE INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA.....	20
	A. Innata.....	21
	Aspectos generales de inflamación.....	22
	• Inflamación aguda.....	23
	• Inflamación crónica.....	28
	B. Adquirida.....	30
X.	CITOCINAS.....	32
	A. Interleucinas.....	35

B. Interferon gamma (γ).....	40
XI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	43
XII. OBJETIVO.....	44
XIII. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	44
A. Resumen clínico.....	44
B. Hallazgos radiológicos.....	46
C. Hallazgos de autopsia.....	48
D. Diagnósticos finales.....	58
XIV. DISCUSIÓN.....	59
XV. CONCLUSIONES.....	60
XVI. REFERENCIAS.....	61



I. INTRODUCCIÓN.

La coccidiodomicosis también conocida como fiebre del valle de San Joaquín es una enfermedad causada por hongos de género coccidioides que incluyen dos especies, la especie californiana o *Coccidioides immitis* y la especie no californiana o *Coccidioides posadasii*. Fue descrita por primera vez en Argentina en 1892. Es una enfermedad endémica del sureste de los Estados Unidos de América, del noreste de la República Mexicana y de algunos países de América del Sur.

La infección se genera por inhalación del hongo, en pacientes sin compromiso sistémico éste contacto puede ser asintomático, subclínico o generar cuadros gripales inespecíficos de grados variables, en los casos donde evoluciona, a la tercer semana puede generar síntomas, como disnea, fiebre, tos, dolor torácico.

En menos del 1% de los pacientes con diagnóstico de coccidiodomicosis se presenta una diseminación, siendo mayormente afectados los pacientes con inmunodeficiencias, como el SIDA, en un menor porcentaje de los casos de coccidiodomicosis diseminada se da en pacientes con inmunodeficiencia no asociada a VIH y puede estar aunado a defectos en la subunidad $\beta 1$ de los receptores de IL-12 o defecto en el receptor de IFN- γ , dado que estos aumentan la actividad antimicótica de la inmunidad celular contra gran variedad de hongos, lo que trae como consecuencia una pobre o nula reacción inmunológica dando como resultado una diseminación no solo a ganglios linfáticos regionales sino también a cualquier órgano de la economía.

En éste trabajo se presenta un caso de coccidiodomicosis diseminada en un paciente con inmunodeficiencia no asociada a VIH.



II. COCCIDIOIDOMICOSIS.

La coccidioidomicosis o fiebre del Valle de San Joaquín es una de las micosis endémicas, causada por una de dos especies indiferenciables morfológicamente *Coccidioides immitis* o *C. posadasii*. La zona endémica (Fig. 1) de estos hongos está localizada en el sudoeste de Estado Unidos de América, en los estados de California, Nevada y el sudoeste de Utah, en Centro América se ha encontrado en Guatemala y Honduras, en países de América del Sur como son Argentina, Venezuela, Paraguay, Colombia y Brasil¹. En la República Mexicana se ha encontrado en los estados del noroeste como son Sonora, Baja California, Sinaloa, Tamaulipas y Nuevo León².



Figura 1. Distribución geográfica de coccidioidomicosis.²



Esta micosis es asintomática en el 60% de los casos, el otro 40% presenta síntomas de grado variable de infección pulmonar, como son fiebre, tos y dolor torácico.³ La coccidioidomicosis muy a menudo se diagnostica erróneamente como neumonía bacteriana o tuberculosis.⁴

En muchas ocasiones la coccidioidomicosis pulmonar se resuelve dejando secuelas, las cuales se pueden observar por radiografías de tórax, entre otras: un nódulo pulmonar solitario (coccidioidoma) que se encuentran generalmente en los lóbulos superiores, zonas de fibrosis irregular o bien zonas cavitadas. Cuando existe una coccidioidomicosis pulmonar crónica hay fiebre prolongada, tos y pérdida de peso, radiográficamente hay cicatrices, o cavitaciones. En algunos casos coccidioidomicosis primaria se observa en las radiografías de tórax con un cuadro retículo-nodular difuso con disnea y fiebre. Cuando se encuentra este patrón generalmente se trata de una intensa exposición ambiental o de una supresión de la inmunidad celular.³

En muchas ocasiones la Coccidioidomicosis primaria se resuelve sin secuelas, pero se pueden encontrar complicaciones que generalmente se observan por radiografías de tórax, como son: nódulos pulmonares que son los restos de una neumonía primaria, generalmente se encuentra solo uno en los lóbulos superiores, esto ocurre cuando sale el contenido del nódulo al bronquio, produciendo hemoptisis, tos persistente y dolor pleurítico.^{5, 6} Cuando la cavidad se rompe y el contenido se vacía en el espacio pleural produce un pnoneumotórax, teniendo síntomas como disnea aguda, en la radiografía de tórax se puede observar colapso pulmonar. Cuando existe una Coccidioidomicosis pulmonar crónica hay fiebre prolongada, tos y pérdida de peso, radiográficamente hay cicatrices, fibrosis pulmonar o cavitaciones. En algunos casos Coccidioidomicosis primaria se observa en las radiografías de tórax con un cuadro retículo-nodular difuso con disnea y fiebre. Cuando se

encuentra este patrón generalmente se trata de una intensa exposición ambiental o de una supresión de la inmunidad celular.^{7, 8}

En raras ocasiones se han descrito manifestaciones de diseminación a huesos de cabeza (Fig. 2) y cuello, en el cuello se puede encontrar un aumento de volumen de los ganglios linfáticos regionales, en raros casos se han reportado afectaciones en lengua, absesos retrofaríngeos y afectación en glándula tiroides, pueden existir manifestaciones otológicas incluyen úlceras y erupciones nodulares en el oído externo y en la piel periauricular, en oído medio las infecciones pueden resultar en mastoditis, parálisis del nervio facial y abscesos subperióxicos del hueso temporal. La osteomielitis de huesos faciales también se ha reportado en maxila, frontal parietal y mandíbula, también se han reportado granulomas de la conjuntiva⁹. En cavidad bucal se ha reportado en la literatura un solo caso de coccidioidomicosis en lengua (Fig. 3).¹⁰

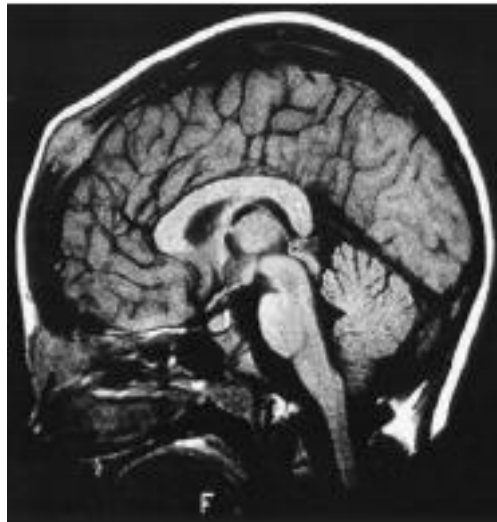
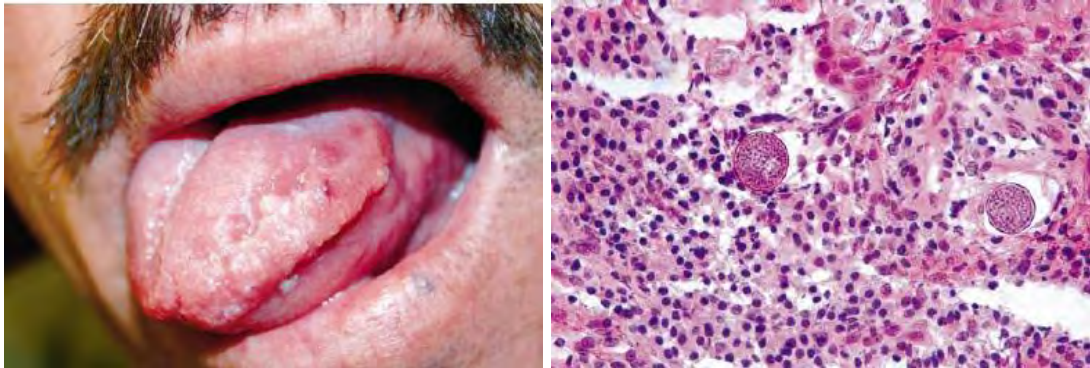


Figura 2. Resonancia magnética en plano sagital mostrando dos masas isodensas en el hueso frontal y en nasion.⁹



III. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS.

El primer caso reportado de coccidioidomycosis se encuentra en Argentina en el año de 1892. Se trataba de un soldado de caballería de 36 años de edad, el paciente Ezcurra vivió en la zona de la Pampa. Su enfermedad había comenzado tres años atrás con una lesión cutánea en la mejilla derecha y la infección progresó lentamente. El Dr. Roberto Wernicke en un Hospital Militar de Buenos Aires encontró un granuloma epitelioides con zonas de necrosis caseosa, ausencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes y presencia de parásitos esféricos, de aspecto quístico con endosporos, a los que denominó psorospermias.¹¹

En Estados Unidos de América el Dr. Emmett Rixford Dr. T.C. Gilchrist en 1886 estudiaron el caso de Yoas Furtado-Silveira, un inmigrante que vivía en el Valle de San Joaquín, que presentaba lesión nodular en el cuello y concluyeron que se trataba de un protozoario. Poco tiempo después en otro paciente inmigrante de Azores radicado en el Valle de San Joaquín se le



realizó una biopsia cutánea y los mismos doctores la estudiaron y encontraron las mismas características que en el caso anterior y atribuyeron la enfermedad a un protozooario, vecino de los coccidios y lo llamaron *C. immitis* que significa parecido al coccidio y no leve, debido a la virulencia de este hongo. ¹¹

En México el primer caso documentado fue estudiado por Madrid en 1946, él realizó una encuesta en el hospital de Hermosillo con pruebas cutáneas con coccidioidina teniendo como resultado un 14% de positividad en las 248 pruebas realizadas. Gonzales Ochoa y García realizaron el primer estudio epidemiológico en los estados de Sonora Y Baja California y encontraron pruebas de coccidioidina positiva y encontraron una relación entre las zonas endémicas de coccidioidomicosis. Gonzales Ochoa realizó un estudio donde incluyó más de 53 comunidades de toda la República Mexicana y realizó más de un millón de intradermorreacciones con coccidioidina y se reconocieron tres zonas endémicas: 1) zona norte en la frontera con EUA que presentó un gradiente descendente de positividad de Oeste a ese, 50% en Sonora y Baja california a 5 o 10 % en el sur de Tamaulipas, 2) zona del litoral de pacífico hasta el estado de Michoacán y Guerrero con 10 a 30% de positividad y 3) zona central, separada de la región norte por la Sierra Madre Oriental.¹¹

IV. EPIDEMIOLOGÍA DE COCCIDIOIDOMICOSIS EN MÉXICO.

Según el Dr. Raúl C. Baptista Rosas y Meritell Riquelme, se estiman actualmente más 1500 casos anuales de coccidioidomicosis primaria y 15 casos de enfermedad diseminada, en años posteriores a 1994, pues desde el



año 1995 no se encuentran registros de la incidencia de la coccidioidomicosis en México.¹

En el departamento de anatomía patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se revisaron 16,679 reportes de biopsias entre los años 2002 a 2011, de los cuales 5,170 (31%) correspondieron a procesos infecciosos, de éstos 119 (2.31%) con diagnóstico de micosis, únicamente se diagnosticaron como coccidioidomicosis 25 de éstos últimos casos (21%) de los cuales 18 pacientes (72%) correspondieron al sexo masculino y 7 (28%) al sexo femenino (Fig. 4), con una media de edad de 31 años, 16 de estos pacientes fueron dados de alta por mejoría total, 2 VIH positivo dados de alta con mejoría parcial, 2 defunciones (1 asociada a VIH y otra con trastorno de inmunodeficiencia no asociada a VIH {el caso que aquí se presenta}) y 5 pacientes solicitaron alta voluntaria por lo que se desconoce su evolución.¹²

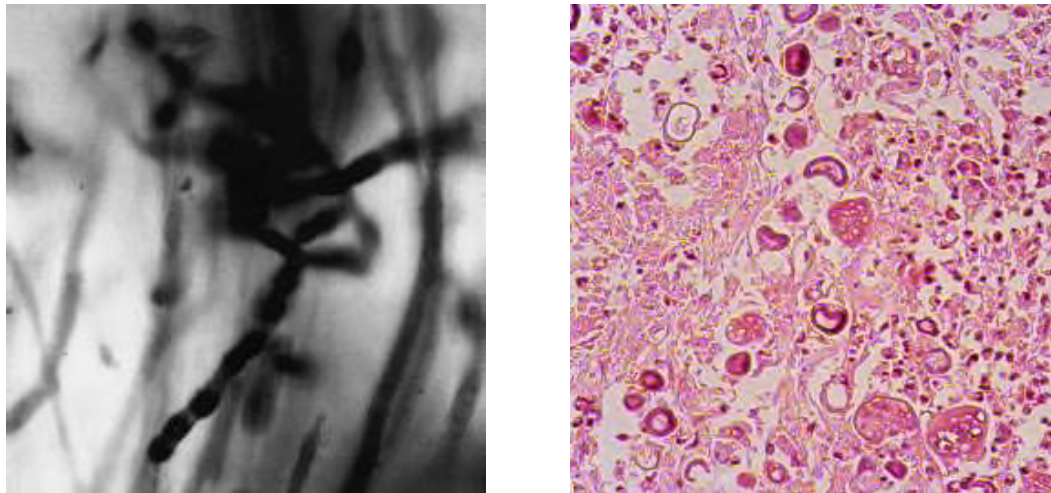
Gráfica comparativa de mujeres y hombres con diagnóstico de coccidioidomicosis en el INER.



Figura 4. Gráfica comparativa de mujeres y hombres con diagnóstico de coccidioidomicosis en el INER (2001-2011).¹²

V. *Coccidioides immitis* Y *C. posadasii*.

La tierra que alberga *Coccidioides immitis* y/o *posadasii* es tierra desértica sin cultivar, se vincula también a excavaciones arqueológicas, a la sequía después de periodos de lluvia y al aumento de la población en las ciudades.³ *Coccidioides spp* es un hongo dimórfico que en el medio ambiente, se encuentra en una forma micelial formando artroconidios (Fig. 5A) que son tan pequeños que al aspirarlos evaden las defensas mecánicas iniciales de las mucosas y llegan a los alveolos pulmonares y al infectar el tejido los artroconidios se agrandan formando esférulas (Fig 5B).⁸



A

B

Figura 5. A) Artroconidias de *Coccidioides immitis*⁹ B) esférulas de *Coccidioides immitis* (Fuente: directa. Cortesía del M.C Felipe de Jesús García León.)

A) Factores de virulencia de *Coccidioides spp*.

Existen cuatro factores de virulencia en la *Coccidioides spp* son:



- **Resistencia de las conidias infecciosas frente la destrucción fagocítica.** En la fase sapróbica de *C. immitis* (y *C. posadasii*) se compone de hifas filamentosas tabicadas que en su madurez se fragmentan en artroconidias cilíndricas separadas entre sí por células de separación vacías. Las artroconidias son hidrofóbicas y originan partículas transportadas por el aire con gran facilidad. Su tamaño es lo suficientemente pequeño para pasar a una porción profunda de las vías respiratorias, con frecuencia hasta los alveolos. La pared externa de la conidia está formada 50% por proteínas, entre las que aparecen polipéptidos ricos en cisteína llamados hidrofobinas debido a sus claras propiedades hidropáticas. Los otros componentes de la pared celular son lípidos, carbohidratos y un pigmento no identificado. Se cree que ésta capa externa hidrofóbica posee propiedades anifagocíticas.⁸
- **La ineficaz respuesta inmunitaria de los linfocitos TH2.** Los pacientes afectados por *Coccidioides* producen anticuerpos frente a una glicoproteína predominante de la pared externa de las esférulas. Esta proteína estimula ambos brazos de la ruta inmunitaria de los linfocitos T, TH1 y TH2. Se ha establecido que la activación de la respuesta TH1 se asocia a la resolución espontánea de la infección coccidioidal.⁸
- **Producción ureasa.** El nicho ecológico que ocupa la forma saprófita de *C. immitis* se encuentra en el suelo desértico alcalino. Se ha observado que las dos fases, saprófita y parásita, del microorganismo generan amoníaco e iones amonio en desarrollo in vitro, lo que produce una alcalinización del medio de cultivo. Las endosporas de *C.*



immitis liberan una cantidad notablemente mayor de amoniaco e iones amonio que las esférulas cuando se desarrollan en condiciones ácidas (pH5). La capacidad de *C. immitis* para generar un microambiente alcalino y responder a la acidificación mediante un aumento de la cantidad de amoniaco iones amonio liberada por las células parásitas podrían intervenir en la patogenia del hongo, no se conoce claramente la producción de amoniaco ni el mecanismo mediante el cual la alcalinidad de la superficie celular afecta a la función fagocítica, se ha propuesto que la fuente principal de amoniaco producida por *C. immitis* sería la actividad ureasa. La ureasa es una metaloenzima que se localiza en la fracción citoplásmica de las células microbianas y cataliza la hidrólisis de urea para producir amoniaco y carbamato. El carbamato se hidrofilia posteriormente y genera otra molécula de amoniaco. La cantidad máxima de ureasa detectada en *C. immitis* corresponde a la fase de esférula endosporuladora, lo que concuerda con el estado de desarrollo en el que se han determinado unas concentraciones más elevadas de amoniaco e iones amonio en conjunto.⁸

- **Proteinasas extracelulares.** Los patógenos micóticos producen diversas proteinasas ácidas, neutras y alcalinas que presentan actividad a lo largo de un extenso abanico de pHs y se caracterizan por su amplia especificidad de sustrato. Se ha propuesto que ciertas encimas extracelulares secretadas por los hongos podrían desempeñar algunas funciones clave en la proliferación invasiva que conlleva, al final la muerte del organismo infectado. Las proteinasas secretadas pueden facilitar el acceso a la piel y las barreras mucosas, la neutralización parcial de las defensas activas del organismo anfitrión, la transmigración de las capas endoteliales y la ulterior



diseminación hematológica para establecer la infección en distintas localizaciones anatómicas. Tanto la forma sapróbica como la fase parasitaria del hongo expresa varias proteínas durante la proliferación celular. La célula conidial produce una proteinasa extracelular de 36 kDa que degrada colágeno, elastina y hemoglobinas, así como IgG e IgA, a todas ellas de origen humano. La degradación de inmunoglobulinas secretadas por parte de los patógenos fúngicos oportunistas se ha relacionado con su capacidad de colonización e invasión de la mucosa del organismo anfitrión. Se cree que *C. immitis* secreta una proteinasa de 66 kDa que digiere proteínas estructurales del tejido pulmonar durante la evolución de la enfermedad. Todos los pacientes con coccidioidomicosis producen anticuerpos frente a esta enzima, la cual podría desempeñar una señalada función en la colonización e invasión de los tejidos del organismo anfitrión por las esférulas y las endosporas de esta especie.⁸

- **Mimetismo molecular.** Se ha aislado una proteína de unión a estrógenos que a partir de la fracción citosólica de *C. immitis*. Se ha determinado que las concentraciones fisiológicas de progesterona y 17-beta-estradiol estimulan la tasa de proliferación y la liberación de endosporas de este hongo. Estos datos concuerdan con el reconocimiento del embarazo, en especial a lo largo de tercer trimestre como un alto factor de riesgo de coccidioidomicosis diseminada.⁸



VI. DIAGNÓSTICO.

La coccidioidina o esferulina es una reacción dérmica y resulta positiva entre los dos días a tres semanas luego del inicio de la sintomatología y puede persistir años; en presencia de síntomas, una reacción positiva indica buen pronóstico, y una negativa, mal pronóstico, o sea, una adecuada inmunidad celular y anergia, respectivamente, actualmente este método diagnóstico ha caído en desuso.^{4, 13}

El diagnóstico certero se obtiene al realizar una prueba de precipitación en tubo detectan antígenos termoestables específicos IgM, aparecen durante la primera semana de síntomas y sólo persisten semanas, se negativizan hacia el cuarto a sexto mes, son muy específicas e indican enfermedad reciente. Los anticuerpos fijadores de complemento detectan IgG específicas usando una fracción termolábil, son más tardíos, se detectan tres meses después del inicio de los síntomas y desaparecen en seis a ocho meses; se encuentran en 90% de los pacientes sintomáticos y en 10% de quienes no tienen síntomas, pueden persistir a títulos bajos durante años. La fijación del complemento guarda proporción directa con la cantidad de parásitos, los títulos altos y el incremento rápido indican mal pronóstico pues se relacionan con diseminación, enfermedad grave o muerte inminente.^{2, 3, 4, 13}

Un cultivo de esputo, sangre, médula ósea o tejido, en el cual se observan esférulas de 10 a 80 micras con pared doble y refráctil, y endosporas de 2 a 5 micras¹³, también se encontrarán micelios con artroconidias tuberculadas y pequeñas artroconidias ovaladas a 25 °C y a 37 °C se encontrarán pequeñas levaduras de gemación.⁸



En el estudio histopatológico (Fig. 6) en los pulmones hay reacción granulomatosa alrededor de la esférula, formada por histiocitos y células gigantes, linfocitos células plasmáticas, monocitos, células epitelioides y en estadios más avanzados fibrosis, caseificación y calcificación. En los coccidioidomas, se observan nódulos con una pared fibrosa y centro necrótico, pueden encontrarse esférulas e incluso filamentos. En lesiones pulmonares localizadas, se señalan granulomas con linfocitos T cooperadores en la parte central del granuloma o supresores en la periferia. Las lesiones en otros órganos también son granulomatosas y en piel se acompañan, además, de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, a menudo, se observa proliferación vascular con eosinofilia.^{8, 13}

Los diagnósticos diferenciales que se deben tomar en cuenta si hay síntomas respiratorios con tuberculosis, neumonías bacterianas, bronquitis, resfriado común, paracoccidioidomicosis e histoplasmosis; el coccidioidoma con alguna neoplasia. En piel y huesos, con tuberculosis o micobacteriosis, esporotricosis, micetoma, blastomicosis, tularemia, sífilis, osteomielitis epitelomas. Las esférulas de Coccidioides deben diferenciarse de Cryptococcus, Candida y Blastomyces; no debe confundirse con los esporangios que se observan in vitro en los mucorales.^{13, 14}

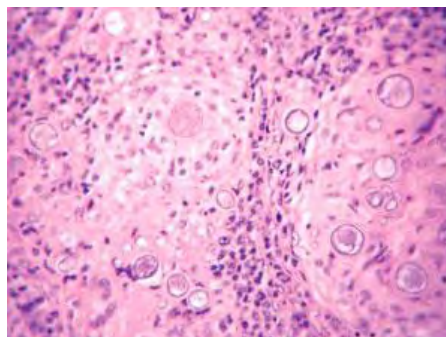


Figura 6: Corte histológico de ganglio linfático que muestra granulomas con presencia de esférulas (HE 400x).¹⁴



VII. FACTORES DE RIESGO PARA COCCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA.

Sabiendo que solo en el 1% de los casos se presenta una coccidioidomycosis diseminada, hay ciertos factores predisponentes en los pacientes para que esto se presente, mujeres embarazadas en el segundo o tercer trimestre, pacientes con procesos neoplásicos, pacientes que fueron o serán trasplantados y que han sido tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral α , pacientes con SIDA y en hombres con antepasados afroestadounidenses o filipinos.^{8, 14, 15, 16}

En México se ha encontrado con mayor frecuencia en campesinos y trabajadores que emigran temporalmente a áreas endémicas, así como arqueólogos, antropólogos y trabajadores de la construcción.¹⁴

VIII. PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.

El tratamiento para esta micosis en pacientes con la forma focal primaria no es necesario y su pronóstico es bueno, en pacientes con inmunodeficiencias, signos y síntomas prolongados por más de dos meses, sudoración nocturna por más de tres semanas y pérdida del 10% de peso su pronóstico es reservado, los pacientes con coccidioidomycosis diseminada tienen un pronóstico malo.¹³

Generalmente se utilizan dos tipos de antimicóticos (Fig. 7):

- Anfotericina B que tiene un espectro amplio y que actúa por medio de dos mecanismos, uniéndose al ergosterol y el daño a nivel de

membrana que se produce por las reacciones oxidativas debido a la oxidación del fármaco ¹⁰. Debido al amplio espectro y a la capacidad que tiene de distribuirse a diversos tejidos y órganos es el antimicótico de elección en casos graves de diseminación y para administración intrarraquídea o intraventricular en pacientes con meningitis coccidioidea. ^{8,14,17,18,19}

- Triazólicos como el fluconazol y el itraconazol, se ha demostrado que el último es más eficaz contra el ataque de médula ósea y articulaciones. El fluconazol penetra en el líquido cefalorraquídeo y es el antimicótico de primera elección en meningitis. ^{8,14,17,20}

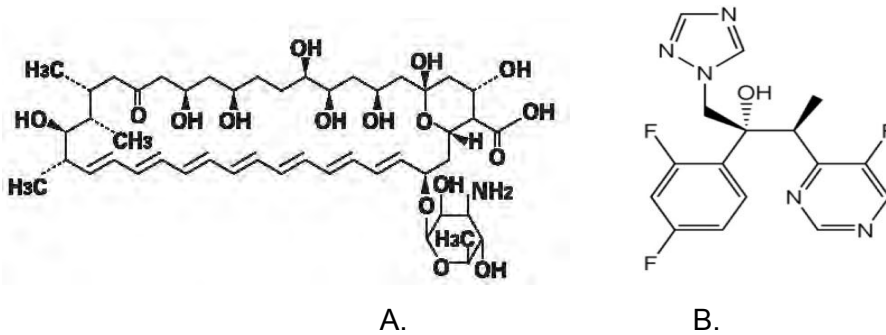


Figura 7. Estructura química de la anfotericina B (A) y del Fluconazol (B) ⁸.

IX. GENERALIDADES SOBRE INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA.

El término inmunidad viene de la palabra latina *immunitas*, que se refería a la protección ofrecida a los senadores romanos como defensa frente a cualquier acción judicial durante su cargo. Históricamente inmunidad significaba protección contra la enfermedad y concretamente contra una enfermedad infecciosa. Las células y moléculas tanto de inmunidad natural



como adquirida (ver más adelante) forman el sistema inmunitario y al reaccionar conjunta y coordinadamente frente a la entrada de microorganismos, cuerpos extraños o daño celular constituyen la respuesta inmunitaria.^{21, 22}

A) Innata.

También llamada inmunidad natural, se encuentra presente desde el nacimiento y está constituida prácticamente por todas las células de nuestro organismo y clásicamente por la piel, epitelios de aparato respiratorio, digestivo y urinario así como por proteínas secretadas por los mismos y proteínas plasmáticas (Tabla 1). Constituye la primera línea de defensa frente a microorganismos y/o lesión celular y responde básicamente de la misma manera cada vez que se repite una infección y/o lesión celular. Otra de las funciones básicas de este tipo de inmunidad es que al reconocer directamente a los patógenos a los cuales procesa y presenta como epítopes o determinantes antigénicos a las células de la inmunidad adquirida (Linfocitos T, ver más adelante).^{21, 22}



Tabla 1. Proteínas plasmáticas de reconocimiento de patrones moleculares de patógenos. ²²

MOLÉCULAS SOLUBLES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES MOLECULARES DE PATÓGENOS	LOCALIZACIÓN	EJEMPLOS	LIGANDOS DE LOS PATRONES MOLECULARES ASOCADOS A PATÓGENOS
PENTRAXINAS	PLASMA	PROTEÍNA C-REACTIVA	FOSFORILCOLINA MICROBIANA, FOSFATIDILETANOLAMINA
COLECTINAS	PLASMA ALVEOLOS	PROTEÍNAS SULFACTANTES SP-A Y SP-D MANNOSE- BINDNG LECTIN	CARBOHIDRATOS CON MANOSA Y FRUCTOSA. DIFERENES ESTRUCTURAS MICROBIANAS
FICOLINAS	PLASMA	FICOLINA	N-ACETILGLUCOSAMINA Y ÁCIDO LIPOTEICOICO, COMPONENTES DE LA MEMBRANA CELULAR DE BACTERIAS GRAMM POSITIVAS
COMPLEMENTO	PLASMA	C3	SUPERFICIES MICROBIANAS
ANTICUERPOS NATURALES	PLASMA	IgM	FOSFORILCOLINA DE MEMBRANAS CELULARES Y MEMBRANAS APOPTÓTICAS

Aspectos generales de inflamación.

La inflamación es una reacción compleja de nuestro organismo ante agentes lesivos (infecciosos y/o de lesión celular), fundamentalmente protectora, que implica respuestas vasculares, activación de varios tipos celulares y proteínas plasmáticas con efectos locales y/o sistémicos de grados variables así como activación o no de células del sistema inmune adquirido. Puede ser provocada por infecciones



microbianas, agentes físicos y/o químicos, tejidos con grados variables de lesión celular o por reacciones de autoinmunes. La finalidad de la inflamación es contener y aislar la lesión y en su caso destruir los microorganismos invasores, inactivar sus toxinas y/o degradar a las células lesionadas e iniciar los mecanismos de reparación. Aunque inicialmente es una respuesta protectora, en ocasiones, la inflamación también puede ser nociva, por ejemplo puede producir diversos grados de fibrosis que en algunos casos ocasionan alteraciones funcionales significativas (cicatrices post-quemadura y fibrosis pulmonar, por mencionar algunos) y en otros casos puede conducir al llamado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que en ocasiones podría provocar la muerte.²³

Inflamación aguda.

La inflamación aguda inicia con alteraciones en el calibre vascular que conducen a un aumento del flujo sanguíneo ocasionando hiperemia y rubor en la región afectada, posteriormente aumento de la permeabilidad de la microcirculación permite la salida de plasma y sus proteínas, marginación, pavimentación, rodamiento, adhesión y transmigración de leucocitos hacia el sitio de lesión, estos acontecimientos explican el dolor, la tumefacción y los grados variables de pérdida de la función.²³

El aumento de la permeabilidad vascular puede inducirse por varias vías, las principales son:

- La formación de hiatos endoteliales intercelulares en las vénulas es el mecanismo más frecuente de aumento de permeabilidad vascular y se induce por la contracción de las células endoteliales al liberarse histamina, bradiginina, leucotrienos y otros mediadores químicos. Es



una respuesta inmediata, transitoria y reversible (15 -30 min). Las citocinas como la IL-1 y el TNF pueden provocar el mismo efecto pero tardío (4-6 hrs) y prolongado (24 o más hrs). Esto solo afecta a vénulas pequeñas (no capilares ni arteriolas).²³

- La lesión endotelial directa es otra vía y se da por una lesión necrosante intensa como por ejemplo en las quemaduras produciendo necrosis y desprendimiento de las células endoteliales que afecta a las vénulas, capilares y arteriolas. Los neutrófilos reclutados pueden contribuir a la lesión por la liberación de formas de oxígeno reactivo y de enzimas proteolíticas. El daño suele provocar una fuga endotelial inmediata y sostenida.²³
- La extravasación prolongada retardada comienza después de un periodo de dos a 12 horas y puede durar varios días; las vénulas y los capilares resultan afectados. Entre las causas figuran la lesión térmica leve a moderada y la radiación X o ultravioleta. En esta vía se ve implicada la lesión endotelial directa quizás por apoptosis o los efectos secundarios por citocinas.²³

Una función crítica de la inflamación es la liberación de leucocitos en los sitios de lesión. La secuencia de fenómenos se denomina extravasación y se divide en tres etapas:

- Marginación, rodadura y adhesión de los leucocitos al endotelio.
- Transmigración a través del endotelio.
- Migración a los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.²³

La adhesión y transmigración se produce por interacciones entre las moléculas complementarias de adhesión de los leucocitos y del endotelio. Las selectinas E, P y L que están en las células endoteliales se unen por



dominios de lectina (fijadores de azúcares) a oligosacáridos de las glucoproteínas de la superficie celular de los leucocitos. Las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas en las células endoteliales incluyen las inmunoglobulinas como ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) y VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1) que se unen a integrinas de los leucocitos. Las integrinas principales que se unen a ICAM-1 son las denominadas LFA-1 y Mac-1 y la integrina principal que se une a VCAM-1 es la VLA4.²³

La activación endotelial por parte de los mediadores presentes en los sitios inflamados aumentan la expresión de la selectina E y P. Debido a la mayor permeabilidad vascular y la estasis sanguínea, los leucocitos salen del flujo laminar y ruedan a lo largo de la pared vascular. Los leucocitos se activan por quimiocinas como la IL-1 y TNF u otros agentes para aumentar la afinidad de las integrinas, volviéndose firmemente unidas sobre el endotelio con las ICAM-1 y VCAM-1. La diapédesis está mediada por interacciones homotípicas (entre iguales) entre PECAM-1 (molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria o CD31) sobre los leucocitos y las células endoteliales.²³

La quimiotaxis es la migración de los leucocitos al sitio de lesión. Los estímulos quimotácticos pueden ser productos bacterianos exógenos y mediadores endógenos. Estos estímulos hacen que el leucocito viaje hacia el sitio de lesión emitiendo pseudópodos que se unen a la matriz extracelular pudiendo tirar de la célula hacia delante.²³



El infiltrado leucocitario varía dependiendo del tiempo de evolución se la inflamación aguda, al inicio (6 a 24 hrs) predominan los neutrófilos y posteriormente (24 a 48 hrs) el infiltrado inflamatorio es mixto debido a la infiltración paulatina de monocitos que posteriormente se convertirán en macrófagos. Esto es porque los neutrófilos son más que los monocitos en sangre, responden más rápidamente a las quimiocinas y se unen más fácilmente a la superficie endotelial en el inicio del proceso inflamatorio. Al mismo tiempo que inicia el proceso inflamatorio inician los procesos de control y terminación de la respuesta inflamatoria tales como la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, la respuesta de los macrófagos tipo II y de los metabolitos de fosfolípidos derivados de la membrana celular (resolvinas y protectinas).²³

La inflamación aguda puede evolucionar hacia una resolución total, cicatrización o fibrosis (Fig. 8 A) o progresar hacia una inflamación crónica (Fig. 8 B), en caso de que la inflamación evolucione hacia un proceso de reparación puede realizarlo básicamente de tres maneras, regeneración, crecimiento compensador o cicatrización o fibrosis (Fig. 9).²³

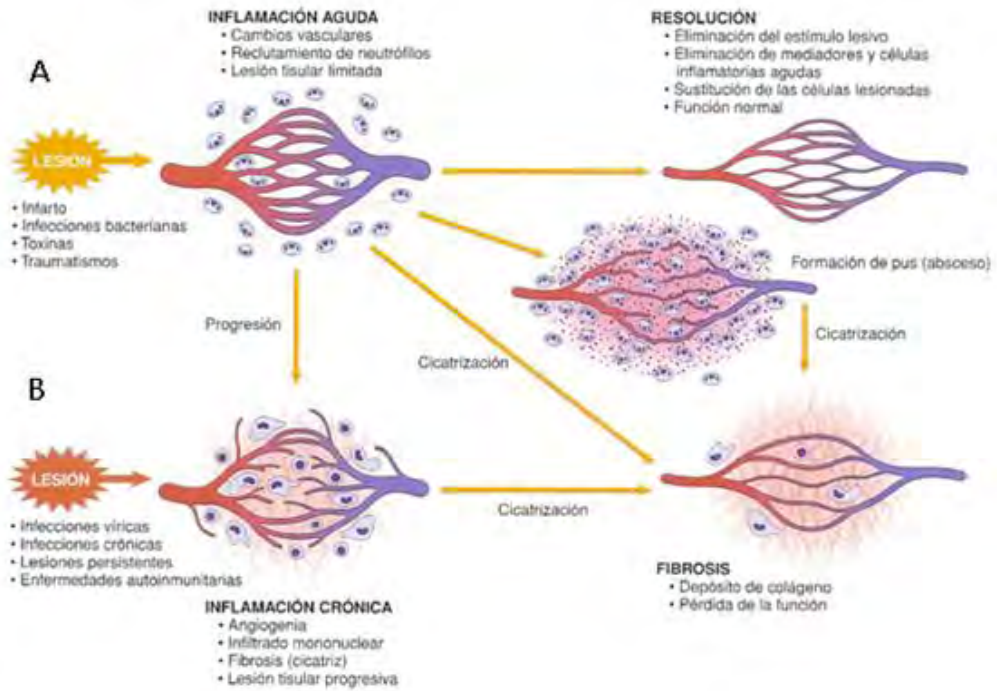


Figura 8. Evolución de la inflamación aguda: resolución, curación por fibrosis o inflamación crónica.²³

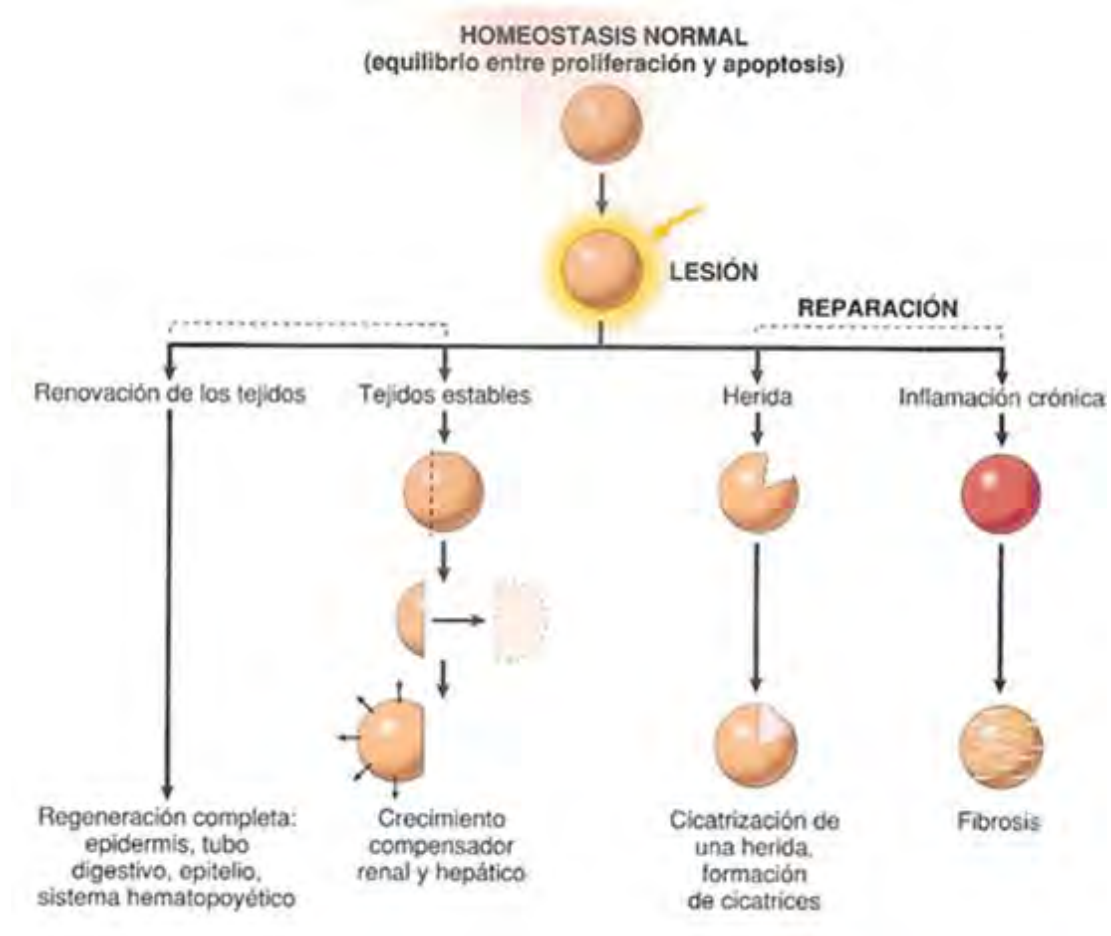


Figura. 9. Respuestas de curación tras una lesión. ²³

Inflamación crónica.

Es un proceso prolongado (semanas, meses o años) en el que la inflamación activa, la destrucción tisular y los intentos de reparación, suceden de manera simultánea y en grados variables.

La inflamación crónica puede producirse por:

- Infecciones persistentes por microbios difíciles de erradicar como micobacterias, *Treponema pallidum* y ciertos virus y hongos, todos los



cuales tienden a establecer infecciones persistentes y desencadenar una respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T denominada hipersensibilidad retardada. En la mayoría de las infecciones víricas desencadenan reacciones inflamatorias crónicas dominadas por linfocitos y macrófagos.²³

- Enfermedades inflamatorias de mediación inmunitaria (por hipersensibilidad). Las enfermedades causadas por una activación excesiva e inapropiada del sistema inmunitario se reconocen cada vez más como importantes problemas de salud. Bajo ciertas condiciones se desarrollan reacciones inmunitarias frente a los tejidos del propio individuo, lo que lleva a las enfermedades autoinmunitarias. En estas enfermedades, los autoantígenos provocan una reacción inmunitaria que se autoperpetúa y que da lugar a daño tisular e inflamación crónica.²³

La inflamación secundaria a autoinmunidad desempeña una función importante en varias enfermedades crónicas comunes y debilitantes, como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. Las respuestas inmunitarias frente a las sustancias ambientales comunes son la causa de las enfermedades alérgicas, como el asma bronquial. Las enfermedades de mediación inmunitaria pueden mostrar patrones morfológicos mixtos de inflamación aguda y crónica porque se caracterizan por brotes repetidos de inflamación. Dado que no se pueden eliminar los antígenos desencadenantes, estos trastornos tienden a ser crónicos e intratables.²³

- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos. Como los materiales exógenos no degradables, tales como el sílice (silicosis



pulmonar) y concentraciones elevadas de lípidos en plasma (aterosclerosis).²³

A diferencia de la inflamación aguda, ésta se caracteriza por la infiltración de células mononucleares como los macrófagos, linfocitos y células plasmáticas; por destrucción tisular inducida por lesión persistente y células inflamatorias; y por intentos de reparación mediante sustitución por tejido conjuntivo, conseguido por la proliferación vascular (angiogénesis) y fibrosis.²³

B) Adquirida.

La inmunidad adquirida se caracteriza por su alta especificidad frente a diversas moléculas y la propiedad de recordar las exposiciones repetidas al mismo microbio para responder con mayor energía. El sistema inmunitario adaptativo tiene la capacidad de reconocer una gran cantidad de sustancias microbianas y no microbianas y de reaccionar frente a ellas. Además tiene la capacidad de distinguir entre moléculas muy afines entre sí. Sin embargo no puede reconocer al antígeno directamente cuando se expone por primera vez al mismo por lo que requiere la cooperación de las células presentadoras de antígenos de la inmunidad innata.²²

Los principales componentes de la inmunidad adquirida son los linfocitos y sus secreciones, los anticuerpos.²²

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adquiridas, la inmunidad humoral y la inmunidad celular. La inmunidad humoral consta de anticuerpos presentes en sangre, éstos reconocen los antígenos microbianos, reconocen a una gran variedad de microorganismos y los neutralizan por diversos mecanismos efectores (activación de radicales libres del oxígeno, activación del sistema de complemento y opsonización). La inmunidad celular está a



cargo de los linfocitos T y B. La defensa contra los microbios intracelulares que sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y de otras células del huésped corresponde a la inmunidad celular que genera destrucción de los microorganismos residentes en los fagocitos o la desaparición de las células infectadas para eliminar la infección.^{22, 24}

Las características principales de las respuestas inmunitarias adquiridas son:
Las características principales del sistema inmunitario adquirido son:

- Dado que los linfocitos T no pueden reconocer directamente al antígeno, requieren que estos sean procesados por las células presentadoras de antígeno (CPA) y expresados como epítopes en los complejos mayores de histocompatibilidad tipo II (CMHII). Por su parte los linfocitos B pueden reconocer directamente al antígeno a través de sus proteínas de superficie (IgD e IgM) y en el caso de los linfocitos B T dependientes ser estimulados para la secreción de anticuerpos específicos.²²
- Especificidad y diversidad. Las respuestas inmunitarias son específicas frente distintos antígenos. Se calcula que el sistema inmunitario de cada individuo es capaz de distinguir entre 10^7 y 10^9 determinantes antigénicos diferentes, a ésta propiedad se le llama diversidad.²²
- Memoria. La exposición el sistema inmunitario a un antígeno extraño favorece su capacidad para responder de nuevo a ese mismo antígeno. Ésta capacidad se debe a que cada exposición repetida a un antígeno amplía el clon de linfocitos específicos dirigidos contra él.²²
- Expansión clonal. Es el aumento de la cantidad de células que expresan receptores idénticos frente al mismo antígeno y por tanto pertenecen a un clon.²²



- Discrimina entre lo propio y lo ajeno.²²

Para combatir a los microorganismos el sistema inmunitario adquirido tiene tres estrategias principales. Anticuerpos secretados se unen a los microorganismos extracelulares, bloquean su capacidad para infectar las células del huésped y favorecen su ingestión por los fagocitos y su destrucción posterior. Los fagocitos ingieren los microbios y los destruyen, y los linfocitos T cooperadores incrementan sus capacidades microbicidas. Los linfocitos T citotóxicos destruyen las células infectadas por los microbios que expresan epítopes en sus complejos mayores de histocompatibilidad tipo I (MHCI).²²

X. CITOCINAS.

Las citocinas forman un grupo diverso de péptidos y glucoproteínas de señalización, con un peso molecular que varía entre 30 kDa. Tienen interacciones críticas entre las células del sistema inmune natural y adquirido. Cada citocina es secretada por tipos celulares específicos en respuesta a diferentes estímulos y también cada citocina produce efectos característicos sobre el crecimiento, movilidad, diferenciación o la función de las células blanco. responden a varias de ellas.²¹

Cumplen muchas funciones pero en general refuerzan tanto los procesos de hematopoyesis como los de inmunidad innata y adquirida. Las principales células productoras de citocinas son los linfocitos T y por medio de ellas, éstos ejercen importante influencia en el funcionamiento de las demás células del sistema inmune. TNF α , IL-1, IL-12, IFNs participan en la inmunidad innata. IL-2, 4, 5 y el IFN γ son los principales en la inmunidad adquirida.²¹



El acoplamiento de una citocina a su receptor, desencadena una serie de eventos bioquímicos de fosforilación de proteínas en el interior de las células, se traducen en: modificaciones del citoesqueleto; mensajes al núcleo para inducir la expresión de otras citocinas; inducción de receptores específicos de muerte que conducen a la célula a muerte por apoptosis.²¹

En resumen unas citocinas estimulan el contacto intercelular, algunas el crecimiento y diferenciación de células del sistema inmune, otras inducen su parálisis o su muerte por apoptosis, varias colaboran en la quimiotaxis, activan la fagocitosis y facilitan la adherencia de células a la matriz extracelular.²¹

Muchas citocinas tienen funciones diferentes, pleiotropia, por ejemplo el TGF β induce en los condrocitos la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y en los fibroblastos la de colágeno.²¹

Otras citocinas tienen el mismo efecto, o sea redundancia. Como las IL-1, IL-6 y el TNF α inducen en el hígado la producción de las proteínas de la fase aguda de la inflamación. Las IL-2, 4 y 5 estimulan la proliferación de los linfocitos B.²¹

En algunas otras citocinas existe sinergismo como en IL-4 e IL-13 que actúan sobre los plasmocitos induciendo el cambio de IgM a IgE. Otras al contrario son antagónicas la IL-4 inhibe la síntesis de IFN γ y viceversa.²¹

Las citocinas en su función como reguladoras de las respuestas fisiológicas y fisiopatológicas, su efecto puede ser por acción autócrina, parácrina o endócrina.²¹

Todos los receptores de las citocinas están formados por una o más proteínas transmembranales cuyas porciones extracelulares son responsables de la unión de las citocinas y cuyas porciones citoplásmicas son responsables del



inicio de las vías de transducción de señales intracelulares. Existen diferentes grupos de receptores de citocinas, la clasificación más utilizada se basa en homologías estructurales de los dominios extracelulares de unión a las citocinas y en los mecanismos compartidos de transducción de señales intracelulares.²²

- Receptores de citocinas de tipo I, también llamados de hematopoyetina, contienen una o más copias de un dominio con dos pares conservados de cisteínas y una secuencia de membrana proximal de triptófano-serinaX-triptófano-serina (WSXWS), donde X es cualquier aminoácido. Estos receptores se unen típicamente a citocinas que se pliegan en cuatro cadenas helicoidales α denominadas citocinas de tipo I, la especificidad por las citocinas individuales viene determinada por los aminoácidos que varían de un receptor a otro. Estos receptores están formados por cadenas de unión al ligando específicas y una o más cadenas de transducción de señales, que con frecuencia son compartidas por los receptores de diferentes citocinas. Todos los receptores de citocinas de tipo I activan vías de transducción de señales Jak-STAT.²²
- Receptores de citocinas de tipo II son similares al tipo I, pues tienen dos dominios extracelulares con cisteínas conservadas, pero éstos receptores no contienen la secuencia WSXWS. Estos receptores están constituidos por una cadena polipeptídica de unión al ligando y una cadena transductora de señales. Todos los receptores de citocinas de tipo II pertenecen a las vías de transducción de señales Jak-STAT.²²
- Receptores de la familia de la IL-1 comparten una secuencia citosólica conservada, denominada dominio del receptor de tipo *toll* de IL-1



(TIR), y activan vías de transducción de señales similares que inducen nueva transcripción génica.²²

- Receptores de TNF son parte de una extensa familia de proteínas con dominios extracelulares triméricos con cisteína conservados y mecanismos de transducción de señales intracelulares compartidos que inducen la apoptosis o estimulan la expresión génica.²²
- Receptores con siete hélices- α transmembrana, también conocida como serpentina, porque sus dominios transmembranarios parecen “serpentear” hacia un lado y otro de la membrana y receptores acoplados a la proteína g, porque sus vías de transducción de señales activan proteínas de unión a trifosfato de guanosina (GTP). En el sistema inmunitario, ésta clase de receptores median las respuestas rápidas y transitorias a las quimiocinas y a diversos mediadores inflamatorios diferentes.²²

A) Interleucinas.

Se describirán brevemente las acciones biológicas y características generales de algunas interleucinas y se explicará con mayor detalle la IL12.

IL-1.- También conocida como factor activador de los linfocitos y pirógeno endógeno, su antagonista contrarresta su efecto para frenar los procesos inflamatorios y se produce por los fagocitos. Se ha desarrollado un medicamento (anakinra) que antagoniza su efecto y se utiliza para tratar artritis reumatoide.²¹



IL-2.- Factor de crecimiento de los linfocitos T, es producida por los linfocitos T activados, la falla congénita en su producción o en su receptor es responsable de inmunodeficiencia congénita mixta.²¹

IL-3.- Producida por los linfocitos T activados por la IL-2, genera un puente entre el sistema inmune y la hematopoyesis.²¹

IL-4.- Factor de proliferación de los Linfocitos B, regulación del desarrollo de linfocitos Th2.²¹

IL-5.- Factor de crecimiento y diferenciación de eosinófilos.²¹

IL-6.- Estimula la secreción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B diferenciándolos en células plasmáticas. Producida por los linfocitos Th2, fibroblastos y células endoteliales. Principal responsable de la producción de las proteínas de la fase aguda de la inflamación. También es secretada por tumores como el mixoma de aurícula, carcinoma cervical y de vejiga. Es Antagonizada por el 17-beta estradiol y al faltar esta hormona se activa la osteoclastogénesis provocando osteoporosis.²¹

IL-7.- También linfopoyetina-1.²¹

IL-8.- Quimiocina CXCL8, que atrae polimorfonucleares. Es producida por células endoteliales y fibroblastos. Responsable del infiltrado leucocitario a nivel de placas de psoriasis y en las sinoviales en procesos de artritis autoinmunes. Factor de angiogénesis.²¹

IL-9.- Producida por los linfocitos Th2, estimula la producción de IL-6 por los mastocitos.²¹

IL-10.- Factor inhibidor de la síntesis de citocinas y por lo tanto es un factor inhibidor de la inflamación y de la respuesta inmune adquirida.²¹

IL-11.- Participa en la hematopoyesis.²¹

IL-12.- Es un importante mediador en la inmunidad innata temprana frente a microorganismos intracelulares y es un inductor fundamental de la inmunidad celular, que es la respuesta inmunitaria adaptativa frente a microorganismos.



Se identificó originalmente como activador de la función citotóxica de los linfocitos ND, pero sus acciones más importantes son estimular la síntesis de IFN- γ por los linfocitos T y los linfocitos NK, y favorecer a la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4⁺ vírgenes en la subpoblación productora de IFN γ (Th1).²¹

La IL-12 es un heterodímero de subunidades de 35kD unidos por puentes disulfuro. La subunidad p35 tiene una estructura de dominio globular con cuatro hélices α , que es compartida por varias citocinas diferentes de la familia de las citocinas de tipo I o hematopoyéticas. La subunidad p40 es homóloga a la porción extracelular de la cadena α del receptor de la IL-6. La IL-12 pertenece a una familia de al menos cinco citocinas heterodiméricas cuya subunidades son homólogas a una o ambas de las cadenas p35 y p 40 de la IL-12. La IL-23 y IL-27, tienen funciones importantes, junto con la IL-12, en las respuestas inmunitarias protectoras y patológicas mediadas por los linfocitos T.^{22, 25}

Al parecer muchas células sintetizan la subunidad p35, pero solo los fagocitos y las células dendríticas sintetizan el componente p 40 y, por tanto, la citocina activa biológicamente. Durante las reacciones inmunitarias innatas frente a los microorganismos, la IL-12 es sintetizada en respuesta a la transducción de señales de RLT inducida por muchos estímulos microbianos, como LPS, infección por bacterias intracelulares e infecciones víricas. Además, los linfocitos T cooperadores estimulados por el antígeno inducen la síntesis de IL-12 por los macrófagos y las células dendríticas principalmente por la unión del ligando de CD40 de los linfocitos T al CD40 de los macrófagos y las células dendríticas, de esta forma la IL-12 es sintetizada por las CPA cuando presentan los antígenos a los linfocitos T, durante las fases de inducción y efectora de las respuestas inmunitarias celulares. El



IFN γ sintetizado por los linfocitos ND y por los linfocitos T también estimula la síntesis de IL12. ^{22, 26}

El receptor de la IL12 es de la familia del receptor de citocinas tipo 1, es un heterodímero formado por subunidades $\beta 1$ y $\beta 2$, ambas homólogas a gp130, una subunidad del receptor de la IL-6. La subunidad p40 de la IL-12 se une a la subunidad IL-12R $\beta 1$, y la subunidad p35 se une a la subunidad IL-12 $\beta 2$. Las dos cadenas son necesarias para la unión de elevada afinidad de la citocina y para la transducción de señales. El receptor de la IL-12 transduce las señales mediante una vía de Jak- STAT, en la que la unión de la citocina al receptor activa tirosinacinasas proteínicas asociadas al receptor denominadas cinasas Jano (Jak), y en último término da lugar a la activación de factores de transcripción denominados transductores de señales activadores de la transcripción (STAT). En el caso del receptor de la IL-12, la cinasa Jano Tyk2 se asocia a la subunidad $\beta 1$, Jak2 se asocia a la subunidad $\beta 2$, y la principal proteína STAT que participa, que es necesaria para la mayor parte de los efectos biológicos de la IL-12, es STAT4. La expresión de la cadena $\beta 2$ del receptor de la IL-12 es en sí misma potenciada por las citocinas, principalmente por IFN γ . ^{22, 25}

La IL-12 es indispensable para iniciar una secuencia de respuestas en las que participan macrófagos, linfocitos NK y linfocitos T, y da lugar a la erradicación de los microorganismos intracelulares. ²²

- Estimula la síntesis de IFN γ por los linfocitos NK y los linfocitos T. Los macrófagos y las células dendríticas sintetizan IL-12 en respuesta a muchos microorganismos. La IL-12 secretada estimula a los linfocitos NK y a los linfocitos T para que produzcan IFN γ , que después activa a los macrófagos para que destruyan los microorganismos fagocitados. La inmunidad innata frente a microorganismos se presenta en la siguiente secuencia. Microorganismos-respuesta de los macrófagos y



las células dendríticas- IL12- IFN γ - activación de los macrófagos- muerte de los microorganismos.^{22, 26}

- La IL-12 junto al IFN γ favorece la diferenciación de los linfocitos T nativos a linfocitos Th1 productores de IFN γ .²³
- La IL-12 potencia las funciones citotóxicas de los linfocitos NK activados y de los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8⁺.²²

IL-13.- Factor estimulador de linfocitos, participa en el desarrollo de la fibrosis ocasionada por procesos asmáticos crónicos.²¹

IL-14.- Regula el crecimiento de los linfocitos activados, producida por los linfocitos T.²¹

IL-15.- Producida por macrófagos activados por lipopolisacáridos.²¹

IL-16. Citocina pleiotrópica, participa en la regulación de la respuesta inmune, en los procesos inflamatorios y en la hematopoyesis.²¹

IL-17.- producida por linfocitos TCD4⁺ de memoria que han sido activados. Participan en los procesos inflamatorios, en enfermedades autoinmunes y en las alérgicas.²¹

IL-18.- Factor inductor de la producción de IFN γ . Incrementa actividad microbiana de los linfocitos NK.²¹

IL-19.- Pertenece a la familia de IL-10. Controla proliferación y diferenciación de los queratinocitos.²¹

IL-20.- Participa en el desarrollo normal de la piel y controla a los queratinocitos en los procesos de inflamación. IL-21.- Producida por los linfocitos CD4⁺, tiene efecto sobre los linfocitos B, linfocitos T y NK en su efecto antitumoral.²¹

IL-22 o TIF.- Citocina proinflamatoria, que induce la producción e las proteínas de la fase aguda. A nivel del intestino induce la producción de defensinas y la proliferación de las células de la mucosa.²¹



IL-23.- Pertenece a la familia de la IL-12, incrementa la producción de IFN γ .²¹

IL-24.- Detiene el crecimiento de tumores. Participa en la cicatrización.²¹

IL-25.- Familia de la IL-17, y también se le conoce como IL-17E.²¹

IL-26.- Producida por células de memoria y monocitos, participa en la regulación de la respuesta inflamatoria.²¹

IL-27.- Estimula la diferenciación de linfocitos T vírgenes.²¹

IL-28 y 29.- Actividad antiviral. Actualmente se agrupan como IFN tipo III.²¹

IL-30.- es una subunidad de la IL-27.²¹

IL-31.- Producida por los linfocitos Th2. Importante en los procesos alérgicos, produce prurito, lesiones en piel e incremento de la actividad bronquial.²¹

IL-32. - Tiene cuatro formas α , β , γ y δ . Induce la expresión de TNF alfa e IL-8 en monocitos. Su expresión es inducida en linfocitos, células epiteliales y células NK.²¹

IL-33. - Es producida por el epitelio respiratorio. Incrementa la inflamación al inducir la producción de IL-5 por los linfocitos Th2.²¹

IL-34.- Promueve diferenciación de monocitos en la médula ósea, aumenta proliferación y supervivencia de los monocitos CD14, se produce principalmente en el endotelio sinusoidal de la pulpa roja del bazo.²¹

IL-35.- Familia de la IL-12. Producida por los linfocitos T reguladores. Es inmunosupresora, evita la inflamación por reducción de los linfocitos Th17.²¹

B) Interferon gamma (γ).

El IFN γ es la principal citocina activadora de los macrófagos y tiene funciones fundamentales en la inmunidad innata y la inmunidad celular adaptativa frente a los microorganismos intracelulares, también es llamado



IFN inmunitario o de tipo II y actúa principalmente como activador de las células efectoras del sistema inmunitario.²²

El IFN γ es una proteína homodimérica sintetizada por los linfocitos NK, los linfocitos CD4⁺ Th1 y los linfocitos TCD8⁺, esta citocina es característica de la subpoblación de Th1 de los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos NK^{bright} secretan IFN γ y en respuesta a los ligandos activadores sobre la superficie de las células del huésped infectadas o sometidas a agresiones o en respuesta a la IL-12, en éste caso el IFN γ actúa como mediador de la inmunidad innata. En la inmunidad adaptativa, los linfocitos T sintetizan IFN γ y en respuesta al reconocimiento del antígeno, y su síntesis aumenta por la IL-12 y la IL-18.²²

El receptor del IFN γ está formado por dos polipéptidos homólogos estructuralmente que pertenecen a la familia del receptor de citocinas de tipo II, denominados IFN γ R1 y IFN γ R2. El IFN γ se une a ambos e induce la heterodimerización, y estas moléculas se asocian a las cinasas Jak1 y Jak2, respectivamente. La activación de estas enzimas da lugar a la fosforilación y dimerización de STAT1, la unión de los dímeros de STAT1 a las secuencias GAS de las regiones reguladoras de varios genes y la transcripción de estos genes. Los genes inducidos por el IFN γ codifican muchas moléculas diferentes que participan en la potenciación de las respuestas inmunitarias adaptativas en la función efectora de los macrófagos. Diferentes genes sensibles a IFN γ son activados por STAT1 solo o por STAT1 actuando junto con otros factores de transcripción, como el factor de respuesta al IFN-1 (IRF-1) y el transactivador de la clase II, que en sí mismos son inducidos por STAT1.^{22, 27}

Las funciones del IFN γ son importantes en la inmunidad celular frente a los microorganismos intracelulares.



- El IFN γ activa a los macrófagos para que destruyan los microorganismos fagocitados. Junto al ligando de CD40, el IFN γ es el método mediante el cual los linfocitos T cooperadores Th1 potencian la función de los macrófagos y el IFN γ es la única forma en la que los linfocitos NK activan a los macrófagos en la inmunidad innata. El IFN γ potencia la función microbicida de los macrófagos estimulando la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno y de óxido nítrico. El IFN γ media esos efectos principalmente activando la transcripción de genes que codifican las enzimas necesarias para la generación de especies reactivas de oxígeno e intermediarios reactivos del nitrógeno.^{22, 27}
- Estas enzimas son la oxidasa y óxido nítrico sintasa inducible de los fagocitos, respectivamente. Las moléculas reactivas se sintetizan dentro de los lisosomas, y destruyen los microorganismos que están contenidos dentro de los fagolisosomas.^{22, 27}
- El IFN γ favorece la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes en la subpoblación Th1 e inhibe la diferenciación de los linfocitos Th2. El IFN γ estimula la síntesis de un factor de transcripción denominado T-bet que promueve directamente la diferenciación de los linfocitos Th1. El efecto inductor de Th1 del IFN γ también está mediado en parte indirectamente mediante la activación de los fagocitos mononucleares para que sinteticen la IL-12, que es una citocina inductora de Th1.^{22, 27}
- El IFN γ actúa sobre los linfocitos B favoreciendo el cambio de ciertas clases de IgG, fundamentalmente IgG2a e inhibiendo el cambio a los isotipos dependientes de IL-4, como IgE e IgG1. El IFN γ induce respuestas humorales que también participan en la eliminación de los microorganismos mediada por los fagocitos, junto con los efectos activadores directos de los macrófagos de esta citocina.^{22, 28}



- El IFN γ estimula la expresión de las moléculas del CPH de las clase I y II y de coestimuladores sobre las CPA. El IFN γ también estimula la síntesis de muchas proteínas que participan en el procesamiento del antígeno, incluyendo el transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP), los componentes LMP-2 y LMP-7 del proteosoma y HLA-DM. Así, el IFN γ potencia la presentación del antígeno asociado a CPH y amplifica la fase de reconocimiento de las respuestas inmunitarias, aumentando la expresión de los ligandos que reconocen los linfocitos T. el IFN γ también es un activador de las células endoteliales vasculares y potencia muchas de las acciones del TNF sobre las células endoteliales, favoreciendo la adhesión de los linfocitos T y su extravasación hasta los focos de infección.^{22, 28}

El efecto en sí de todas las funciones del IFN γ es favorecer las reacciones inflamatorias ricas en macrófagos a la vez que inhibe las reacciones ricas en eosinófilos dependientes de IgE.²²

XI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Como se sabe la coccidioidomicosis es una infección producida por hongos que al combinarse con alteraciones de la respuesta inmunológica como son el defecto en la subunidad $\beta 1$ de los receptores de IL-12, defecto en el receptor de IFN- γ o alteraciones asociadas a VIH nos da como resultado una diseminación o coccidioidomicosis extra-pulmonar. La coccidioidomicosis es una enfermedad de difícil diagnóstico, pues los signos y síntomas nos refieren a un resfriado o a una neumonía bacteriana y los hallazgos radiográficos son parecidos a los de tuberculosis o histoplasmosis.



Con ésta gran variabilidad de tipos de presentación, es frecuente que sea subdiagnosticada y que el retraso en el tratamiento permita que en pacientes con alteraciones inmunológicas pueda diseminarse y ser mortal.

XII. OBJETIVO.

Conocer las alteraciones e la respuesta inmunológica en un paciente del INER con coccidioidomicosis diseminada.

XIII. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO.

A) Resumen clínico.

Antecedentes heredo familiares: Madre finada a la edad de 54 años a causa de cirrosis hepática. Su Padre vivo y aparentemente sano. Cuenta con cuatro hermanos quienes aparentemente gozan de buena salud.

Antecedentes Personales no patológicos. Paciente de sexo masculino de 49 años de edad de nacionalidad mexicana, originario del Estado de Veracruz y residente desde hacía 25 años de Tamaulipas. Nivel de escolaridad de primaria incompleta; católico; estado civil casado y se refiere heterosexual. Es padre de tres hijos. Trabajador de la construcción, actualmente desempleado.

Antecedentes personales patológicos: Tabaquismo positivo a razón de una cajetilla diaria durante 5 años, actualmente suspendido, niega historia de traumatismos, transfusiones, cirugías, tuberculosis, crisis convulsivas o de enfermedades infecto contagiosas.



Padecimiento: Inició en Noviembre de 2010 con presencia de tos, inicialmente de predominio matutino, posteriormente sin predominio de horario. La expectoración de esputo al inicio escasamente productiva, la cual fue en aumento en intensidad y frecuencia, con cambio en su coloración, hialina inicialmente, posteriormente café y desarrollando expectoración hemoptoica. Además, se refiere fiebre intermitente, de predominio nocturno, cuantificada hasta en 39° C, remitía parcialmente a la ingesta de antipiréticos y posteriormente al evento, la presencia de diaforesis profusa. A principio del mes de diciembre, desarrolla disnea progresiva. En el transcurso de 3 meses presentó una perdida ponderal no intencionada de 10Kg.

Evolución: El paciente fue internado en el Hospital General de Reynosa del 29 de noviembre al 17 de diciembre donde le realizan los siguientes estudios: 1) Anticuerpo Anti-coccidioides immitis IgG e IgM: negativos; 2) Anticuerpo Anti-histoplasma capsulatum IgG e IgM: positivos; 3) TAC de tórax que muestra micro nódulos generalizados y llenado acinar en lóbulo inferior izquierdo y adenopatías mediastinales. Quince días después, presenta deterioro de condiciones generales. Se estable el diagnostico de probable tuberculosis miliar iniciando tratamiento con DOTBAL. Sin embargo, al no haber mejoría deciden acudir al INER.

Diagnósticos de ingreso: Neumonía adquirida en la comunidad a descartar tuberculosis miliar, micosis o proceso neoplásico.

Durante su estancia persiste con fiebre vespertina. Se realizaron cultivos de lavado bronquial sin desarrollo bacteriano. Asimismo, un hemocultivo sin desarrollo bacteriano. Se realizó una prueba de ELISA para VIH la cual es negativa. Una nueva revisión de la biopsia transbronquial informó estructuras encapsuladas mucoides interpretadas como criptococosis. Posteriormente, se inició la administración de Fluconazol 200 mgs cada 12 horas y queda pendiente la administración de anfotericina B.

Se realiza cultivo de lavado bronquial y se reportó esférulas con crecimiento de hongo compatible con coccidioides.

Posteriormente presentó deterioro progresivo hemodinámico, metabólico y renal. Se colocaron catéteres de hemodiálisis y de diálisis peritoneal por presentar anuria. Se solicitó interconsulta a nefrología a otra institución, sin embargo, persiste con elevación progresiva de azoados y acidosis metabólica. Además, persistió con leucocitosis y desarrolló choque séptico; fallece nueve días después de su ingreso a terapia intensiva.

B) Hallazgos radiológicos.

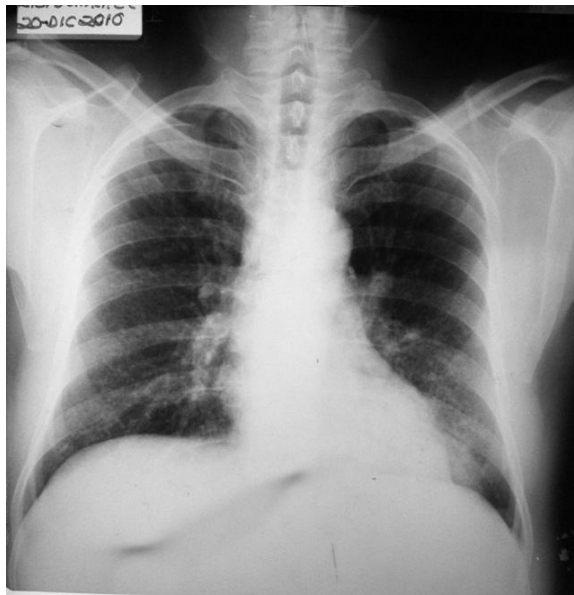


Fig. 10. (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER.)

Figura 10. Radiografía PA de Tórax. Se observa Aumento de la atenuación parenquimatosa con presencia de patrón micronodular de distribución aleatoria en ambos hemitórax, asociada a un área de consolidación parenquimatosa del lóbulo inferior derecho.



Fig.11. (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER.)

Figura 11. TAC tórax en corte axial, en fase contrastada tardía, se observa lesión de aspecto nodular en región subcarinal (en topografía de cadena ganglionar 7). En relación con adenopatía.



Fig. 12. (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER.)

Figura 12. Tomografía de tórax en corte axial con ventana para parénquima pulmonar donde se aprecia patrón micronodular, de distribución aleatoria de predominio hemitórax derecho.



Figs. 13 y 14. (Fuente: directa. Cortesía del departamento de Radiología INER.)

Figuras 13 y 14. Tomografía en corte axial con ventana para parénquima pulmonar. Se observa patrón micronodular bilateral, y presencia de área con presencia de área de consolidación en lóbulo inferior izquierdo, de contornos irregulares, parcialmente delimitados y presencia de broncograma aéreo.

C. Hallazgos de autopsia.



Fig. 15. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 15. Vista anterior, los pulmones muestran formaciones irregularmente nodulares de color blanquecino, que en algunas zonas son confluentes. En la porción anterior de la tráquea se aprecian conglomerados ganglionares.



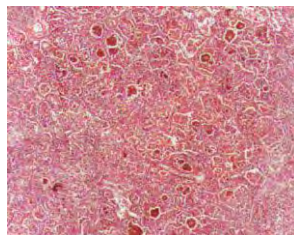
A



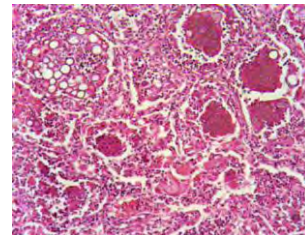
B

Fig. 16. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 16. Pulmones al corte coronal. A) vista anterior formaciones nodulares de diferentes tamaños algunas de ellas confluentes y conglomerados ganglionares. B) Vista posterior en donde se aprecian formaciones nodulares de color blanquecino, algunas de ellas confluentes con zonas de necrosis en lóbulo inferior izquierdo. Los ganglios linfáticos peritraqueobronquiales muestran, nódulos blanquecinos confluentes.



A



B

Fig. 17. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 17. Microfotografía A) en donde se observa parénquima pulmonar con exudado inflamatorio y focos de hemorragia en la luz de los alveolos, así como esférulas de *Coccidioides spp.* (HE 10x). B) tinción de PAS en donde se observan en la luz de los alveolos exudado inflamatorio y esférulas con endosporas. (PAS 20x)

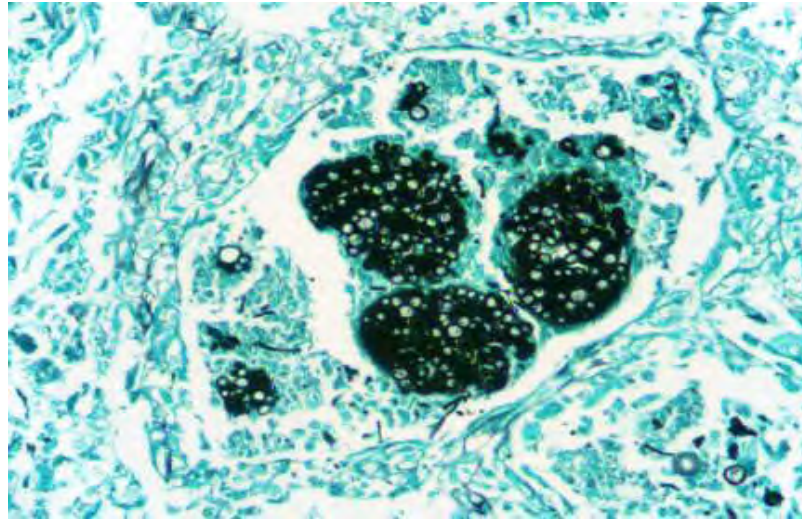


Fig. 18. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 18. Microfotografía en donde se observan esférulas con endosporas en diferentes estadios de evolución. (Grocott 40x)

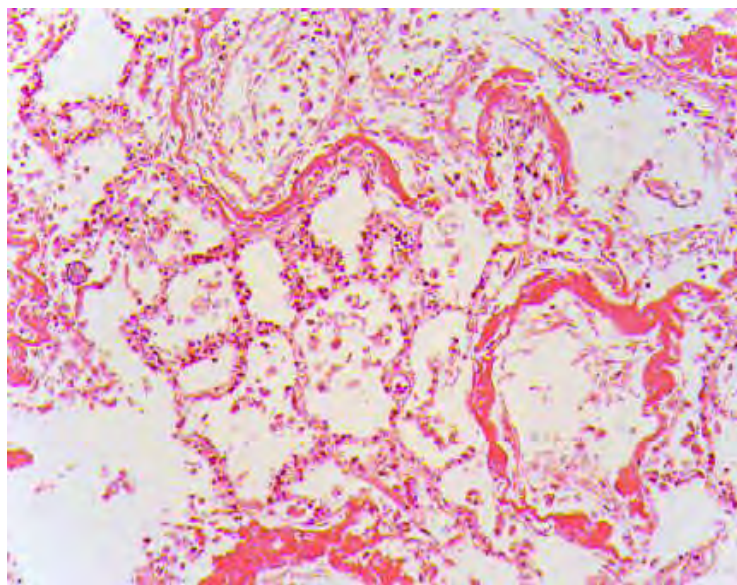


Fig. 19. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Fig. 19. Fragmentos de parénquima pulmonar con exudado inflamatorio y membranas hialinas. (HE20x)

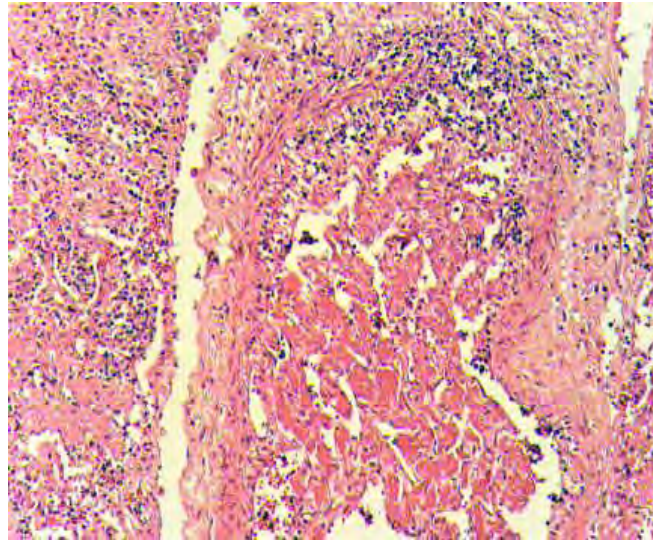
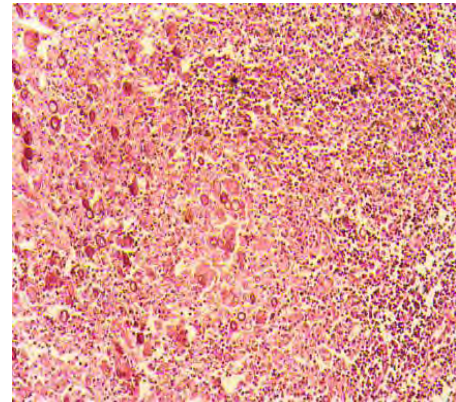


Fig. 20. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 20. Arteria pulmonar de mediano calibre con trombo reciente en su luz. (HE 10X)



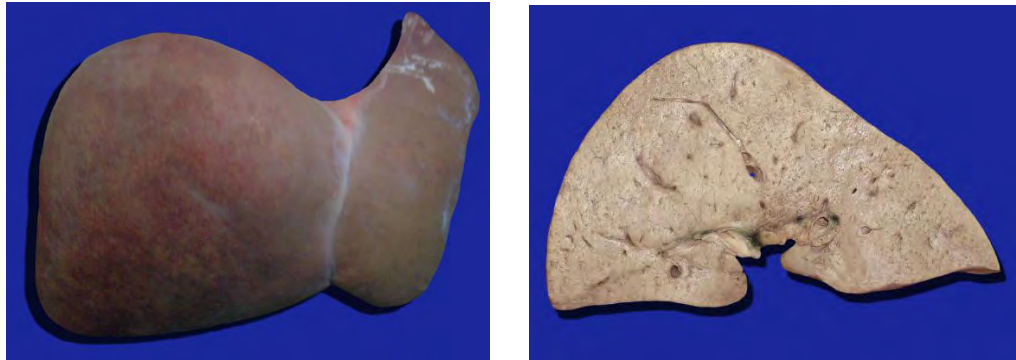
A



B

Fig. 21. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 21. A) Cortes coronales de pulmones y ganglios linfáticos peritraqueobronquiales con antracosis y nódulos blanquecinos confluentes. B) Corte histológico de ganglio linfático con *coccidioides spp* en diferentes estadios de evolución y focos con antracosis. (HE 10X)



A

B

Fig. 22. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 22. A) Aspecto externo del hígado donde se observan múltiples nódulos blanquecinos. B) Corte coronal de hígado en donde se observan pequeños nódulos blanquecinos.

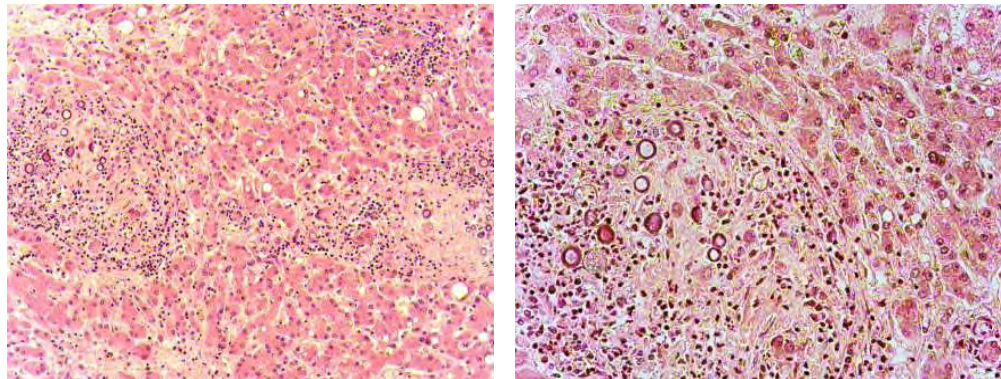
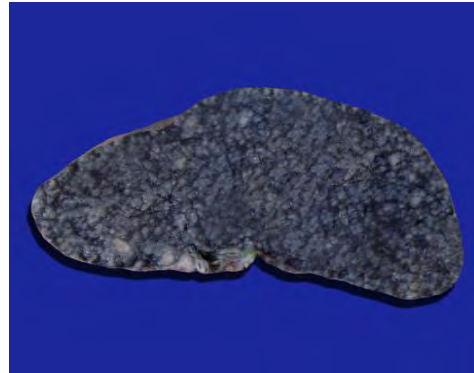


Fig. 23. (Fuente: directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 23. Cortes histológicas de parénquima hepático con esférulas en diferentes grados de maduración y focos de necrosis. (HE 5X Y 10X)



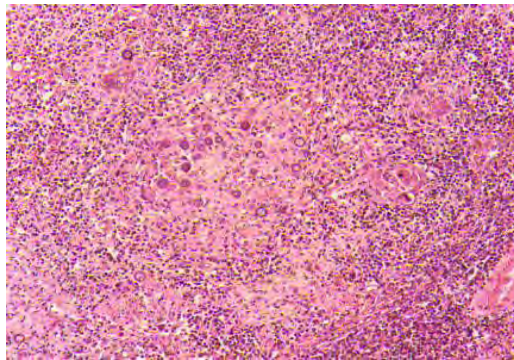
A



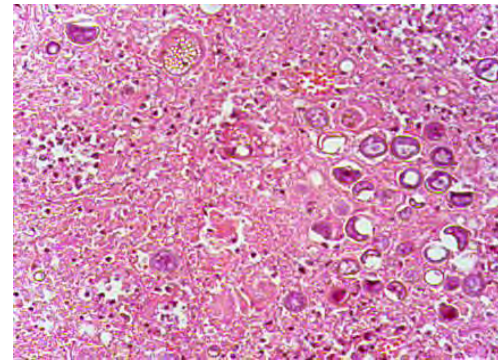
B

Fig. 24. (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 24. A) Aspecto externo del bazo donde se observan múltiples nódulos de color beige. B) Corte coronal de bazo en donde se observan nódulos blanquecinos.



A



B

Fig. 25. (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 25. Cortes histológicos de bazo con esférulas en diferentes grados de maduración y focos de necrosis. (HE 5X Y 10X)



Fig. 26. (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 26. Cortes coronales de glándulas suprarrenales que muestran tanto en corteza como en médula nódulos de color blanquecinos con las características antes mencionadas.

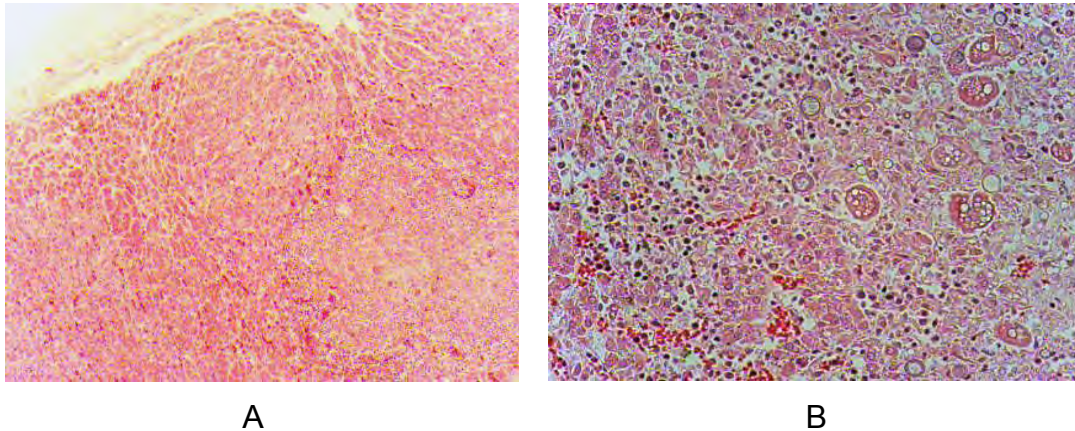


Fig. 27. (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 27 cortes histológicos de glándulas suprarrenales, donde se observan esférulas en diferentes grados de maduración y necrosis. (HE 5X Y 10X)



Fig. 28. (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 28. Aspecto externo de los riñones que muestran nódulos de color blanquecinos con las características antes mencionadas.

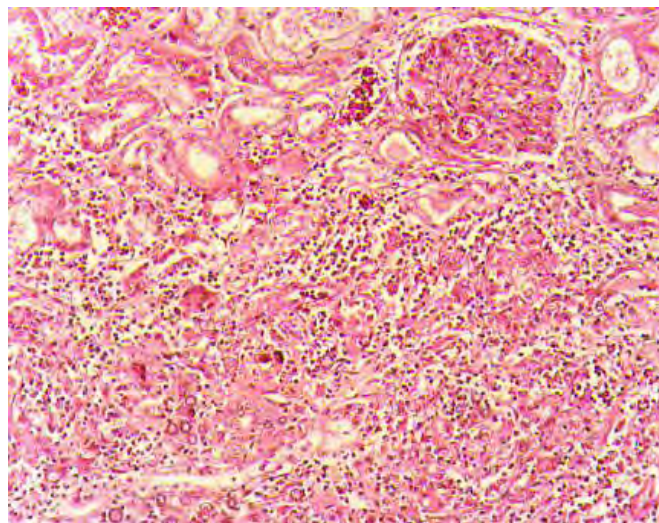


Fig. 29. (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 29. Corte histológico de riñón en donde se aprecia necrosis tubular, necrosis del parénquima y esférulas. (HE 10X)

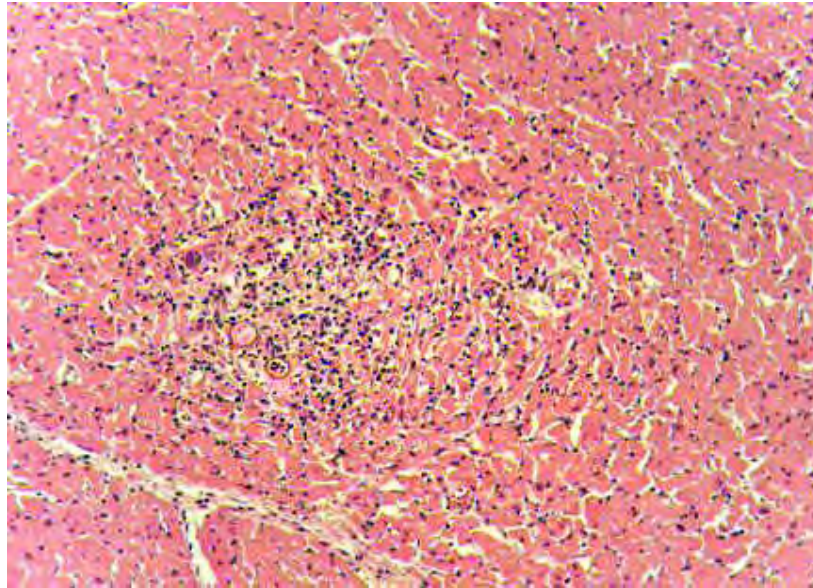


Fig. 30 (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 30. Corte histológico de corazón donde se aprecia en la porción central infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario y escasas esférulas. (HE 20x)

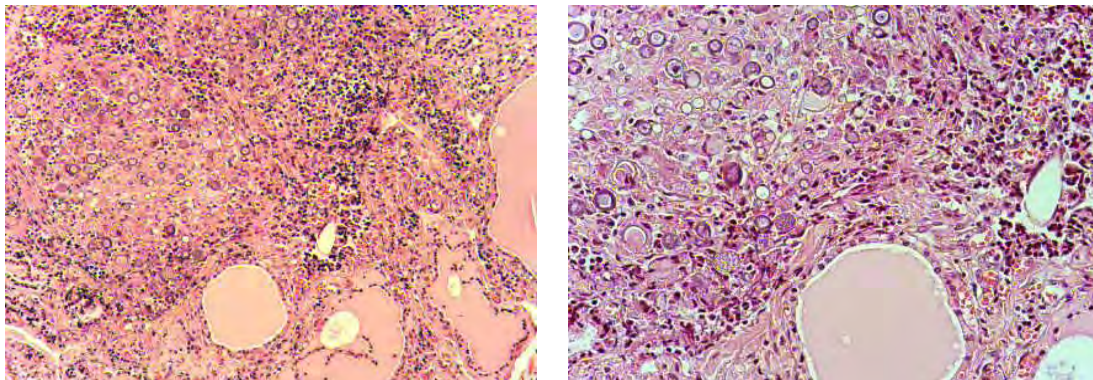


Fig. 31. (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 31. Corte histológico de tiroides donde se aprecia inflamatorio predominantemente mononuclear y esférulas. (HE 5x y 10x)

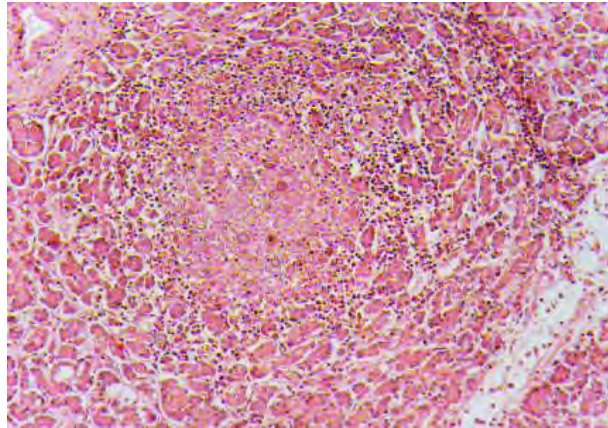


Fig. 32 (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 32 Corte histológico de páncreas donde se aprecia infiltrado inflamatorio predominantemente, necrosis y esférulas. (HE 5x)

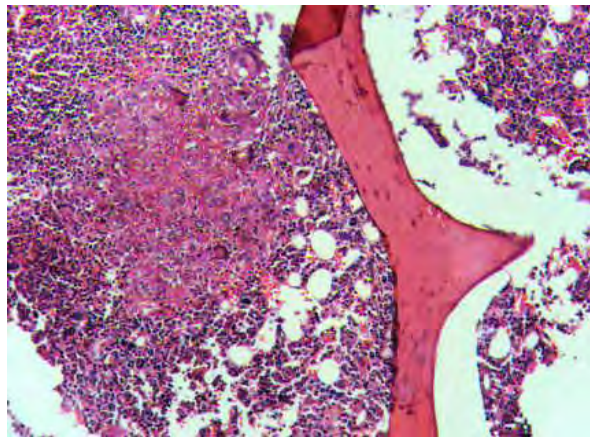


Fig. 33. (Fuente directa. Cortesía del MC. Felipe de Jesús García León.)

Figura 33. Corte histológico de hueso donde se aprecia dos espacios trabeculares en uno de los cuales se aprecia infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear esférulas. (HE 5x y 10x)



D. Diagnósticos finales.

- i. Coccidioidomycosis diseminada en pulmones, tiroides, corazón, hígado, bazo, páncreas, suprarrenales, riñones y medula ósea.
- ii. Trombos recientes en arterias pulmonares de mediano calibre.
- iii. Datos anatómicos de insuficiencia cardíaca derecha.
 - +Dilatación de cavidades cardíacas derechas e izq.
 - +Congestión pasiva crónica de hígado y bazo.
- iv. Datos anatómicos secundarios a choque.
 - +Encefalopatía hipóxico isquémica.
 - +Daño alveolar difuso en etapa exudativa.
 - +Deslipodización corticosuprarrenal.
 - +Esteatosis y necrosis centrolobulillar hepáticas.
 - +Miopatía visceral hipóxico-isquémica.



XIV. DISCUSIÓN.

En la mayoría de los casos publicados de coccidioidomicosis se refiere que los pacientes viven o viajaron a zonas endémicas y que mostraron mejoría total o parcial con o sin tratamiento. La coccidioidomicosis, al ser una enfermedad autolimitada por el sistema inmunológico, puede presentar una gran variedad cuadros clínicos, que varían desde aparentes cuadros gripales hasta cuadros neumónicos, en el primer caso sin dejar secuelas y en el segundo produciendo zonas importantes de fibrosis pulmonar y/o cavitaciones e incluso, la muerte.

Los estudios epidemiológicos dicen que solo en el 1% de la población infectada de coccidioidomicosis se presenta una diseminación, teniendo un mayor riesgo los pacientes con SIDA, embarazadas, pacientes tratados con inmunosupresores (aquellos que fueron o serán transplantados) y en pacientes una inmunodeficiencia no asociada a VIH (mutaciones en el cromosoma 12q24.1), como es en éste caso.

La respuesta inmunológica de este paciente se vio completamente afectada, al no presentar granulomas ni células gigantes multinucleadas, debido a que el IFN γ no generó la respuesta esperada, lo que dificultó su diagnóstico y tratamiento, favoreciendo así la diseminación a diferentes órganos (tiroides corazón, hígado, bazo, páncreas, suprarrenales, riñones y médula ósea).



XV. CONCLUSIONES.

La respuesta inmunológica inadecuada intensifica los procesos infecciosos de cualquier índole, en este caso la coccidioidomicosis.

El poco conocimiento de las respuestas inmunológicas y mutaciones adquiridas complica la explicación de el por qué en éste caso en particular el paciente no presentó la enfermedad desde que estuvo en una zona endémica sino hasta 20 años después. Se desconoce si fue una exposición masiva o varias exposiciones repetitivas a *Coccidioides spp* o bien, fueron otros factores que influyeron sobre esta alteración (radiaciones, infecciones virales o cualquier otro exposicional).

La falta de respuesta inmunológica dio resultados negativos para el anticuerpo anticoccidioides *immitis* IgG e IgM, lo cual dificultó su diagnóstico.

No es posible determinar con certeza si los antimocóticos funcionan adecuadamente con alteraciones del sistema inmunológico.

Se desconoce el por qué la coccidioidomicosis es poco frecuente en cavidad oral comparada con la candidiasis, siendo ambas enfermedades micóticas y ocurriendo esto aún en zonas endémicas para la primera de ellas..



XVI. REFERENCIAS.

1. Baptista R, Meritxell R. *Epidemiología de la coccidioidomicosis en México*. Revista iberoamericana de Micología 2007; 24 pp: 100-105.
2. Laniado L, Rafael. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. Revista Iberoamericana de Micología 2007 pp 1130-1406.
3. Kasper, D, Braunwald, E. Fauci, A. Principios de medicina interna. 17^a ed. México Df: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2009. 1247-1449 pp.
4. Pena-Ruiz, M, Meza, A. Coccidioidomycosis infection in a predominantly hispanic population. New York Academy of Sciences 2007; 1111 pp 122-128.
5. Keckich, David, Blair, Janis. Coccidoides fungemia in six patients, with a review of the literature. Mycopathologia 2010;170 Suppl 107-115.
6. Ampel, N. New perspectives on coccidioidomycosis. Proc. AM Thorac Soc. 2010 7(3); 18 pp 1-5.
7. Sipinello I, et al. Pulmonary coccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med 2008; 29 (2) pp 166-173.
8. Murray, P. Rosenthal, K. Microbiología médica. 6a ed. España: Elsevier; 2009. 682-743 pp.
9. Arnold, Michelle, Arnold, John. Head and neck manifestations of disseminated coccidioidomycosis. Laryngoscope 2004;114(4) pp 747-752.
10. Rodriguez R, Konia Thomas. Coccidioidomycosis of the tongue. Arch Pathol Lab Med 2005;129 pp 4-6.
11. Negroni, R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la coccidioidomycosis en las Américas. Revista Argentina de microbiología 2008; 40 pp 246-256.



12. Fuente directa INER.
13. Arenas, R. Micología médica ilustrada. 3a ed. México DF: McGraw Hill Interamericana Editores; 2008 179-189 pp.
14. Avilés-Salas, A, Quintero-Cuadra, Y. Coccidioidomicosis extrapulmonar. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Revista chilena de infectología 2007; 24 (5): pp: 398-401.
15. Silva, G, Barbachano, E Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis en dos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 2010, 48 (4) pp 447-452.
16. Hooper, J, Lu, Q, Disseminated coccidioidomicosis in pregnancy. Arch Pathol Lab Med 2007; 131 pp 652-655.
17. Hohnson R, Einstein, H. Amphotericin B and coccidioidomicosis. New York Academy of Sciences 2007; 1111 pp 434-441.
18. Suresh, a, Dominguez, D. Use of liposomal amphotericin B in the treatment of disseminated coccidioidomycosis. J Natl Med Assoc. 2003 2003 Oct; 95 pp 982-985.
19. Rempe, S, Mankanwal, S. Coccidioides *immitis* fungemia: Clinical features and survival in 33 adult patients. Heart & Lung 2007; 36 pp 64-71.
20. Stevens, A, Rendon, A. Posaconazole therapy for cronic refractory coccidioidomicosis. Chest 2007, 132 pp 952-958.
21. Rojas, W, Cano, R. Inmunología de Rojas. 15ª ed. Medellin Colombia. Corporación para investigaciones biológicas; 2010.
22. Abbas, A., Litchman, A., Pillar, S. Inmunología celular y molecular. 6ª Ed. España: Elsevier; 2008.
23. Robins, S., Angell, M. Patología básica. 8ª ed. México Df: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2010. 43-81 pp.



-
24. Harvey, r. Champe, P. Inmunología. 1^a ed. Philadelphia EUA. Wotters Klower Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 25-155 pp.
 25. Vinh, D, Schwartz, B. Interleukin-12 receptor β 1 deficiency predisposing to disseminated coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2011; 15 pp 99–102.
 26. Ampel, N. The complex immunology of human coccidioidomycosis. New York Academy of Sciences 2007; 1111 pp 245-258.
 27. Vinh, D, Masannat, F. Refractory disseminated coccidioidomycosis and micobacteriosis in interferon- γ receptor 1 deficiency. Clinical Infectious Diseases 2009; 49 pp 62-65.
 28. Ampel, N, Nelson, D. Preliminary evaluation of whole-blood gamma interferon release for clinical assessment of cellular immunity in patients with active coccidioidomycosis. Clinical and diagnostic laboratory immunology 2005; 12(6) pp 700-704.
 29. Chuang, A, Thomas, R, Disseminated coccidioidomycosis in an innunocompetent person living in New York City. Journal of urban health; bulletin of the New York Academy of Medicine 2005; 82 (2) pp 339-345.