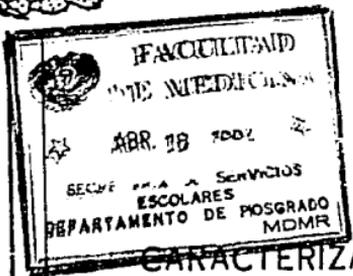


11236
19
2eje.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS



CARACTERIZACION DE LA RESPUESTA
INMUNOLOGICA HUMORAL CONTRA
DIVERSOS COMPONENTES BACTERIANOS
DE LA *Klebsiella rhinoscleromatis*.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
O TORRINOLARINGOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. SEBASTIAN EDUARDO GUTIERREZ BRETON

MEXICO, D. F.

1964

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

Colaboradores:

Q.F.B. María del Carmen Sarabia León
Departamento de Investigación en Microbiología
I.N.E.R.

Dr. Juan Manuel Cristerna Aguirre
Jefe del Laboratorio de Análisis Clínicos
I.N.E.R.

Q.F.B. Lina Larios Mondragón
Servicio de Bacteriología, Laboratorio Clínico
I.N.E.R.

Asesores de Tesis:

Dr. Johannes Borgstein van Wijk
Médico Adscrito al Departamento de Otorrinolaringología,
I.N.E.R.

Dr. Eduardo Sada Diaz
Departamento de Investigación en Microbiología,
I.N.E.R.

Dr. Luis Angel Teran Ortiz
Jefe de la División de Enseñanza Médica
Departamento de Inmunología,
I.N.E.R.

Q.F.B. Maria del Carmen Sarabia León
Departamento de Investigación en Microbiología,
I.N.E.R.

Dr. Antonio Soda Merhy
Jefe del Departamento de Otorrinolaringología,
I.N.E.R.

En este campo de la vida, los que nos dignamos ser llamados médicos, tenemos un compromiso muy grande: con los pacientes, con la familia, con los colegas, la sociedad y con nuestro creador. Aquel que sienta que su compromiso es menor, no puede ser digno de ser llamado médico.

Debemos entregarnos a nuestra tarea con lo mejor de nuestro espíritu, nuestro mejor deseo y nuestro mejor esfuerzo, para devolver a nuestros enfermos el estado de salud perdido y recuperarles su esperanza de vida.

A mi madre y mis hermanos.

A mi esposa y mis hijas: Mary, Karen y Lesly.

A mi tia.

A todas aquellas personas que positivamente han intervenido directa o indirectamente en mi formación como médico, especialista y también como ser humano.

A mis maestros y amigos residentes de la especialidad: gracias por permitirme trabajar con ustedes.

Dra. Carmen Tirado

Dr. Johannes Borgstein

Dr. Luis Méndez

Dr. Antonio Soda

Dr. M.A. Betancourt

Dr. José Ganem

Dr. Arturo Rmz.

Dr. Luis Baez

Dr. Manuel Rosas

Dra. Magdalena Mtz.

Dra. Celina Alfaro

Dra. María Lidia Sánchez

Dr. René Santizo

Dra. Myrna Sánchez

Dr. Daniel de Uranga

Dr. Saúl Barcenás

INDICE

Introducción	Página	2
Hipótesis		19
Métodos		22
Resultados		29
Discusión		38
Conclusiones		44
Referencias		46

CARACTERIZACION DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA HUMORAL CONTRA DIVERSOS COMPONENTES BACTERIANOS DE LA *Klebsiella rhinoscleromatis*.

INTRODUCCIÓN

El **escleroma respiratorio** es un padecimiento infeccioso crónico, de tipo granulomatoso, específico, de origen bacteriano localizado en la vía respiratoria, afectando principalmente la porción superior dando predominantemente sintomatología nasal, razón por la que también ha sido llamada **rinoscleroma**^{1,2,3,4}. Puede progresar y extenderse hacia otras estructuras, generalmente en forma lenta, afectando senos paranasales, faringe, laringe y más raramente tráquea y bronquios⁵⁻¹⁰. Se ha observado en algunos casos extensión intraorbitaria, intracraneal e intratemporal^{8,11,12}.

HISTORIA

Von Hebra, un dermatólogo Vienés fue, en 1870, el primero en describir esta enfermedad y la denominó *Rhinoscleroma*, junto con Kaposi reportaron el primer caso de escleroma como una forma de sarcoma, intermedio entre el glioma y el carcinoma.

Posteriormente en 1876, Mikulicz descubrió que la enfermedad se trataba de un proceso inflamatorio más que de un tumor, describe la histología y las características de las células que actualmente llevan su nombre. En 1882 Von Frish y Volkovitch aislan de aquellos pacientes que sufrían esta enfermedad, exitosamente al microorganismo: *Klebstella rhinoscleromatis*, también llamado desde entonces bacilo de Von Frish.

En 1932, Bellnov en el II Congreso Internacional de Otorrinolaringología, en Madrid, propuso el nombre de *Escleroma Respiratorio*, porque el proceso patológico, puede afectar no solo a la vía respiratoria superior, sino también a la vía respiratoria inferior². Posteriormente han aparecido reportes en Egipto, hechos por Madden en 1922, Shaheen en 1953 y Handowsa y Elwi en 1958¹⁷.

Aunque ha existido escepticismo por muchos años acerca del papel etiológico de este organismo gram negativo, en 1961 Steffen y Smith esclarecieron su papel cuando comprobaron que este organismo cumplió con los postulados de Koch y era el agente etiológico respon-

sable de los cambios inflamatorios típicos del escleroma, en su experimento usando ratones albinos ².

EPIDEMIOLOGIA

Estudios epidemiológicos han demostrado que la enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres y su mayor incidencia se presenta entre los 15 y 35 años de edad. Como la enfermedad de Hansen (Lepra), este padecimiento parece transmitirse solamente después de periodos prolongados de exposición, como sucede en familias que conviven en lugares cerrados ¹⁷ aunque el contacto por muchos años entre un paciente con escleroma respiratorio y un individuo sano, puede no contagiar a éste último, pero en otros individuos sanos, aún el contacto por periodos cortos podría resultar en infección del individuo sano ¹⁶, lo que nos hace pensar que en la patogénesis de la enfermedad influyen varios factores .

Es más frecuente encontrar esta enfermedad en las clases socioeconómicas bajas donde las condiciones de vida son precarias, existe hacinamiento y los hábitos higienicodietéticos son deficientes ¹⁹.

El escleroma respiratorio es una enfermedad de distribución universal con mayor incidencia en países y zonas de temperatura tropical. Es endémica en:

EUROPA: Polonia, Hungría, Checoslovaquia, sureste de Rumanía, Italia y sur de Suiza .

ASIA: Sureste de Rusia, zona centro y norte de la India, Indonesia y oriente de China.

AFRICA: Aproximadamente el 5% de los casos de escleroma respiratorio se localizan en este continente ⁴ sobre todo en la zona norte y central, Egipto.

AMERICA: Principalmente en centro y sur del continente; México, Guatemala, El Salvador, Nicaragua, Colombia, Venezuela, Costa Rica y focos en Ecuador, Perú, Chile, Argentina, Brasil y Bolivia ^{2,3}.

En los Estados Unidos, Shum, et al ³ reporta que tienen un promedio de 6 casos por año en la región de Los Angeles Ca. Aproximadamente existen 200 casos publicados en éste país y en años recientes se ha incrementado su incidencia debido a la inmigración de personas a partir de zonas endémicas ²¹.

En MEXICO la distribución de los casos de escleroma se aprecia de la siguiente manera, los estados más afectados son: Oaxaca, Guerrero, Chiapas, Hidalgo, Veracruz, Puebla y Edo. de México; en menor frecuencia: Guanajuato, Michoacán. Morelos, Jalisco. Queretaro, San Luis Potosí y Aguascalientes ¹⁸.

ETIOLOGIA

La *Klebsiella rhinoscleromatis* pertenece a la familia de las llamadas enterobacterias, genero KLEBSIELLA, en el cual, también están incluidas: *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. terrigen* y *K. ornithinolytica*; de éstas, las dos primeras además de la *K. rhinoscleromatis* se han encontrado patógenas para el hombre.

Las bacterias de este género poseen una gran cápsula que les caracteriza, solo tienen antígenos O y K, y de estos últimos se conocen 72 polisacáridos diferentes que conforman otros tantos tipos serológicos. Los factores de patogenicidad de éste género son: la **cápsula** que es un factor antifagocitario lo cual tiene cierta importancia en la patogenesis de la enfermedad^{2,3}, y la **endotoxina de pared** que es un lipopolisacárido; son aeróbios y anaeróbios facultativos¹⁵.

La *Klebsiella rhinoscleromatis* es un bacilo gram negativo intracélular, no flagelado, por lo tanto inmóvil, encapsulado, mide aproximadamente 2.5 micras en longitud, puede observarse solo, en parejas o en pequeñas cadenas¹⁵, antigénicamente clasificado, según los antígenos O (somático) y K (Capsular) en : O2-K3². Basados en ésta homogeneidad antigénica, técnicas inmunoquímicas pueden ser empleadas para el diagnóstico de la enfermedad². Es un patógeno oportunista y requiere de un huésped con factores predisponentes que

favorezcan la infección ²². Es probable que esta bacteria no esté presente en las cámaras nasales de personas sanas. El número de subtipos de *Klebsiella rhinoscleromatis* varía desde tres (Darrell y Hurdle, 1964) a veintitrés (Mazloun, 1969)²³.

CUADRO CLINICO

El cuadro clínico de la enfermedad consiste en tres etapas bien reconocidas, que pueden estar en un mismo paciente simultáneamente y tener síntomas por 10 años o más, antes de establecer el diagnóstico ^{18,24}.

Los signos y síntomas al momento de la exploración física van a variar dependiendo de la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente. En la evolución natural del padecimiento las tres fases son:

- 1.- ESTADIO CATARRAL o EXUDATIVO
- 2.- ESTADIO GRANULOMATOSO o
PROLIFERATIVO
- 3.- ESTADIO CICATRICIAL o FIBROSO.

Pueden afectar diferentes áreas del aparato respiratorio y como ya se mencionó antes, pueden encontrarse en diferente estadio. El rinoscleroma, sin embargo, no es altamente contagioso ni hereditario ².

El estadio **catarral** generalmente pasa inadvertido, ya que inclusive puede confundirse con un cuadro viral

y por lo tanto no se le presta importancia y entonces tender a la cronicidad y evolución natural del padecimiento. Este estadio se caracteriza por inflamación aguda o crónica en forma activa de la mucosa respiratoria, con secreción mucopurulenta en ambas cámaras nasales. La *Klebsiella rhinoscleromatis* puede ser enmascarada por la inflamación y el diagnóstico histopatológico en esta fase, no pasará de reportar INFLAMACION INESPECIFICA. La mucosa es fácilmente sangrante, el diagnóstico es difícil si no se piensa en la enfermedad y el germen responsable puede aislarse por bacteriología. Esta primera etapa, de duración variable, que pueden ser semanas o meses, puede curar por sí misma o con tratamiento médico. Cuando esto no ocurre, evolucionará a la fase proliferativa.

El segundo estadio, **Granulomatoso** o proliferativo es cuando áreas nodulares confluyen para formar masas granulomatosas, las cuales pueden formar grandes tumefacciones y pueden infiltrar labios, porción externa de la nariz y otras estructuras contiguas^{2,3}. Durante éste periodo, la biopsia revelará las características histopatológicas típicas de la enfermedad y los cultivos, muy probablemente serán positivos, ya que los micro-organismos se encuentran en mayor cantidad.

Los granulomas eventualmente se van fibrosando, se va agregando fibrina a los tejidos y se van retrayendo los planos que originan modificaciones anatómicas en relación directa al grado de extensión y crecimiento de las

infiltraciones nodulares, todo ello corresponde al tercer estadio : **Fibroso** o cicatricial; se ha formado tejido fibroso de cicatrización, con cambios progresivos e irreversibles¹⁸. Aunque una mejoría clínica aparente puede observarse en este estadio, la cicatrización conduce a destrucción anatómica posterior y estenosis ²⁴.

En este estadio es difícil encontrar elementos celulares característicos y al bacilo de Von Frisch. El diagnóstico se basa fundamentalmente en los antecedentes y evolución clínica, debiendo descartar otras patologías (vease *Diagnóstico diferencial* pagina 14).

La mayoría de los pacientes de rinoscleroma tienen síntomas por muchos años antes de buscar atención médica, esto puede estar relacionado parcialmente al estrato socioeconómico bajo de muchos de los pacientes, en los países en vías de desarrollo.

Las cavidades nasales son afectadas prácticamente en el 100% de los casos y la actividad de la enfermedad puede encontrarse también en faringe (rino, oro e hipofaringe), laringe, tráquea y bronquios principalmente ^{18, 25, 26}. Por lo tanto la sintomatología variará de acuerdo con la fase del padecimiento y localización.

Otras zonas menos comunes que afecta el escleroma respiratorio han sido descritas por Sony ⁷ y Gamea ⁸ en los senos paranasales. El seno maxilar está afectado hasta en un 40% de los casos según un estudio realizado por Shum y Whitaker ³, donde encontraron cambios que van desde engrosamiento de la mucosa hasta la obstrucción

del ostium. Saad ¹⁰ en 1988 reporta tres casos de antroscleroma, es decir la presencia de granuloma por *Klebsiella rhinoscleromatis*; en dos de los pacientes en forma primaria, y en el otro, por contigüidad a partir de la cavidad nasal.

Se han reportado casos con extensión a conducto lacrimal que aunque no es frecuente lo puede hacer por cualquiera de las siguientes maneras: invasión directa, formación granulomatosa del meato inferior o bien, por cicatrización extensa de la pared lateral nasal ¹⁸, ocasionalmente las lesiones pueden extenderse a cartilago, hueso, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos y al sistema nervioso central, a nivel intraorbitaria e intratemporal ^{8,9,11,25}. La diseminación hacia fosa craneal anterior suele ser fatal, la mayor parte de las veces lo hace por la lámina cribosa del etmoides ¹⁸. Porto et-al²⁷ en 1989 publicaron un caso de sepsis por *Klebsiella rhinoscleromatis* el cual falleció a las 48 horas de su admisión al hospital, hasta el momento, es el primer reporte de este tipo de presentación por esta bacteria.

La **obstrucción nasal** es el síntoma más frecuente, le sigue en orden de frecuencia: formación de **costras** en las cámaras nasales que característicamente tienden a ser en forma de "molde" de la misma cámara nasal, de color verde claro, las cuales al desprenderlas favorecen **epistaxis** por el estado de frialdad e inflamación de la mucosa nasal, **fetidez importante** procedente de la

secreción, **alteraciones en el olfato, epífora, odinofagia** ²⁸.

La sintomatología en el estadio cicatricial estará en función directa con el sitio afectado; así en la nariz la estenosis vestibular es lo más común, pudiendo en ocasiones estos pacientes presentar también estenosis en rino u orofaringe, con deformidad del paladar blando, retracción de úvula hacia la rinofaringe y atrofia y fibrosis de la mucosa orofaringe (comunicación personal).

Tapia Acuña ¹⁴ en 1973, realizando estudios endoscópicos en 232 pacientes con Escleroma respiratorio reportó que la afección de laringe y a nivel traqueobronquial correspondía a un 15 y 2% respectivamente. Holinger ²⁶ en 1977, en un estudio de 241 pacientes, reporta: afección laringea en un 80%, traqueal en 12% y bronquial en el 7% de los casos. Por estudios radiográficos, con medio de contraste ³⁴, realizado en 23 pacientes con escleroma respiratorio, la afección laringotraqueal se caracterizó por los siguientes tres hallazgos:

- a) Ningún cambio o cambios leves (irregularidad de la pared traqueal, desplazamiento de epiglotis) - 2 pacientes.
- b) Lesiones nodulares o polipoideas. - 5 pacientes.
- c) Adelgazamiento difuso de subglotis y tráquea. - 16 pacientes.

Estos hallazgos complementados ahora con la disponibilidad de la tomografía computada suplementan la evaluación de la vía respiratoria inferior en pacientes con éste padecimiento.

Las lesiones obstructivas a nivel de tráquea pueden ser de diversas maneras, incluyendo disnea de esfuerzos, estridor, sibilancias, tos y episodios de neumonía¹². Frecuentemente se realiza el diagnóstico de asma, ya que las lesiones traqueales son raras, pero estas deben tenerse en cuenta al no poder confirmar el diagnóstico con la historia clínica, los hallazgos de pruebas respiratorias y tratamiento broncodilatador¹³.

PATOLOGIA

La biopsia de un paciente con rinoscleroma, en el primer estadio, puede revelar solamente cambios inflamatorios inespecíficos, sin embargo la imagen histopatológica característica se observa más fácilmente en el estadio granulomatoso-proliferativo del padecimiento y se caracteriza por presentar un patrón inflamatorio de tipo granulomatoso, con un infiltrado subepitelial de células plasmáticas, cuerpos de Russell que representan depósitos de inmunoglobulinas en el interior de las células plasmáticas, además linfocitos y grandes histiocitos vacuolados que son los denominados células de Mikulicz descritas por este autor en 1876. Estas células miden 100-200 micras, tienen su núcleo excéntrico y

comúnmente contienen la *Klebsiella* dentro de su citoplasma. Aunque estas células caracterizan al escleroma respiratorio, su presencia no necesariamente es patognomónica. Otras enfermedades, tales como la lepra lepromatosa y el granuloma inguinal pueden mostrar este tipo de células grandes vacuoladas con microorganismos intracelulares.

Las células de Mikulicz pueden ser fácilmente vistas con tinción de hematoxilina y eosina y el bacilo se observa con la tinción especial de Warthin-Starry; estos hallazgos son más comunes en la segunda etapa de la enfermedad⁴⁰.

DIAGNOSTICO

Se basa en :

-Historia clínica: Historia de proceder o vivir en áreas endémicas, medio socioeconómico bajo, hacinamiento y malos hábitos higienicodietéticos.

-Evidencia Clínica: Generalmente es más fácil reconocer el padecimiento en su estadio granulomatoso, esto aunado a los signos y síntomas ya comentados en lo relacionado a cuadro clínico.

-Histopatología: Biopsia procesada con tinción de Warthin-Starry. Otras tinciones: Hematoxilina y eosina, P.A.S., Giemsa. Técnicas de inmunoperoxidasa.

-Bacteriología : Cultivos positivos de exudados nasales y secreciones laringotraqueales.

-Estudios serológicos: Fijación de complemento ³¹.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El estadio inicial es indistinguible de un catarro común o de una rinosinusitis bacteriana de otra etiología, rara vez se diagnostica en ésta fase de de la enfermedad.

Las manifestaciones de padecimientos granulomatosos en cabeza y cuello de varias etiologías, pueden imitar al escleroma respiratorio y, por lo tanto deben diferenciarse de éste ².

La **Tuberculosis, Actinomicosis, Sífilis, Lepra y Rinitis ozena:** son los padecimientos representativos de etiología bacteriana.

Las infecciones micóticas tales como la **Histoplasmosis, Blastomicosis, Paracoccidioidomicosis y Rinosporidiosis** pueden dar lesiones granu-

lomatosas similares a las del rinoscleroma, aunque generalmente, éstas infecciones se encuentran no solo con afección a la vía respiratoria, sino también a otros aparatos y sistemas.

La **Leishmaniasis** (parásito protozoario: *L. brasillensis*), en su forma mucocutánea, puede causar lesiones granulomatosas destructivas en nariz y boca, por lo que, aunque es una enfermedad rara en nuestro medio debe considerarse en el diagnóstico diferencial.

Las **enfermedades autoinmunes** o idiomáticas como la **Granulomatosis de Wegener, Sarcoidosis**, y también patologías neoplásicas malignas como el **linfoma o carcinoma** deben descartarse cuando se observen lesiones de apariencia granulomatosa en la vía respiratoria aunado a otros síntomas sistémicos o de afección al estado general^{2,3,4,24}.

TRATAMIENTO

Puede dividirse en manejo **Médico y Quirúrgico**. Desde el descubrimiento del escleroma respiratorio, varios tratamientos, tales como *cirugía, radioterapia y quimioterapia*, ya sea solos o en combinación han sido utilizados^{2,19}, sin embargo, desde que la estreptomycinina se probó, en 1948, ser efectiva para ésta infección, los antibióticos han sido el tronco principal para el tratamiento del padecimiento. A pesar de esto, el escleroma

respiratorio continua siendo una entidad de difícil diagnóstico y tratamiento ^{2,3} y la amplia diversidad de esquemas terapéuticos encontrados en la literatura (desde las diferentes combinaciones de antibióticos y citostáticos, radiación y laser), indica que probablemente ninguno es ideal^{17,19,20,23,29}. Esto puede ser debido a las condiciones que presentan las personas afectadas, ya que por un lado tenemos un proceso infeccioso crónico de difícil control y, por otro, la inmunodeficiencia celular documentada en este padecimiento, lo que hace que el organismo no detenga eficientemente el proceso infeccioso^{22,25,28,30}.

Missene y cols²⁵, en 1992 utilizaron **factor de transferencia** (Extracto dializable de leucocitos) con la intención de elevar la respuesta inmune celular en pacientes con escleroma respiratorio y rinitis atrófica combinado con antibiótico trimetoprim-sulfametoxazol + rifampicina) con resultados favorables en relación a la mejoría clínica y respuesta celular.

In vitro, el bacilo es sensible a la mayoría de los antibióticos efectivos contra organismos gram negativos; los más utilizados actualmente son: tetraciclinas ¹⁷, Quinolonas ¹⁹ y rifampicina ya sea local o sistémica ²⁹. In vivo, el antibiótico utilizado debe tener buena penetración celular, dado que estas bacterias son intracelulares.

En nuestro Instituto, la experiencia con el tratamiento de quinolonas (Borgstein y cols¹⁹), específicamente con ciprofloxacina, demostró ser superior en compara-

ción con el uso de trimetoprim-sulfametoxazol y rifampicina , obteniendo mejoría clínica y tasa de erradicación de la bacteria en un periodo menor de tiempo y con duración del tratamiento de ciprofloxacina por 4 semanas.

Los antibióticos pueden no ser efectivos en el tercer estadio del padecimiento, ya que fundamentalmente la sintomatología será dada por la fibrosis y no por la presencia de bacterias, ya que éstas están prácticamente ausentes en ésta fase.

El tratamiento quirúrgico no es la primera elección de modalidad terapéutica, generalmente éste está dirigido a corregir los defectos funcionales y estéticos que esta enfermedad puede provocar, es decir, es cirugía reconstructiva . En raras ocasiones es probable la realización de una traqueostomía de urgencia, aunque generalmente se intenta primero **dilataciones traqueales** y, si hay la disponibilidad de equipo **laser**, éste promete ser una buena modalidad terapéutica para la resección de tejido granulomatoso o cicatricial.

A nivel nasal, los cuidados generales son de suma importancia ya que aunque la infección logra controlarse y los cultivos de exudados nasales ser negativos, la pérdida de la función ciliar y atrofia de las mucosas con fibrosis secundaria, favorece la persistencia de la formación de costras, que en ocasiones toma varios meses en desaparecer, e incluso en algunos podrá continuar de por

vida; es por ello que la realización de lavados nasales con solución salina deberá llevarse a cabo en forma periódica¹⁹, y para evitar sobreinfección.

El tratamiento no estará completo sin un seguimiento estrecho y prolongado de estos pacientes, recordar que la enfermedad puede durar por décadas y tener aparentes periodos de remisiones^{2,3,12}, por lo que la evaluación deberá ser con biopsias de lesiones recurrentes o sospechosas y cultivos de exudados nasales y en algunos casos, también de secreciones laringotraqueales.

COMPLICACIONES

Generalmente corresponden a las secuelas de la enfermedad en su tercer estadio, siendo la **estenosis** a cualquier nivel de afección lo más común, así podremos observar: estenosis de vestíbulo nasal, uni o bilateral; estenosis de rino u orofaringe, estenosis laringo-traqueal, dacreoestenosis, deformidad nasal (nariz de Hebra) por pérdida del sostén de las estructuras osteocartilaginosas (muy rara), atrofia de mucosas con infecciones frecuentes sobregregadas.

En el segundo estadio podría ser la insuficiencia respiratoria secundaria a la obstrucción laringotraqueal, por tejido granulomatoso, la cual si no es tratada a tiempo podría producir la muerte²¹. Más rara vez se observa invasión intraorbitaria, intracraneana e intratemporal.

HIPÓTESIS Y JUSTIFICACION

JUSTIFICACION

A pesar de que el escleroma respiratorio es endémico en diversos países, incluyendo Latinoamérica, en los que el padecimiento se ha relacionado directamente a mala higiene, hacinamiento, malnutrición y también predisposición genética^{22,24}, poco se sabe acerca de las características específicas de la respuesta inmune del individuo afectado y su interrelación con la bacteria causante de la enfermedad.

Se sabe que el contacto por muchos años, de un paciente con escleroma respiratorio con un individuo sano, puede no contagiar a éste último, pero en otros individuos sanos, aún el contacto por periodos cortos podría resultar en infección del individuo sano¹⁶, lo cual nos hace pensar, que en la patogénesis de la enfermedad influyen varios factores.

Estudios de medición cuantitativos de niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA) y niveles del componente C3 del complemento, en pacientes de rinoscleroma, sus

convivientes y controles sanos, muestran que en los primeros dos grupos, tienen niveles por encima del rango normal, lo cual sugiere que la inmunidad humoral en pacientes de rinoscleroma y sus contactos no está afectada ¹⁶, los niveles de IgM e IgE fueron similares en los 3 grupos. Tappozada y cols, en 1984 ³¹ empleando la prueba de fijación de complemento en pacientes con rinoscleroma, encontraron títulos altos, apoyando que la inmunidad humoral no está deteriorada .

En un estudio de inmunidad mediada por células se encontró que existe un deterioro en la función de los linfocitos "T" en los pacientes de rinoscleroma ^{22,28} y en algunos contactos, esto sugiere que la *Klebsiella rhinoscleromatis* puede afectar individuos con inmunodepresión celular ^{30,32} .

HIPÓTESIS

Dado que existe una deficiencia en la respuesta inmune celular en pacientes con rinoscleroma, es probable que se detecte una diferencia en la respuesta humoral entre éstos y sus convivientes sanos.

OBJETIVOS

1.- Investigar si existen diferencias en la respuesta inmune humoral entre pacientes con rinoscleroma, convivientes sanos y un grupo control de sujetos sanos, ante diferentes componentes de *Klebsiella rhinoscleromatis*.

2.- Evaluar si la detección de anticuerpos producidos puede ser utilizada como método diagnóstico para rinoscleroma.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio quedó constituida por siete pacientes de Escleroma respiratorio, trece familiares convivientes de los pacientes y veinticinco sujetos sanos control.

POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes con escleroma respiratorio: Fueron pacientes que acudieron al Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, de la Secretaría de Salud, en la ciudad de México, D. F.; captados en su primera consulta, en el periodo comprendido entre octubre de 1993 a febrero de 1994, con manifestaciones de escleroma respiratorio, que fueron diagnosticados por datos clínicos y el aislamiento de *Klebsiella rhinoscleromatis* a partir de muestras de exudado nasal o biopsias de cornetes, procesados en el servicio de bacteriología del laboratorio clínico del Instituto. Son pacientes que se encontraban sin tratamiento médico para su padeci-

miento, motivo de la consulta y que no tenían otras enfermedades concomitantes, ni se encontraban tomando medicamentos de ningún tipo.

Convivientes : Población de familiares convivientes de pacientes con escleroma respiratorio, cuyo estado de salud, se estableció por medio de la historia clínica, llevada a cabo por el departamento de Otorrinolaringología y comprobación por medio de realización de cultivo de exudado nasal por el servicio de bacteriología.

Controles sanos: Población de personas sanas, no convivientes de pacientes cuyo estado de salud se estableció, por medio de la historia clínica llevada a cabo por el servicio de Otorrinolaringología.

Población con las mismas características socioeconómicas y étnicas.

Obtención y procesamiento de muestras:

- Exudado nasal realizado realizado según la técnica convencional^{33,43}.
- Toma de muestra de sangre: Personal del departamento de Microbiología, 5 ml. por punción venosa, en vena periférica, sin anticoagulante.
- Separación del suero por centrifugación, 10 minutos a 3500 rpm y congelación a menos 70° C del suero, hasta su procesamiento.

Detección de anticuerpos específicos en contra de *Klebsiella rhinoscleromatis*:

Obtención de una suspensión de *Klebsiella rhinoscleromatis*, siguiendo la técnica de Tappozada³¹ en medio B.H.I. (Caldo de cerebro-corazón).

Para el inmunocensayo se sensibilizaron placas para ELISA (Polysorb Nunc Inter Med) con 100 microlitros de una dilución de 1:100 de la suspensión bacteriana en solución amortiguadora de carbonatos (0.05 M, pH 9.6), incubando a 4° C por 20 horas; después de lavar las placas, se incubaron con albúmina sérica bovina al 1% en amortiguador de fosatos con tween 20 (0.01 M, pH 7.2, tween al 0.05%) por 20 horas a 4° C.

Se lavaron las placas y se agregó 100 microlitros de una dilución 1:200 de cada muestra del suero, se incubó por una hora a 37° C, se lavó nuevamente y se agregaron 100 microlitros de una dilución 1:2000 de anti IgG humana conjugada a peroxidasa (Sigma Chemical Co. St. Louis).

Se incubó durante una hora a 37° C, finalmente se reveló con 100 microlitros de sustrato de OPD (ortho phenyl diamine), se paró la reacción a los 10 minutos con 50 microlitros de ácido sulfúrico 2.5 M.

Se leyeron las placas a 492 nm. en un lector de Elisa (Mustikan MCC/34 OP). Todas las muestras se colocaron por duplicado y en cada placa se colocaron 3 controles:

uno alto, medio y bajo, los dos primeros correspondieron a pacientes con rinoscleroma y el bajo correspondió a un suero control normal de una persona sana.

Detección de anticuerpos específicos en contra de un polisacárido purificado de *Klebsiella rhinoscleromatis*:

Separación de la cápsula de *K. rhinoscleromatis* a partir de un cultivo masivo en medio agar Hilton Müller, por licuado y centrifugación .

Purificación del polisacárido de la cápsula por el método de Westphal ³³

Para el inmunoensayo se sensibilizaron placas para ELISA (Polisorb Nunc Inter Med) con 100 microlitros de una solución del polisacárido que contiene 100 microgramos/ml. de carbohidratos totales en solución amortiguadora de carbonatos (0.05 M, pH 9.6) incubando a 4° C por 20 horas; después de lavar las placas se incubaron con albúmina sérica bovina al 1% en amortiguador de fosfatos con tween 20 (0.01 M, pH 7.2, tween al 0.05%) por 20 horas a 4° C.

Se lavaron las placas y se agregó 100 microlitros de una dilución 1:200 de cada muestra de suero. Se incubó por una hora a 37° C. Se lavó nuevamente y se agregaron 100 microlitros de una dilución 1:2000 de anti IgG humana conjugada a peroxidasa (Sigma Chemical Co. St. Louis).

Se incubó durante una hora a 37° C, finalmente se reveló con 100 microlitros de sustrato OPD (orto-fenil diamina) y se paró la reacción a los 10 minutos con 50 microlitros de ácido sulfúrico 2.5 M.

Se leyeron las placas a 492 nm. en un lector de Elisa (Mustikan MCC/34 OP). Todas las muestras se colocaron por duplicado y en cada placa se colocaron 3 controles: uno alto, medio y bajo; los dos primeros correspondieron a pacientes con rinoscleroma y el bajo correspondió a un suero control normal, de una persona sana.

Detección de anticuerpos específicos en contra de proteínas de membrana externa de *K. rhinoscleromatis*:

Purificación de proteínas de membrana externa de *Klebsiella rhinoscleromatis* basándose en la técnica de centrifugación con detergentes utilizada para *Klebsiella pneumoniae*³⁵.

Para el Inmunoensayo, se sensibilizaron placas para ELISA (Maxisorb) con 100 microlitros de una solución que contiene 1 microgramo/ml. de proteína en amortiguador de carbonatos (0.05 M, pH 9.6) incubando a 4° C por 20 horas; después de lavar las placas se incubaron con albúmina sérica bovina al 1% en amortiguador de fosfatos con tween 20 (0.01 M, pH 7.2, tween al 0.05%) por 20 horas a 4° C.

Se lavaron las placas y se agregó 100 microlitros de una dilución 1:200 de cada muestra de suero. Se incubó por una hora a 37° C . Se lavó nuevamente y se agregaron 100 microlitros de una dilución 1:2000 de anti IgG humana conjugada a peroxidasa (Sigma Chemical Co. St. Louis)

Se incubó durante una hora a 37°C, finalmente se reveló con 100 microlitros de sustrato de OPD, se paró la reacción a los 10 minutos con 50 microlitros de ácido sulfúrico 2.5 M.

Se leyeron las placas a 492 nm. en un lector de Elisa (Multiskan MCC/34 OP). Todas las muestras se colocaron por duplicado y en cada placa se colocaron 3 controles: uno alto, medio y bajo; los dos primeros correspondían a pacientes con rinoscleroma y el bajo correspondió a un suero control normal de una persona sana.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se calculó un índice de densidad óptica dividiendo el valor obtenido de cada muestra entre el valor obtenido del control medio .La comparación de los Índices de Densidad Óptica (IDO) entre los grupos se realizó por medio de la prueba de Kruscall-Wallis, y en aquellos, en los que hubo diferencia significativa, se realizaron comparaciones múltiples por medio de la prueba de rangos

de Wilcoxon. Los cálculos se hicieron con Minitab data analysis soft ware. Los parámetros de sensibilidad y especificidad se calcularon como se indica por K.Toman³⁷.

RESULTADOS

POBLACION DE ESTUDIO

El grupo problema (pacientes con escleroma respiratorio) estuvo constituido por 7 pacientes, **cinco** del sexo **femenino** y **dos** del sexo **masculino**, con un promedio de edad de 39.8 y 23.5 años respectivamente, con un intervalo de 27 a 55 años para el sexo femenino y 18 a 29 años para el sexo masculino. **Cinco** pacientes en estadio **granulomatoso** y **dos** en estadio **cicatricial**. Cuatro originarios del Distrito Federal, uno procedente del estado de Guerrero, uno del estado de Hidalgo y otro, originario del estado de Chiapas. El tiempo de evolución varió desde un año a quince años, con un promedio de 7 años, lo cual está acorde con la literatura médica.

En el grupo de convivientes, **seis** fueron del sexo **femenino**, con un promedio de edad de 21 años, con un intervalo de 16 a 28 años. **Siete** correspondieron al sexo **masculino** con un promedio de edad de 29.5 años, con un intervalo de 15 a 50 años. No tenían patología ni se encontraban tomando medicamento alguno.

El grupo de controles sanos, no convivientes, estuvo constituido por seis sujetos del sexo femenino con un promedio de edad de 32.6 años y un intervalo entre 25 a 37 años. Diecinueve fueron del sexo masculino con un promedio de edad de 27.4 años, con un intervalo entre 22 a 45 años.

Grupo	total	sexo		edad x	edad	
		F	M		min	max
Pacientes	7	5	2	35.1	18	55
Convivientes	13	6	7	25.6	15	50
Controles sanos	25	6	19	27.3	22	45

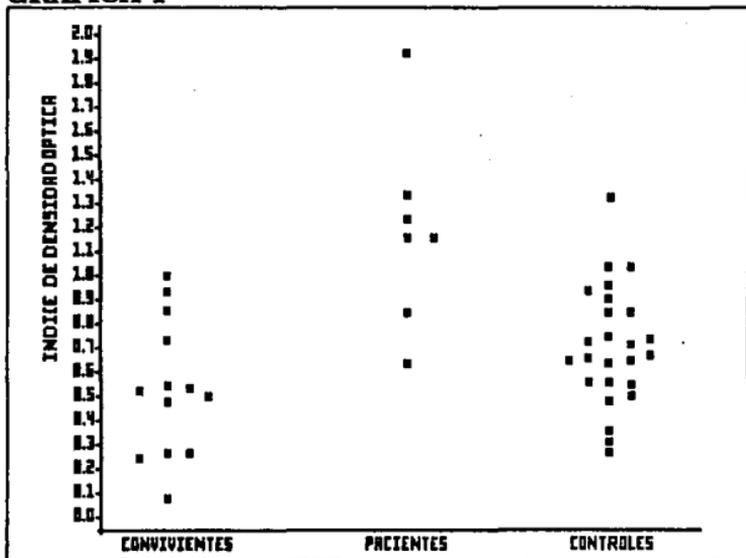
TABLA 1. Población de Estudio.

Resultados de Índice de Densidad Óptica: bacteria completa *Klebsiella rhinoscleromatis*.

Cuando el suero de los tres grupos se pusieron en contacto con la bacteria completa, todos presentaron respuesta; ésta fue prácticamente igual entre convivientes y controles sanos y se observó una diferencia entre los niveles de estos dos grupos en relación con los niveles de

anticuerpos del grupo de rinoscleroma, quienes daban índices de densidad óptica mayores. Los resultados de observan en la gráfica 1. Al aplicar las pruebas estadística (Kruscall-Wallis y pruebas de rangos de Wilcoxon) nos indican una diferencia significativa entre los grupos con una $p < 0.05$ (los valores se observan en las tablas 2 y 3).

GRAFICA 1



Resultados de Índice de densidad óptica para la determinación de anticuerpos en suero utilizando **bacteria completa** de *Klebsiella rhinoscleromatis* como antígeno en el ensayo. La población de estudio se muestra dividida en tres grupos definidos: convivientes, pacientes y controles. El resultado de cada sujeto se indica como un punto.

TABLA 2. Resultados de I.D.O. de bacteria completa.

GRUPO	PROMEDIO	DESV. EST.	P Kruscal-Wallis
PACIENTES	1.190	0.410	< 0.05
CONVIVIENTES	0.548	0.284	
CONTROLES SANOS	0.707	0.246	

TABLA 3. Comparaciones entre grupos con respecto al IDO* de bacteria completa.

GRUPO	PACIENTES	CONVIVIENTES
CONTROLES	0.0054	0.0821**
CONVIVIENTES	0.0026	

* Índice de densidad óptica

** No significativo.

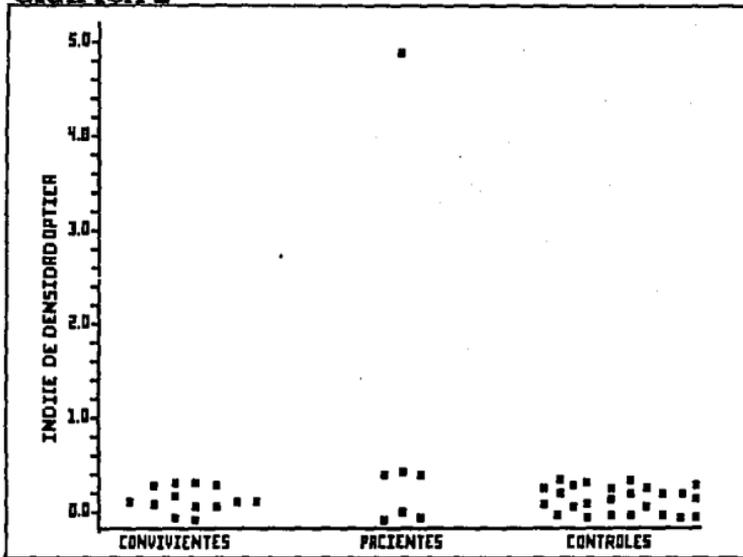
Resultados de Índice de Densidad Óptica: polisacárido de *Klebsiella rhinoscleromatis*.

Cuando el suero de los tres grupos se pusieron en contacto con el polisacárido purificado de la *Klebsiella rhinoscleromatis* (gráfica 2) no hubo diferencia en la respuesta de cada grupo, todos dieron índices de densidad óptica muy bajos, excepto un paciente de rinoscleroma, masculino de 18 años, con 5 años de evolución del padecimiento, el cual se encontraba en un estadio granulomatoso. Este mismo paciente en las tres pruebas dio índices de densidad óptica elevados. Al aplicar la prueba estadística de Kruscall-Wallis , se obtienen valores no significativos, con una $p > 0.05$ ($p: 0.867$). Los valores se observan en la tabla 4.

TABLA 4. Resultados de I.D.O. de Polisacárido.

GRUPO	PROMEDIO	DESV. EST.	P Kruscall-Wallis
PACIENTES	0.824	1.823	0.867
CONVIVIENTES	0.122	0.137	
CONTROLES SANOS	0.129	0.132	

GRAFICA 2



Resultados de Índice de densidad óptica para la determinación de anticuerpos en suero utilizando **polisacárido** de *Klebsiella rhinoscleromatis* como antígeno en el ensayo. La población de estudio se muestra dividida en tres grupos definidos: convivientes, pacientes y controles. El resultado de cada sujeto se indica como un punto.

Resultados de Índice de Densidad Óptica: proteínas de membrana externa de *Klebsiella rhinoscleromatis* :

Cuando los sueros de los tres grupos se pusieron en contacto con las proteínas de membrana externa de la *Klebsiella rhinoscleromatis* se observa que los valores entre el grupo de convivientes y controles son muy similares y dan índices de densidad óptica en niveles menores que los del grupo de rinoscleroma; se aprecian dos pacientes del grupo problema que dan niveles de respuesta semejantes a los dados por el grupo de convivientes y controles sanos (gráfica 3). Al aplicar las pruebas estadísticas se aprecia que sí existe diferencia significativa al hacer las comparaciones entre los diferentes grupos ($p < 0.05$) Los valores se observan en las tablas 5 y 6.

TABLA 5. Resultados de I.D.O. de PME*

GRUPO	PROMEDIO	DESV. EST.	P Kruscall-Wallis
PACIENTES	1,319	0.550	< 0.05
CONVIVIENTES	0.370	0.320	
CONTROLES SANOS	0.463	0.241	

*Proteínas de membrana externa.

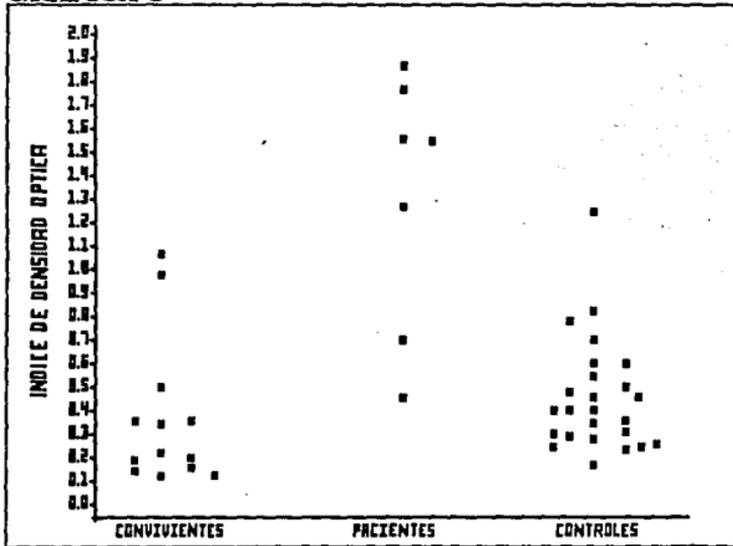
TABLA 6. Comparación entre grupos con respecto al IDO* de proteínas de membrana externa.

GRUPO	PACIENTES	CONVIVIENTES
CONTROLES	0.0010	0.0407**
CONVIVIENTES	0.0015	

* Índice de densidad óptica

** No significativo.

GRAFICA 3



Resultados de Índice de densidad óptica para la determinación de anticuerpos en suero utilizando **proteínas de membrana externa** de *Klebsiella rhinoscleromatis* como antígeno en el ensayo. La población de estudio se muestra dividida en tres grupos definidos: convivientes, pacientes y controles. El resultado de cada sujeto se indica como un punto.

Resultados de **sensibilidad y especificidad**: Valoramos los ensayos utilizados para su uso en el diagnóstico de rinoscleroma, se escogió el ELISA para bacteria completa y el ELISA para proteínas de membrana externa de la *Klebsiella rhinoscleromatis* dado que en estos ensayos los grupos muestran una diferencia significativa y se obtuvieron los siguientes resultados a un punto de corte del índice de densidad óptica en 1.1 para la bacteria completa y en 1.2 para las proteínas de membrana externa:

- Sensibilidad = 71.4%

- Especificidad= 97 %

Estos resultados son similares para ambos ELISA , aunque la gráfica nos indica una separación más clara cuando se utilizan proteínas de membrana externa.

DISCUSIÓN

El hecho de que la concentración media de inmunoglobulinas séricas IgG fuera significativamente mayor en pacientes con rinoscleroma y sus contactos, con respecto al grupo control, como lo reporta Dogheim y cols ¹⁶ podría sugerir que ambos estarían en contacto con la bacteria de igual forma y que respondían humoralmente de manera semejante, la diferencia solo era detectada al valorar la inmunidad celular como se hizo con la prueba de ventana cutánea (Skin window test) (Tappozada y cols 1984)³⁰, en la que valoraban la transformación linfoblástica posterior a la aplicación del antígeno de *Klebstella rhinoscleromatis* y encontraron que existía un deterioro en la función de los linfocitos T en los pacientes de rinoscleroma y en algunos de sus contactos, lo que hablaba de una depresión celular y apreciaban que un 60% de los familiares eran susceptibles a la infección y/o podían tener una infección subclínica.

Modlin y cols en 1983²⁸ y Missene y cols en 1992 ²² también observaron que existe una alteración en la

proporción de las subpoblaciones de linfocitos T, lo cual apoya la observación anterior.

En éste estudio los niveles de anticuerpos de los grupos de convivientes y pacientes tienen una diferencia estadísticamente significativa y los valores del grupo control son semejantes a los de los convivientes de rinoscleroma, aparentemente lo que indica, es que el contacto de los convivientes con la bacteria de los pacientes es mínimo y que probablemente ésta es controlada a nivel de la mucosa, de modo tal que no persiste el tiempo suficiente para la generación de anticuerpos, es decir: el antígeno no está presente para permitir la generación de anticuerpos en los convivientes. No así en los pacientes en los que la bacteria está presente y sus antígenos permanecen en el organismo y generan una respuesta inmune humoral, o bien, que a semejanza de tuberculosis, los sujetos con esta enfermedad crónica desarrollan principalmente una respuesta inmune de tipo humoral (TH2) y los convivientes infectados desarrollan una respuesta celular (TH1) sin desarrollo de anticuerpos lo cual permite en ellos la erradicación de la bacteria ⁴².

Los valores dados por los convivientes podrían deberse al contacto con enterobacterias, como los que presentan los controles sanos incluidos en el estudio, y sus anticuerpos dar reacción cruzada con antígenos de *Klebsiella rhinoscleromatis* aún cuando no sean generados por la bacteria misma.

Con respecto a los convivientes que tienen valores elevados de anticuerpos en contra de la bacteria completa y las proteínas de membrana externa, esto quizás no indica una permanencia del antígeno en su organismo, no valoramos la inmunidad celular de los individuos, pero sería recomendable valorar a estas personas a intervalos de tiempo largo, para determinar si son susceptibles a desarrollar la enfermedad en el futuro, si se mantienen en contacto con la bacteria, a diferencia de aquellos cuyos valores de anticuerpos son bajos.

Otro aspecto a valorar es si ésta diferencia en los niveles de anticuerpos se mantiene cuando se compare con otras estructuras y tal vez una purificación posterior de las proteínas de membrana externa a proteínas individuales .

Los valores bajos de reacción antígeno-anticuerpo encontrados en los tres grupos, cuando el suero de éstos se puso en contacto con el polisacárido purificado de la *Klebsiella rhinoscleromatis*, nos hace pensar que éste componente bacteriano es poco antigénico, ya que a pesar de la cronicidad del contacto de este antígeno con el organismo, no es capaz de despertar una respuesta humoral o bien ésta es mínima.

En relación a los anticuerpos contra proteínas de membrana externa, es aquí donde encontramos una diferencia mayor; los niveles en el grupo de rinoscleroma nos indica que éstas, son un grupo importante de antígenos.

nos y probablemente las que despiertan la respuesta humoral en una forma más específica, sin embargo, a pesar de los niveles altos, los enfermos persisten con su cuadro clínico, lo cual nos indica, que la respuesta humoral no ayuda a la erradicación de la bacteria y corrobora lo que ya conocemos previamente, de que la respuesta inmune celular es la que juega un papel más importante en la eliminación de estos organismos intracelulares.

Uno de nuestros pacientes, dio en los tres inmunoensayos, valores por encima al resto del grupo de rinoscleroma, se trató de un paciente del sexo masculino de 18 años de edad, con 5 años de evolución del padecimiento, al momento de la revisión se encontró en un estadio granulomatoso. Este paciente correspondió al más joven de nuestro grupo problema y por historia clínica no presentaba ningún otro padecimiento. Consideramos que sus buenas condiciones generales, edad y fase de la enfermedad contribuyeron a que humoralmente su respuesta inmune se haya presentado de esta manera.

Dos de nuestros pacientes con rinoscleroma dieron títulos bajos en los tres diferentes ELISA, inclusive, dando índices de densidad óptica similares a los dados por los grupos de convivientes y controles. Ambas pacientes del sexo femenino, una de ellas de 55 años de edad, con un tiempo de evolución de aproximadamente 15 años, se encontró en un estadio cicatricial, considera-

mos que en este caso, los niveles bajos de la respuesta humoral están influidos por varios factores como son: la edad de la paciente, la misma cronicidad del padecimiento y sobre todo, el hecho de encontrarse en un tercer estadio del padecimiento, donde sabemos, la bacteria es más difícil aislarla de los sitios de afección, ya que ésta se encuentra en muy poca cantidad y es, el proceso fibroso de la enfermedad lo que favorece las manifestaciones clínicas, más que la infección activa por la *Klebsiella rhinoscleromatis*. La otra paciente, femenina de 32 años, con un tiempo de evolución de aproximadamente 7 años, se encontró en un estadio granulomatoso; a la historia clínica, sin alguna otra causa aparente que le condicionará inmunosupresión, sin embargo, dada su respuesta inmune en valores menores a la de los otros pacientes, se considera que probablemente pudiera tener alguna otra causa de inmunosupresión no detectada al momento de su valoración.

No encontramos tendencia familiar en ninguno de nuestros pacientes estudiados, aunque reconocemos, que el número de nuestra población es pequeño y esto nos da limitaciones, por lo que consideramos, deberán realizarse estos estudios con una población mayor para dar crédito y/o descartar nuestras observaciones realizadas.

Por otro lado, si consideramos las prueba realizadas como candidatas a ser utilizadas como métodos de diagnóstico, sería el ELISA de la bacteria completa y el

de proteínas de membrana externa las que por sus valores de sensibilidad y especificidad, podrían darnos resultados aplicables para el diagnóstico de este padecimiento; probablemente, la prueba ELISA de proteínas de membrana externa por dar valores de un grupo más compacto, sería mejor como prueba de diagnóstico, aunque pensamos que esto ameritaría una población mayor para una mejor valoración de las pruebas, que parecen ser promisorias.

Los que tenemos el compromiso de atender estos enfermos debemos recordar que, el escleroma respiratorio o rinoscleroma continua siendo una entidad cuyo diagnóstico es en base a clínica, bacteriología, histopatología y métodos serológicos, que existe un problema inmunológico de fondo y que debemos estudiar a nuestros pacientes en forma integral y por periodos prolongados de tiempo.

CONCLUSIONES

1.- Existen diferencias cuantitativas en la respuesta humoral de nuestros pacientes y convivientes así como también entre los pacientes y controles sanos contra antígenos de la *Klebsiella rhinoscleromatis*, sobre todo hacia las proteínas de membrana externa.

2.- La respuesta humoral de nuestros pacientes fue alta en el 71.42% de ellos, en el resto, los niveles de anticuerpos fueron menores ; esto puede estar influido por otros factores como son edad, tiempo de evolución, estadio de la enfermedad o, tipo de respuesta inmune TH1 - TH2 .

3.- Se observó la respuesta humoral de los convivientes con niveles de anticuerpos similares a los de los controles sanos, este hallazgo difiere de otros estudios donde se reportan en valores mayores.

4.-La prueba de ELISA con la bacteria completa y con las proteínas de membrana externa podrán ser utilizadas como métodos diagnósticos para este padecimiento y de

acuerdo con nuestros resultados, es el ELISA con las proteínas de membrana externa de la *Klebsiella rhinoscleromatis* la que tiene un mayor índice de confiabilidad, con una sensibilidad de 71.4% y una especificidad de 97% de acuerdo a nuestros resultados,

5.- Es claro que la respuesta inmune celular es lo más importante en este tipo de infección, dado que la respuesta humoral no favorece la erradicación de la bacteria.

6.- Consideramos que el número de nuestra población es pequeño y que es necesario realizar en un futuro estos estudios con una población mayor.

REFERENCIAS

1. Claveau AM. :**Scleroma and Rhinoscleroma**. *Medicine Tropicale* 1992; 52(3): 291-7.
2. Stiernberg CH, Clark WD : **Rhinoscleroma - A diagnostic Challenge**. *Laryngoscope* 1983; 93: 866-870.
3. Shum TK, Whitaker CW, Meyer PR: **Clinical update in rhinoscleroma**. *Laryngoscope* 1982; 92: 1149-1153.
4. Okoth O, Bjerregaard B: **Scleroma in Africa: a review of cases from Kenya**. *East African Medical Journal* 1990; 67(4):231-236.
5. Zaharopoulos P, Wong JY: **Cytologic Diagnosis of rhinoscleroma**. *Acta cytologica* 1984; 28(2):139-142.
6. Gamca AM, El-Tatawi FA: **Etmoidal Escleroma: endoscopic diagnosis and treatment**. *Journal of Laryngol & Otology* 1992; 106 (9): 807-9.

7. Soni NK: **Antroscopy in rhinoscleroma.** Journal of laryngology & Otology 1992; 106(8): 697-8
8. GameaAM: **Role of endoscopy in diagnosing scleroma in its uncommon sites.** Journal of Laryngology & Otology 1990; 104(8):619-21.
9. RiFal M: **Laryngotracheal resection for post scleromatous laryngeal stenosis.** Journal of Laryngology & Otology 1989; 103(10):935-8.
10. Saad EF: **Antroscleroma.** The Journal of Laryngology & Otology 1988; 102: 362-64.
11. Abou-Seif SG, Baky FA, et al: **Scleroma of the upper respiratory passages: a CT study.** Journal of Laryngology & Otology 1991; 105(3):198-202.
12. Miller R D: **Obstructing Lesions of the larynx and trachea: Clinical and Pathophysiological aspects.** En: Fishman A P (ed): Pulmonary Diseases and disorders ,pp 1173-1187. (2a. ed, Cap. 71), 1988, McGraw-Hill Book Co., New York, N.Y.
13. Bass SP, Berend N, Mckenzie, Bullpitt P: **All that wheezes is not asthma.** Med. J. Aust 1991; 154:55-59.
14. Tapia Acuña R: **Endoscopy to the air passages with special reference to scleroma.** Ann. Otol., 1973; 82: 765-769.

15. Romero Cabello (ed): **Microbiología y Parasitología Humana** 265-270. 1a. ed, 1993, Panamericana.
16. Dogheim Y, Maher A, El-Sawy: **Serum immunoglobulin levels in rhinoscleroma contacts.** Journal of Laryngology and Otology 1986; 100: 171-173.
17. Zapata A, Barron M, Montiel J: **Tratamiento del escleroma respiratorio con ciclofosfamida y tetraciclinas.** Anales Soc Mex ORL 1986; 31 (3):100-102.
18. Macias LA, Macias B, Macias Jimenez B: **Manifestaciones otológicas en escleroma respiratorio.** Anales Soc Mex ORL 1987; 33(3): 145-49.
19. Borgstein J, Sada E, Cortes R: **Ciprofloxacin for rhinoscleroma and ozena.** Lancet 1993; 342: 122-
20. Maher A I, El-Kashlan H K, Soliman Y, Galal R: **Rhinoscleroma: Management by carbon dioxide surgical laser.** Laryngoscope 1990; 100:783-88.
21. Goldberg SN, Canalis RF: **Rhinoscleroma as a cause of airway obstruction.** Ear, Nose & Throat Journal 1980; 59: 145-149.
22. Missenc B, Vazquez R, Soda A, et al: **Current immunological concepts in respiratory scleroma.** Rev Inst Nal Enf Resp Méx 1992; 5(3): 153-158.

23. Toppozada H H, Gaafar H A: **The effect of streptomycin and irradiation on rhinoscleroma.** Journal of Laryngology & Otology 1986; 100: 809-815.
24. Batsakis JG, El-NaggarAK: **Rhinoscleroma and Rhinosporidiosis.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101:879-882.
25. Missene B, Vazquez R, Soda A, et al: **Tratamiento de escleroma respiratorio y rinitis atrófica primaria con factor de transferencia.** Rev Inst Nal Enf resp Méx 1992; 5(3): 123-129.
26. Holinger PH, Gelman H K, Wolfe C K: **Rhinoscleroma of the lower respiratory tract.** Laryngoscope 1977; 87:1-9.
27. Porto R, Hevia O, Hensley GT, Meyer PR: **Disseminated Klebsiella rhinoscleromatis infection.** Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1989; 113 (12):1381-3.
28. Modlin RL, Hofman FM, et al: **In situ demonstration of T lymphocyte subsets in granulomatous inflammation: leprosy, rhinoscleroma and sarcoidosis.** Clin. exp. Immunol. 1983; 51: 430-438.
29. Gamea A M: **Local rifampicin in treatment of rhinoscleroma.** Journal of Laryngology & Otology 1988; 102: 319-321.

30. Tappozada H, El-Sawy M, Malaty M, Dogheim Y: **The skin window test in rhinoscleroma contacts.** Journal of Laryngology & Otology 1984; 98: 475-79.
31. Tappozada H, Mazloun H, et al: **The complement fixation test in rhinoscleroma.**Journal of Laryngology & Otology, 97: 55-57.
32. Pialoux PC, Dupont B, et al: **Infection due to Klebsiella rhinoscleromatis in two patients infected with human immunodeficiency virus.**Clinical infectious Diseases 1993; 16(3):441-2.
33. Philipp Gerhardt (ed): **Manual of Methods for general Microbiology.** pg:347. 1a. ed, 1981, American Society for Microbiology. Washinton.
34. Gaafar H A, Helmi S A: **Tracheal scleroma: A contrast radiographic study.** J. Laringol Otol 1984; 98: 65-70.
35. Purificación y caracterización de proteínas de membrana externa de Klebsiella pneumoniae. (Tesis) México, D.F.: Escuela Nacional de ciencias biológicas, I.P.N., 1987.
36. Infante-Gil S, Zarate de Lara G (ed): **Métodos estadísticos: Un enfoque interdisciplinario.** 2a. ed., 1990, Trillas ed., México.

37. Toman K: **Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los test diagnósticos.** Boletín de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis 1981; 56 (1-2):19-30.
38. Karchev T, Kabakchlev P: **Amyloid-like protein in children with rhinoscleroma.** Rhinology 1989; 27(1):27-36.
39. Dawlatly EE, Anim J T, Baraka M E : **Local iatrogenic complications in nasopharyngeal rhinoscleroma.** Journal of Laryngology & Otology 1988; 102: 1115-1118.
40. Marquez MH: **Pathology and pathogenesis of respiratory scleroma.** Pathology 1977; 15:171-186.
41. Steffen TN, Smith IM: Scleroma: **Klebsiella rhinoscleromatis and its effect on mice.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1961; 70:935-952.
42. Kaufmann SH: **Immunity to intracellular bacteria.** Ann rev Immunol 1993; 11: 129-63.
43. Balows AW, Hausler Jr, et al (ed): Manual of clinical microbiology. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991.