

SENSIBILIDAD CUTANEA AL *C. immitis*. COMPARACION ENTRE LA REACCION A LA ESFERULINA Y A LA COCCIDIOIDINA EN EL HOMBRE ¹

Dr. H. B. Levine,² Antonio González Ochoa³ y David R. Ten Eyck⁴

Al comparar la reacción de sensibilidad cutánea tardía a la esferulina y a la coccidioidina entre 243 residentes de una zona en México donde la coccidioidomycosis es endémica, 64% de aquellos resultaron positivos a la esferulina y 41% a la coccidioidina. No hubo evidencia de que los antígenos produjeran reacciones positivas falsas.

Introducción

La utilidad de la coccidioidina (1) para diagnosticar la coccidioidomycosis o detectar exposición al *Coccidioides immitis* ha sido bien comprobada (2). Este antígeno se ha empleado en pruebas serológicas y para producir sensibilidad cutánea tardía. La coccidioidina se emplea más extensamente con esta última finalidad en procedimientos de diagnóstico, y en estudios epidemiológicos y ecológicos (3, 5).

En determinadas situaciones clínicas (1, 6) puede ser necesario emplear una dosis 10 veces más fuerte que la dilución de uso corriente al 1:100, recomendado por Smith y colaboradores (1), antes de determinar que no existe sensibilidad. Pero estos investigadores advirtieron que las concentraciones mayores aumentaban considerablemente la frecuencia de reacciones no específicas, y además no se recomienda su empleo

en encuestas habituales por las violentas reacciones que pueden producir en personas muy sensibles (7).

Levine, Cobb y Scarlone (8) observaron que los animales sensibilizados por la infección con *C. immitis* a menudo no reaccionaban positivamente a la coccidioidina, hecho que atribuían a la falta de sensibilidad del reactivo. La coccidioidina es el filtrado de un cultivo del micelio en caldo (9, 11), pero el micelio rara vez se observa *in vivo* (12); el *C. immitis* es un hongo dimorfo y la esférula es la estructura que se encuentra predominantemente en las lesiones (2). Por lo tanto, se preparó una "coccidioidina" de esférulas cultivadas y se comparó con la coccidioidina clásica. El nuevo antígeno, llamado "esferulina", detectó respuestas tardías en un porcentaje más alto de animales sensibilizados que la coccidioidina (8). La comparación se ha llevado a cabo en el hombre y los resultados son el tema de esta comunicación.

Materiales y métodos

Diseño experimental

Se aplicó la esferulina a 293 residentes (hombres, mujeres y niños) del estado de Sonora, México, región de muy alta endemidad a la coccidioidomycosis (4, 13, 14).

¹ Trabajo patrocinado por el Departamento de Promoción y Coordinación de Investigaciones, Organización Panamericana de la Salud. Las solicitudes de reimpresos deben dirigirse al Dr. H. B. Levine, Naval Biomedical Research Laboratory, Naval Supply Center, Oakland, California 94625. Este trabajo se publica simultáneamente en inglés en *American Review of Respiratory Disease* Vol. 107(3):379-386, 1973.

² Del Laboratorio Naval de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Salud Pública, Universidad de California, Berkeley.

³ Del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, México, D.F.

⁴ Unidad Naval No. 1 de Investigaciones Médicas, Universidad de California, Berkeley.

En 266 personas se leyó la reacción a las 24 y 48 horas; las restantes se presentaron para la lectura a las 24 o las 48 horas, pero no para ambas. Los sujetos estudiados (cuadro 1) procedían de un regimiento de caballería, de tribus indígenas Yaqui, y de estudiantes de enfermería. El grupo de control negativo estuvo integrado por 90 residentes de México, D.F., que nunca habían estado en regiones donde la coccidioidomycosis es endémica; 60 eran enfermos de la consulta externa del Departamento de Dermatología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, y el resto se encontraba hospitalizado en la Sección Clínica de la misma Institución. El diagnóstico de estos pacientes se presentará más adelante. Además, se estudiaron tres personas que habían padecido o padecían de coccidioidomycosis diseminada.

Con las excepciones que se señalarán más adelante, todos los sujetos recibieron inyec-

ciones de 0.1 ml de esferulina, coccidioidina e histoplasmina por vía intracutánea. Se administró histoplasmina con objeto de determinar si se presentaban reacciones cruzadas entre dicho antígeno y los otros (15). En el estado de Sonora se utilizó histoplasmina elaborada por Parke-Davis (Detroit) y en México, D.F., la que se utiliza en la Clínica de Micología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales por haberse agotado la primera.

La segunda histoplasmina había sido antes estandarizada por uno de los autores (AGO) contra la histoplasmina comercial en cobayos y en el hombre, y también había sido comparada anteriormente con histoplasmina comercial en un estudio de sensibilidad en caballos. Con ambos productos se obtuvieron tasas de reactores y reacciones comparables.

La esferulina se inyectó en el tercio superior de la superficie de flexión del antebrazo derecho, la coccidioidina en el sitio

CUADRO 1—Frecuencia de reacciones de sensibilidad tardía obtenidas con esferulina, coccidioidina e histoplasmina en residentes de regiones de México donde la coccidioidomycosis es endémica y no endémica.

Grupo, región, descripción	Número de sujetos	Lectura a las (horas)	Porcentaje de positivos ^a /antígenos		
			Esferulina	Coccidioidina	Histoplasmina
1. Endémica: Esperanza, Sonora. Soldados de caballería, 16 a 50 años de edad.	113	24 y 48	61.1	37.2	45.1
	122	24	40.6	26.5	32.0
Edad media: 26.3	126	48	63.5	37.3	45.9
2. Endémica: Potam, Sonora. Hombres y mujeres de la tribu Yaqui, 9 a 80 años de edad.	83	24 y 48	63.8	44.5	13.3
	90	24	45.6	22.2	11.1
Edad media: 25.4	91	48	63.7	35.2	11.0
3. Endémica: Potam, Sonora. Hombres y mujeres de la tribu Yaqui, 8 a 59 años de edad.	23	24 y 48	73.9	NR	NR
	26	24	53.8	NR	NR
Edad media: 23.2	24	48	70.8	NR	NR
4. Endémica: Obregón, Sonora. Estudiantes de cursos de pre- enfermería, 15 a 27 años de edad. Edad media: 17.7	47	24 y 48	70.4	46.8	17.0
	50	24	70.0	46.0	12.0
Edad media: 17.7	47	48	74.4	40.4	14.9
5. No endémica: México, D. F. Pacientes de la consulta externa y hospitalizados (hombres y mu- jeres), 4 a 82 años de edad.	86	24 y 48	0	0	12.8
	90	24	0	0	8.9
Edad media: 28.2	80	48	0	0	11.7

^a En los porcentajes obtenidos a las 24 y 48 horas se incluyeron algunos sujetos que no concurren a las dos lecturas (primera anotación para cada grupo). Las diferencias entre esferulina y coccidioidina fueron significativas (17) en todas las comparaciones ($p < 0.05$) en los grupos 1 a 4; en cambio, las diferencias entre estos grupos no lo fueron. La tasa de positividad a la histoplasmina en el grupo 1 fue bastante mayor ($p < 0.05$) que en todos los otros.

NR = No se realizó.

correspondiente del antebrazo izquierdo, y la histoplasmina en el tercio inferior del antebrazo, alternando entre el lado derecho e izquierdo en personas sucesivas, en un punto aproximadamente de 6 cm arriba del centro de la muñeca. Las inyecciones fueron aplicadas por enfermeras capacitadas o médicos, utilizando jeringas de plástico desechables (0.25 ml) y agujas (calibre 26).

El protocolo fue diferente del ya descrito en 29 sujetos: 26 personas de la tribu Yaqui que recibieron únicamente esferulina (cuadro 1, grupo 3), y en 3 pacientes con coccidioidomicosis diseminada en los que se ensayó la coccidioidina y la esferulina. A estos pacientes también se les administró una inyección intracutánea de control de 0.1 ml (1:10,000) de solución salina de mertiolato (0.85%) empleada para diluir los antígenos.

Antígenos y dosis

Todos los sujetos recibieron 2.8 μg de esferulina y 26 μg (0.1 ml a la dilución 1:100) de coccidioidina lote 64 D4, reconocida por su eficacia en la prueba cutánea (8). La cantidad de esferulina por dosis se determinó comparando la respuesta a la coccidioidina en animales y en sujetos voluntarios. La esferulina es el producto soluble obtenido de las esférulas de *C. immitis* desarrolladas *in vitro*. Para esta experiencia, la esferulina se preparó como ya se describió (8) con dos excepciones: las esférulas se sometieron a la autólisis por 40 días en lugar de 20, y fueron obtenidas de la cepa 46 en vez de las cepas empleadas anteriormente. La cepa 46 fue aislada en 1933 de un enfermo con una meningitis coccidioidomicrobica mortal (16).

Aunque la esferulina se preparó con las esférulas lavadas en agua destilada y la coccidioidina es el filtrado del cultivo de la fase micélica en un medio nutritivo, los antígenos se compararon por su peso en seco. Todos los nutrientes del medio fueron consumidos durante la producción de la coc-

cidioidina y son responsables de la cosecha micelial (9), y, por consiguiente, el contenido esencial tanto de la coccidioidina como de la esferulina es un material derivado del hongo y no de los componentes utilizados en el medio de cultivo.

Lecturas de las reacciones de sensibilidad

Se consideró la induración como único criterio para determinar sensibilidad cutánea tardía. Solamente se calificaron como positivas las reacciones de más de 5 x 5 mm. Los ejes en su mayor y menor longitud de las áreas induradas se midieron a las 24 y 48 horas y el promedio se utilizó para calcular la media y la mediana del grupo (figura 1).

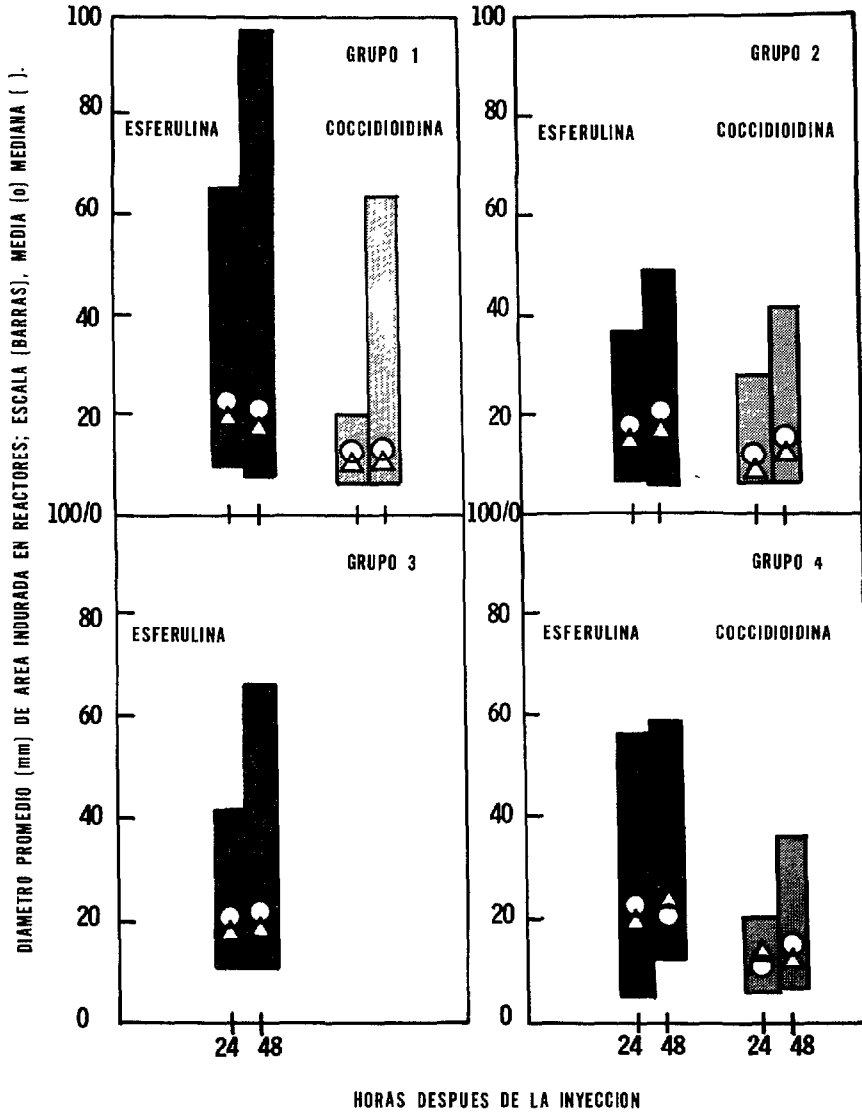
Resultados

Reactividad cutánea tardía a la esferulina y a la coccidioidina

Se observó una proporción alta de reacciones a la prueba de sensibilidad cutánea entre los 243 residentes del estado de Sonora en los que se comparó la coccidioidina y la esferulina a las 24 y 48 horas (cuadro 1, grupos 1, 2 y 4): 64% fueron positivos a la esferulina y 41% a la coccidioidina. La diferencia en las tasas de respuesta entre ambos antígenos fue muy significativa (17), pero las variaciones entre grupos (cuadro 1) de la región endémica, que se exploraron con el mismo antígeno no fueron significantes. En ningún caso un sujeto que reaccionó a la coccidioidina dejó de reaccionar a la esferulina; sin embargo, en el 35% de los reactores a la esferulina, la reacción a la coccidioidina fue negativa. Ninguno de los 86 residentes de la ciudad de México que no habían estado en una zona endémica (cuadro 1, grupo 5) fue positivo a la esferulina o a la coccidioidina.

En todos los individuos que reaccionaron a la esferulina a las 24 horas se mantuvo la positividad a las 48 horas (cuadro 1); pero como a las 24 horas no se había presentado

FIGURA 1—Reacciones a la esferulina y a la coccidioidina entre residentes* de regiones de México donde la coccidioidomycosis es endémica.



* Véase en el cuadro 1 la descripción y ubicación de los grupos.

reacción a la esferulina o a la coccidioidina en una tercera parte de los sujetos, fue necesario hacer una segunda lectura a las 48 horas. Hubo una excepción a esta observación en las estudiantes de enfermería (cuadro 1, grupo 4) en las que el promedio de reacción con ambos antígenos fue muy alto a las 24 horas. Este grupo había sido explorado con relación a la coccidioidina

seis semanas antes lo que pudo haber contribuido a acelerar la reacción; la coccidioidina estimula la proliferación de linfocitos en los sujetos sensibles a la coccidioidina así como *in vitro* (18).

En el cuadro 2 se comparan las tasas específicas de edad en los reactores a la esferulina y a la coccidioidina pertenecientes a la tribu Yaqui. Aunque la tasa para am-

CUADRO 2—Distribución de la sensibilidad cutánea a la esferulina y a la coccidioidina en la tribu Yaqui: tasas específicas de edad.

Grupo	Reactivo	Reactores positivos ^a /total (grupo de edad)					
		6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	> 30
2	Esferulina	6/8 (75.0%)	10/14 (71.4%)	15/22 (68.2%)	9/13 (69.2%)	4/7 (57.1%)	9/19 (47.4%)
	Coccidioidina	3/8 (37.5%)	7/14 (50.0%)	12/22 (54.5%)	8/13 (60.0%)	3/7 (42.9%)	4/19 (21.1%)

^a Las diferencias asociadas con la edad no fueron significativas (17).

bos antígenos parece disminuir después de los 26 años de edad, la disminución no fue significativa según el análisis por la prueba chi cuadrada (17). En todos los grupos, sin distinción de edad, fue evidente la mayor sensibilidad a la esferulina en comparación con la coccidioidina. Como la conversión de la reacción en la mayoría de las personas se hace dentro de los primeros 10 años de vida, la sensibilidad relativa a la esferulina parece ser independiente del intervalo entre la infección primaria y la prueba.

Es de interés epidemiológico (cuadro 3) notar que la tasa de reactividad a la esferulina y a la coccidioidina entre los soldados de caballería aumentó en forma pronunciada después de residir un año en la región endémica de Esperanza, Sonora, sin que hubiera cambio importante posteriormente; sin embargo, la tasa de positividad de 31% del primer año no puede considerarse como tasa de conversión para ese año ya que 8 de los 16 soldados de este grupo procedían de zonas mexicanas donde la coccidioidinosis es endémica (4).

En casi todos los sujetos que reaccionaron a la esferulina y a la coccidioidina, aquella produjo una reacción un poco más acentuada. En los reactores se observó que a las 48 horas el diámetro medio general del área de induración (calculado del promedio de los ejes más largos y más cortos) era de 21.2 mm como respuesta a los 2.8 µg de esferulina, mientras que la induración con la coccidioidina era de 15.5 mm en respuesta a 26 µg. (figura 1). La figura también muestra que las reacciones a la esferulina fueron comparables en los grupos que recibieron solo este antígeno (grupo 3), o la esferulina más otro antígeno (grupo 1, 2, 4). El análisis de los datos mostró igualmente que la prueba de la histoplasmina no pareció aumentar o disminuir las reacciones a la coccidioidina o a la esferulina.

Consideraciones sobre la reactividad cruzada

No se encontró evidencia de sensibilización cruzada por *Histoplasma capsulatum* y *C. immitis*, inclusive entre los reactores muy sensibles a uno de estos antígenos. A este

CUADRO 3—Distribución de la sensibilidad cutánea a la esferulina y a la coccidioidina entre soldados de caballería en función de la duración de la residencia en la zona estudiada.

Grupo	Reactivo	Reactores positivos ^a /total (años en Esperanza)			
		0-1	2-10	11-20	21-30
1	Esferulina	5/16 (31.3%) ^b	41/66 (62.1%)	13/18 (72.2%)	10/12 (83%)
	Coccidioidina	2/16 (12.5%) ^b	25/66 (37.9%)	9/18 (50%)	6/12 (50%)

^a La mayoría de los soldados procedían de zonas donde la coccidioidinosis es endémica o viajaron en dichas zonas; por consiguiente, las tasas de reactores podrían reflejar la infección con *C. immitis* en otros lugares fuera de Esperanza o Sonora.

^b Significativamente (17) menor que en la residencia de mayor duración; p = 0.05 para la esferulina, 0.10 para la coccidioidina.

respecto, todos los sujetos con reacción positiva a la histoplasmina en la ciudad de México (cuadro 1) fueron negativos a los otros antígenos, y entre los grupos de regiones endémicas a la coccidioidomycosis, 31 de los 70 reactores a la histoplasmina fueron negativos a los otros dos antígenos. Además, ni las proporciones altas ni las bajas de los reactores a la coccidioidina y a la esferulina se correlacionaron con las proporciones correspondientes de reactores a la histoplasmina (cuadro 1).

En cuanto a especificidad, también se observa que las reacciones a la esferulina y a la coccidioidina fueron uniformemente negativas en personas con micosis superficiales y profundas no relacionadas con la ya mencionada, ni con infecciones bacterianas, virales y parasitarias u otras enfermedades de la piel (cuadro 4).

Casos especiales

Un hombre de 29 años, del estado de Sinaloa, había padecido de coccidioidomycosis diseminada durante seis años, con lesiones pulmonares, comprobadas mediante rayos X, lesiones óseas y cutáneas de las que se había aislado *C. immitis*. Recibió trata-

miento con anfotericina B habiéndose convertido en asintomático. Una prueba con coccidioidina practicada seis meses antes había sido negativa. Al repetirse la prueba para este estudio no reaccionó a la coccidioidina, pero con la esferulina acusó una reacción altamente positiva (35 x 40 mm de induración a las 24 horas, y 40 x 55 mm de induración a las 48 horas). El control salinomertiolato fue negativo.

Un hombre de 24 años, del estado de Chihuahua, presentó lesiones óseas, de las que se cultivó *C. immitis* aproximadamente un año antes de realizarse este estudio. En aquella época presentaba también lesiones pulmonares y cutáneas y la reacción a la coccidioidina fue negativa; pero seis meses después del tratamiento con anfotericina B, la reacción a la coccidioidina acusó resultados dudosos, mejoró clínicamente y regresó a su trabajo. En la fecha de este estudio sus reacciones a la esferulina y a la coccidioidina fueron negativas; sin embargo, ambos antígenos produjeron un eritema intenso, difuso, a las 24 horas (19 x 20 mm de diámetro en ambos reactores), pero no hubo induración y el eritema prácticamente desapareció a las 48 horas.

CUADRO 4—Situación del diagnóstico de 86 personas que no reaccionaron a la coccidioidina ni a la esferulina (grupo 5).

Situación del diagnóstico (No.)	Total
<i>Sin enfermedad</i> (6)	6
<i>Micosis</i>	
<i>Tinea pedis</i> (1); cromomicosis (1); candidiasis (1); micetoma actinomicético (6); dermatofitosis (sin diagnosticar, 1)	10
<i>Infecciones bacterianas</i>	
Acné vulgaris (4); infección periungueal (1); impétigo (1); tuberculosis (6); lepra lepromatosa (4)	16
<i>Virosis</i>	
Verrugas vulgaris (5)	5
<i>Infecciones parasitarias</i>	
Sarna (3); cisticercosis (1); anquilostomiasis (4); parasitosis intestinal (2); prurigo de insectos (1); oncocercosis (2)	13
<i>Alergias</i>	
Urticaria (1); dermatitis medicamentosa (1); dermatitis por contacto (2); eritema (2)	6
<i>Otras</i>	
Eczema (7); rosácea (1); vitiligo (8); dermatitis seborreica (1); neurodermatitis (7); erupción lumínica polimorfa (3); prurito senil (1); pénfigo vulgar (1); úlcera por estásis (1)	30

Un hombre de 73 años, chofer, de México, D.F., había efectuado numerosos viajes a regiones del país donde la coccidioidomicosis es endémica. Cuatro años antes de realizarse este estudio presentó lesiones cutáneas de las que se cultivó *C. immitis*. Había sido tratado con anfotericina B de manera intermitente durante los dos últimos años, pero todavía tenía lesiones supurativas con presencia del hongo. Una prueba de coccidioidina realizada seis meses antes había dado resultados negativos. Durante este estudio sus reacciones a la esferulina y a la coccidioidina fueron negativas.

Discusión

La observación de que la esferulina y la coccidioidina difirieron en su capacidad de producir reacción cutánea de sensibilidad concuerda con la hipótesis de que existen diferencias antigénicas en las formas esferular y micélica de *C. immitis*. Esto se ha señalado con respecto a otras funciones antigénicas de esas estructuras; las esférulas muertas indujeron una inmunidad mucho mayor que el micelio muerto (19, 20), y las relaciones serológicas entre ambos (21, 24) fueron muy diversas.

También existen diferencias físicas entre la coccidioidina y la esferulina. La coccidioidina es termoestable; existe información de que su potencia no se reduce al calentarse de 60° a 80° C durante 30 minutos (25), ni al someterse a la acción del autoclave (26). Smith y colaboradores (1) observaron una ligera reducción en la actividad de la coccidioidina después de haber sido tratada en autoclave a 120° C por 10 minutos, o al vapor por una hora. La esferulina, en cambio, contiene un componente termolábil que es inactivado a 60° C durante 20 minutos (8), y los estudios efectuados en animales han demostrado que tal tratamiento reduce notablemente su potencia para pruebas cutáneas. Este estudio

mostró diferencias de potencia entre la esferulina y la coccidioidina como ha sido revelado por la relación dosis-reacción (figura 1). No se sabe si la dilución 1:10 de coccidioidina, que no se empleó en este estudio por las razones antes mencionadas, hubiera descubierto otros reactores. Tampoco se sabe si una concentración mayor de esferulina habría acusado proporciones más altas de reactores. Sin embargo, con las dosis empleadas se encontró que 16 sujetos en este estudio, con intensa reacción a la esferulina (más de 18 mm de diámetro de induración) no respondieron en absoluto a la coccidioidina. Esta observación que incluye el 10% de todos los reactores a la esferulina, junto con las diversas propiedades físicas de ambas preparaciones, revelan que la esferulina y la coccidioidina difieren tanto cualitativa como cuantitativamente.

El hallazgo de reacciones negativas a la coccidioidina al 1:100 en tres enfermos de coccidioidomicosis diseminada concuerda con las observaciones de otros autores (27, 29), siendo significativo que la dosis de esferulina adecuada para los fines de este estudio produjo respuesta en uno de estos enfermos, quien había mostrado marcada mejoría clínica después del tratamiento. Si bien es prematuro especular sobre la significación pronóstica de la sensibilidad a la esferulina, este asunto merece ser estudiado.

Para esta investigación se seleccionó originalmente un diseño experimental que permitiera comparar la acción de la esferulina y de la coccidioidina en localidades donde se suponía que la proporción de reactores variara de baja a elevada. Se previó que en los habitantes de zonas urbanas donde la coccidioidomicosis es endémica, la tasa sería inferior a la de los residentes de zonas rurales expuestas frecuentemente al polvo. Inesperadamente, en los estudiantes de enfermería, principalmente de zonas urbanas y con residencia en Ciudad Obregón, se obtuvo la misma alta proporción de positividad que en los miembros de tribus de zonas

rurales y en los soldados de caballería. La tasa obtenida en los estudiantes de enfermería no podría atribuirse a las pruebas anteriores de coccidioidina que se les había practicado, ya que este antígeno generalmente no produce sensibilidad tardía (30). Aunque no se comparó a los estudiantes de esta escuela con los de otras, se observó que la escuela está situada a 100 metros de la periferia de la ciudad, junto a terrenos polvorientos con caminos sin pavimentar. Desde el punto de vista ecológico la escuela no se encuentra en una zona urbanizada.

Resumen

La esferulina, un nuevo antígeno preparado de la forma esferular de *Coccidioides immitis*, fue comparada con la coccidioidina clásica derivada de la forma micélica por lo que respecta a la reacción de sensibilidad cutánea tardía. Entre 243 residentes de una región de México donde la coccidioidomycosis es endémica, la relación de reactores positivos a la esferulina (2.8 µg) fue de 64% comparada con 41% a la coccidioidina

(1:100; 26.0 µg). Todos los reactores a la coccidioidina reaccionaron a la esferulina. Sin embargo, la reacción a la coccidioidina fue negativa en el 35% de los reactores a la esferulina. Ninguno de los antígenos produjo reacciones en 86 individuos que jamás habían estado en zonas donde la coccidioidomycosis es endémica. Tampoco hubo evidencia de que alguno de los antígenos produjera reacciones positivas falsas en individuos reactores a la histoplasmina o en casos de otras micosis o enfermedades no micóticas. □

Agradecimientos

Los autores agradecen a los soldados del 18° Regimiento de Caballería de Esperanza, a los estudiantes de la Escuela de Enfermería de Ciudad Obregón, y a la tribu Yaqui la colaboración brindada. Expresan asimismo su gratitud al personal del Instituto Mexicano del Seguro Social, de Ciudad Obregón y de Potam, y al del Centro de Salud de Potam. También agradecen a los Dres. Oscar Velasco Castrejón y Manuel Anaya Carrasco, de México D.F., y a los Dres. E. Roberto Marcor Mora, Gustavo Ayala, Eustolio del Río y Alfredo Chacón Madrid, de Ciudad Obregón, Sonora.

REFERENCIAS

- (1) Smith, C. E. *et al.* "The use of coccidioidin". *Amer Rev Tuberc* 57:330, 1948.
- (2) Fiese, M. J. *Coccidioidomycosis*. Thomas: Springfield, Ill., 1958.
- (3) Maddy, K. T. "Ecological factors possibly relating to the geographic distribution of *Coccidioides immitis*". En *Proceedings of the Symposium on Coccidioidomycosis*. U.S. Pub. Service Pub. No. 575, 144, 1957.
- (4) Gonzalez-Ochoa, A. "Coccidioidomycosis in Mexico". En *Proceedings of the Second Coccidioidomycosis Symposium*. Arizona State Dept. of Health, Publication No. 293, 1967.
- (5) Smith, C. E. "Diagnosis of pulmonary coccidioid infections". *Calif Med* 75:385, 1951.
- (6) Smith, C. E. y Campbell, C. "Question and answer period on the serology of coccidioidomycosis". En *Proceedings of the Symposium on Coccidioidomycosis*, U.S. Public Health Service Publication No. 575, 53, 1957.
- (7) Smith, C. E. "Coccidioidomycosis". *Med Clin N Amer* 27:780, 1943.
- (8) Levine, H. B.; Cobb, J. M., y Scalapone, G. M. "Spherule coccidioidin in delayed dermal sensitivity reactions of experimental animals". *Sabouraudia* (Great Britain) 7:20, 1969.
- (9) Pappagianis, D. y Kobayashi, G. S. "Production of extracellular polysaccharide in cultures of *Coccidioides immitis*". *Mycologia* 50:229, 1958.
- (10) Pappagianis, D. *et al.* "Studies of antigens from young mycelia of *Coccidioides immitis*". *J Infect Dis* 108:35, 1961.
- (11) Pappagianis, D.; Putman, E. W., y Kobayashi, G. S. "Polysaccharide of *Coccidioides immitis*". *J Bact* 82:714, 1961.

(12) Huntington, R. W., Jr. et al. "Pathologic and clinical observations on 142 cases of fatal coccidioidomycosis with necropsy".

En *Proceedings of the Second Coccidioidomycosis Symposium*, Arizona State Dept. Health Publication No. 143, 1967.

Dermal sensitivity to *C. immitis*. A comparison of responses elicited in man by spherulin and coccidioidin (Summary)

Spherulin, a new reagent prepared from the spherule form of *Coccidioides immitis*, was compared with classic mycelium derived coccidioidin in dermal sensitivity reactions of man. Among 243 residents of a region of Mexico endemic for coccidioidomycosis, the reactor ratio was 64% with spherulin (2.8 μ g) compared to 41% with coccidioidin (1:100; 26.0 μ g). All reactors to coccidioidin were reactive to spherulin; however, the coccidioidin reaction was nonreactive in 35% of the reactors to

spherulin. Also, spherulin elicited a strong reaction in a subject who had had disseminated coccidioidomycosis and in whom the coccidioidin test was nonreactive. Neither of the reagents elicited reactions in any of 86 subjects who had never entered an area of coccidioidal endemicity; nor was there evidence that either reagent produced false positive reactions in subjects reactive to histoplasmin or in those with a variety of other mycotic and nonmycotic diseases.

Sensibilidade cutânea ao *C. immitis*: comparação entre a reação à esferulina e à coccidioidina no homem (Resumo)

A esferulina, novo antígeno preparado com a forma esferular de *C. immitis*, foi comparada com a coccidioidina clássica oriunda da forma micélica, no que respeita à reação de sensibilidade cutânea tardia. Em 243 residentes de uma região do México, em que a coccidioidomycose é endêmica, a percentagem de reatores positivos à esferulina (2,8 μ g) foi de 64%, ao passo que foi de 41% a de reatores à coccidioidina (1:100; 26,0 μ g). Todos os reatores à coc-

cioidina reagiram à esferulina. Entretanto, a reação à coccidioidina foi negativa em 35% dos que reagiram à esferulina. Nenhum dos antígenos produziu reações em 86 indivíduos que jamais haviam estado em zonas em que a coccidioidomycose é endêmica. Tampouco houve evidência de que algum dos antígenos produzisse reações positivas falsas em indivíduos que reagem à histoplasmina ou em casos de outras micoses ou de doenças não micóticas.

Sensibilité cutanée à *C. immitis*: étude comparée de la réaction avec la sphéruline et la coccidioidine chez l'homme (Résumé)

La sphéruline, un nouvel antigène préparé à partir de la forme sphéroïde de *Coccidioides immitis*, a été comparée à la coccidioidine classique dérivée de la forme mycélienne en ce qui concerne la réaction de sensibilité cutanée tardive. Chez 243 habitants d'une région du Mexique où la coccidioidomycose est endémique, le rapport des réacteurs positifs avec la sphéruline (2,8 μ g) a été de 64% contre 41% à la coccidioidine (1:100; 26,0 μ g). Tous les réacteurs avec la coccidioidine ont été sensibles

à la sphéruline. Toutefois, la réaction avec la coccidioidine a été négative dans 35% des réacteurs avec la sphéruline. Aucun des antigènes a produit des réactions chez 86 sujets qui n'avaient jamais été dans les zones où la coccidioidomycose est endémique. Rien ne permet de conclure que l'un quelconque des antigènes ait produit des réactions positives fausses dans les différents réacteurs avec l'histoplasmine ou dans le cas d'autres mycoses ou maladies mycosiques.