

Papel del sistema inmune en patologías fúngicas gastrointestinales.

Role of the immune system in gastrointestinal fungal pathologies.

María José Uribe Calvo¹, Sofía Villalobos Abarca², Yosseline Morales Rodríguez³, Evelyn Calderón Ureña⁴, Melanny Sánchez Acevedo⁵

1, 2, 3, 4 y 5 Licenciada, Facultad Microbiología, CCSS, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Sofía Villalobos Abarca sofyvillalobos@gmail.com

RESUMEN

Las patologías fúngicas gastrointestinales son infecciones de importancia clínica en pacientes inmunocomprometidos y los sitios de mayor afectación suelen ser la boca y el intestino. Su finalidad es brindar al personal de salud una guía para que pueda realizar un diagnóstico oportuno y rápido al valorar la gran gama de agentes fúngicos involucrados en infecciones gastrointestinales y su interacción con el sistema inmune, el cual está presente ampliamente en el tracto gastrointestinal. Si bien las patologías fúngicas gastrointestinales no son la primera causa a investigar, estas existen y pueden tener implicaciones clínicas graves para el paciente. Como siempre el sistema inmune logra su función mediante la respuesta inmune innata y adaptativa, componentes celulares y humorales, y hay estrategias de defensa constitutivas. El desempeño del sistema inmune en infecciones fúngicas ha sido estudiado con mayor detalle en *Candida*, lo cual sirve de referencia con respecto a otras infecciones gastrointestinales causadas por hongos. Sin embargo, existen otros agentes que pueden causar afectación fúngica gastrointestinal como paracoccidiodomicosis, histoplasmosis, criptococosis, blastomicosis, zigomicosis, aspergilosis y coccidiodomicosis, cada una con estrategias particulares para enfrentarse al sistema inmunológico intestinal.

Palabras clave: Patologías fúngicas, candidiasis, paracoccidiodomicosis, histoplasmosis, criptococosis.

ABSTRACT

Gastrointestinal fungal pathologies are infections of clinical importance in immunocompromised patients and the sites of greatest involvement are usually the mouth and intestine. The study carried out corresponds to a non-systematic review of the literature that covers the topics of gastrointestinal fungal infection and the role of the immune system. Its purpose is to provide health personnel with a guide so that they can make a timely and rapid diagnosis by assessing the wide range of fungal agents involved in gastrointestinal infections and their interaction with the immune system, which is widely present in the gastrointestinal tract. Although fungal gastrointestinal fungal pathologies are not the first cause to be investigated, they do exist and can have serious clinical implications for the patient. As always, the immune system achieves its function through the innate and adaptive immune response, cellular and humoral components, and there are constitutive defense strategies. The

Cómo citar:

Uribe Calvo, M. J., Villalobos Abarca, S., Morales Rodríguez, Y., & Sánchez Acevedo, M. Papel del sistema inmune en patologías fúngicas gastrointestinales. *Revista Ciencia Y Salud*, 7(1). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i1.540>

Recibido: 03/Jul/2022

Aceptado: 13/Mar/2023

Publicado: 16/Mar/2023



performance of the immune system in fungal infections has been studied in greater detail in *Candida*, which serves as a reference with respect to other gastrointestinal infections caused by fungi. However, we must remember that there are other agents that can cause gastrointestinal fungal involvement such as paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, cryptococcosis, blastomycosis, zygomycosis, aspergillosis, and coccidioidomycosis, each with particular strategies to deal with the intestinal immune system.

Keywords: Fungal pathologies, candidiasis, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, cryptococcosis.

INTRODUCCIÓN

Las patologías fúngicas gastrointestinales ocurren en pacientes sometidos a eventos de inmunosupresión, quienes necesitan una mayor vigilancia y monitoreo continuo. En este grupo se encuentran los portadores del virus de la inmunodeficiencia humana, trasplantados, con enfermedades oncohematológicas, en quimio y radioterapias, diabéticos o con deficiencias en alguna vía de la inmunidad innata o adaptativa.

Por tanto, se abordará en forma global los aspectos más importantes de la inmunidad que pueden favorecer la aparición de infecciones fúngicas gastrointestinales, así como las estrategias de los hongos para ocasionar este tipo de infecciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión no sistemática del material literario referente al tema de micología médica, medicina y patología en publicaciones de revisión y reporte de casos clínicos en revistas indexadas, simposios y congresos de micología; así como recurso virtual para obtener la información a través de plataformas de acceso libre como Pubmed, PLoS y NCBI; y las revistas de índole médica y científica del Repositorio de la Universidad de Costa Rica. Para ello se utilizó palabras clave como patología fúngicas, sistema inmune, enfermedad fúngica gastrointestinal, disbiosis, patogénesis en la infección fúngica gastrointestinal, candidiasis intestinal, entre otras. Se utilizaron filtros para obtener referencias lo más recientes posibles con menos de 10 años. Como paso inicial se buscó y recopiló gran cantidad de información acorde con el tema de investigación cuya procedencia fuera confiable. Luego se hizo una distribución de la información según subtemas y apartados que pudieran enriquecer y ampliar la revisión bibliográfica. Por último, se procedió con el análisis de la información encontrada de manera tal que esta se ajustara al tema delimitado.

Inmunidad fúngica gastrointestinal: papel de los actores principales

El sistema gastrointestinal no solo corresponde a un vasto conjunto de órganos con habilidades particulares para la digestión del bolo alimenticio. Sino que en él también ocurre una gran cantidad de interacciones entre el sistema inmune asociado con las mucosas y los elementos extraños a los que se expone (virus, bacterias, hongos), que eventualmente podrían inducir al individuo a estados patológicos.

Sobre esas interacciones inmunológicas, particularmente, hacia los elementos fúngicos, existen algunos actores de especial importancia en los procesos patológicos. Por ejemplo, se conoce en la respuesta inmune celular que los neutrófilos, los monocitos CCR2+ Ly6C+, los fagocitos mononucleares CX3CR1+, las células dendríticas CD11b+ CD103+, las células NK y las células epiteliales, desempeñan importantes funciones en la inmunidad antifúngica con papeles de reconocimiento, fagocitosis y muerte, así como la comunicación célula- célula (1, 2).

Incluso los receptores de membrana en estas células son bastante específicos y reconocen antígenos exclusivos de la pared celular de los hongos. Receptores como Dectina-1, Dectina-2, Dectina-3, Mincle, receptores de manosa o los receptores de lectina tipo C o CLR, al unirse con sus antígenos, producen una transducción de señales vía kinasas por fosforilación de los dominios ITAM que lleva al reclutamiento y la activación de la

cascada de fosfolipasas $C\gamma 2$ ($PLC\gamma 2$), que finalmente desencadenan en la activación celular para el desarrollo de una respuesta inmune adecuada frente a la invasión fúngica (3).

Algunos de estos receptores celulares como el de Dectina-2, al ser inductor de la respuesta TH17, es clave para el mantenimiento de la microbiota normal en las mucosas para evitar condiciones de disbiosis, lo que demuestra el valor crucial de estas moléculas en la regulación inmunológica (2).

De hecho, ante deficiencias en CARD9 (una de las proteínas de la cascada de fosforilación) se ha encontrado una susceptibilidad aumentada a infecciones fúngicas, manifestadas como candidiasis mucocutáneas persistentes y recurrentes; con una disminución de la respuesta TH17 (2).

Así también, intracelularmente, otras proteínas como los inflamomas NLRP3, NLRC4, la caspasa 1 y la IL-1 β poseen funciones en la regulación de los procesos inflamatorios y la respuesta inmunológica frente a patógenos fúngicos, en un delicado balance para evitar enfermedad (2, 4).

Muchas de estas interacciones son particulares de algunos hongos, y aunque pueden compartir características generales de la respuesta inmunitaria, poseen elementos exclusivos de cada uno, como se detalla más adelante.

Interacciones inmunológicas y patologías fúngicas gastrointestinales

Candidiasis: interacciones inmunológicas gastrointestinales

De las infecciones intestinales fúngicas, las mayormente comprendidas son las dadas por *Candida* spp. Las infecciones diseminadas inician a partir de un foco gastrointestinal donde los defectos en la barrera intestinal son la entrada para estos microorganismos. Existen al menos tres factores importantes involucrados: un sistema inmunológico deficiente, la disfunción de la microbiota intestinal por cambios de permeabilidad y cambios morfológicos en la misma levadura (5).

Antes de que ocurra una diseminación, las levaduras en el intestino se enfrentan a gran cantidad de elementos solubles: mucinas, glicoproteínas, péptidos antimicrobianos e inmunoglobulinas secretadas (IgA, IgG). Algunas de esas mucinas, como la MUC2 y la MUC5, producidas por las células Globet, tienen efectos antifúngicos directos sobre el crecimiento de *Candida* spp., la formación de biopelículas, el dimorfismo e incluso la genética de las levaduras. Aun así, la *Candida* spp. es capaz de producir proteasas que degradan la mucina por la vía endógena de las apartil proteasas (5, 6).

Después de enfrentar los elementos solubles, las levaduras deben adherirse al epitelio para la colonización de manera comensal y el desarrollo de patogénesis. Para esto, *Candida* spp. utiliza adhesinas como Hwp1 o proteína 1 de la pared hifal, las ALS o secuencias similares a aglutininas y las proteínas Epa y Eap1; involucradas en la adhesión como la formación de biopelículas (5).

La penetración de *Candida* spp. al epitelio intestinal en condiciones invasivas, ocurre por endocitosis por movimientos de los filamentos de actina en las células epiteliales o penetración activa facilitada por enzimas de la familia de las proteasas de ácido aspártico (SAP) (5, 7).

Además, las células M, pueden ser usadas por *Candida* spp. como puerta de entrada para cruzar la barrera epitelial a través de la endocitosis facilitada por el reconocimiento de algunas proteínas de superficie del hongo (Ssa1 y Als3) (5, 6, 7).

La barrera epitelial es capaz de reconocer la presencia de levaduras o el aumento de hifas y desencadenar respuestas biológicas distintas para el control de la infección. El reconocimiento de levaduras por receptores de membrana, activan vías como MAPK, NF- κ B y la fosfatidilinositol 3-kinasa o PI3k. Mientras que al detectar

un aumento de hifas, estas vías se mantienen activas prolongadamente y producen citoquinas con respuesta inmune efectora como, por ejemplo: IL1a/b, IL-6, G-CSF, GM-CSF, TNF- α , IL-18 y CCL20 (8).

Las interacciones entre hongo y epitelio ocurren a través de la participación de numerosas moléculas de reconocimiento. *Candida* spp. posee en su pared muchos sitios que le sirven de unión a los receptores como las quitinas, las glucanas o las mananas; incluso ARN y ADN que pueden servir como patrones moleculares asociados a patógenos o PAMPs para ser reconocidos por los receptores de membrana de las células de la respuesta inmune innata (5).

Los receptores involucrados en el reconocimiento son receptores tipo Toll (TLRs), receptores de la familia de las lectinas tipo C (CLRs), receptores de dominio de oligomerización unidos a nucleótido o tipo NOD (NLRs) y los receptores de ácido retinoico gen inducible I o tipo RIGI (RLRs) (5).

Del grupo de los TLRs se han identificado 13 receptores diferentes que pueden unirse a moléculas de la pared de *Candida* spp., de los cuales la mayoría son expresados en el colon y el intestino delgado de los humanos de manera distinta y dependiendo del tipo de célula (5, 9).

Con respecto a los CLRs, la dectina-1, dectina-2, galectina-3, Mincle, ICAM-3 no unido a integrina DC-específico o DC-SIGN y el receptor de manosa; son los principales receptores en reconocer las mananas, β -glucanas, manosas, N-mananas y β -(1,2)-manosidos presentes en la pared de *Candida* spp. Los receptores NOD, son capaces de activar los inflamomas NLRP1 y NLRP4, en respuesta a *Candida* spp a nivel intestinal (5).

A partir de estas interacciones se desarrolla una cascada de señalizaciones proteicas dentro de la célula que dan como resultado la inducción genética hacia la producción de citoquinas anti y pro inflamatorias, que guiarán la respuesta inmunológica innata y el desarrollo de la respuesta adaptativa (5).

Por un lado, los PMNs son capaces de eliminar directamente a las levaduras por fagocitosis, con el fin de mantener la estabilidad de la microbiota. Mientras que contra las hifas, utilizan la degranulación y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y formación de trampas de matriz extracelular (NETs) (3, 5).

Los macrófagos frente a *Candida* spp. se diferencian en subtipos pro inflamatorios M1 y anti inflamatorios M2. Macrófagos M2 contribuyen a la patogenicidad de *Candida* spp. por disminución de la respuesta inmune (5).

Las células dendríticas conducen las levaduras hacia las placas de Peyer, donde son reconocidos diferentes PAMPs y activan vías de destrucción como protección frente a infecciones diseminadas del hongo a partir de un foco gastrointestinal (8).

Para el desarrollo de las vías de respuestas inmunológicas es necesaria la presentación antigénica a los linfocitos T. En el caso de *Candida* spp. ocurre en el marco de los MHCI y MHCII, diferenciando los linfocitos hacia líneas TH1, TH2, TH17 y Treg; cada uno con roles diferentes en la homeostasis y patogénesis (5).

Así, los linfocitos T CD8 inhiben el crecimiento de las hifas en *Candida* spp., mientras los TCD4 tienen funciones cruciales para evitar infecciones en la mucosa. En las infecciones gastrointestinales por *Candida* spp. se estimula la respuesta TH1 mediada por la IL-12, que a su vez hace que los linfocitos T liberen IFN- γ , el cual aumenta la cantidad de receptores de IL-12 o IL-12R β 2 y una mayor diferenciación hacia TH1. Mientras que la respuesta TH17, se desarrolla como consecuencia de la estimulación por parte de las IL-17A, IL-17F, IL-21 y IL-22 (10).

Paracoccidioimicosis gastrointestinal: interacciones inmunológicas

Paracoccidioides brasiliensis es un hongo con tropismo por los tejidos linfáticos y zonas abundantes en nódulos como el mediastino, donde inicia la infección intestinal que luego se disemina por medio de la circulación linfática, a través de los macrófagos (11).

Las células polimorfonucleares (PMN) tienen función fungicida contra el *P. brasiliensis* a través de las especies reactivas de oxígeno o ROS. Sin embargo, las levaduras dentro de los PMN desencadenan un proceso anti-apoptótico, favoreciendo la proliferación y supervivencia del hongo dentro de las células fagocíticas por inducción autocrina de IL8 (12).

La liberación de óxido nítrico es importante para el control de la infección con un estricto balance; en exceso tiene un efecto negativo en la formación de granulomas y un efecto positivo en la dispersión del hongo. Además, el desarrollo ineficiente de una respuesta TH2 puede llevar a la expansión hacia órganos intestinales (13).

Histoplasmosis gastrointestinal: interacciones inmunológicas

La histoplasmosis es una micosis con un foco primario pulmonar y tropismo hacia el sistema reticuloendotelial. Al ser un patógeno intracelular, tiene adaptaciones prácticas que le permiten la supervivencia. Las levaduras son capaces de escapar del macrófago a través de daños en los mecanismos de producción de las ROS modulando así el ambiente hostil interno (14).

Ante procesos de inmunosupresión, puede generarse una disminución de la respuesta celular, con detrimento del TNF α y elevación IL-4, que favorece el escape de *Histoplasma capsulatum*, hacia otros órganos como el mediastino (14).

En la mucosa intestinal, las levaduras llevan procesos de adhesión a los fagocitos y otras células del epitelio a través de la unión con receptores de membrana como los TLR o CLR, así como proteínas chaperonas como Hsp60 que se unen al receptor CR3 de los macrófagos facilitando la invasión intracelular (15).

Criptococosis gastrointestinal: interacciones inmunológicas

No es frecuente, sin embargo, ante los casos de inmunosupresión en los que la respuesta inmune celular se encuentra alterada (depleción de linfocitos T CD4); pueden desarrollarse cuadros de mayor severidad (16, 17).

Blastomicosis gastrointestinal: interacciones inmunológicas

En el caso de *Blastomyces dermatitidis*, las presentaciones a nivel del tracto digestivo inferior son poco frecuentes, sin embargo, existen algunos casos documentados, donde comparten una clínica de inmunosupresión u otras patologías de fondo, que comprometen la respuesta eficiente del sistema inmunológico (18).

El hongo es capaz de liberarse del sistema inmune por mecanismos como la inhibición de la producción de citoquinas y el bloqueo de la producción de óxido nítrico. Además de su capacidad de dimorfismo, ya que en su fase levaduriforme expresa proteínas como BAD1 que facilita la adhesión al epitelio intestinal (18).

Al contrario de *H. capsulatum* o *Cryptococcus* spp., no utiliza el escape para diseminar extrapulmonariamente. De hecho, se desconoce el mecanismo, pero se sugiere una vía linfática que le permite superar las barreras del epitelio y presentarse como una colitis ulcerativa producto de los daños ocasionados por las levaduras mismas y la reacción inflamatoria (18).

Aspergilosis gastrointestinal: interacciones inmunológicas

La aspergilosis gastrointestinal puede producirse a partir de una invasión local y expresarse como tiflitis, úlceras colónicas, dolor abdominal y/o sangrado intestinal; aunque en su forma sistémica puede migrar a órganos como bazo o hígado. En el caso del intestino delgado y grueso, las infecciones son raras. Se sugiere que ocurren a partir de un foco primario pulmonar y luego una diseminación vía hematológica, siendo los pacientes con complicaciones hematológicas (linfomas, leucemias, trasplantes de médulas óseas) los principalmente involucrados en estas patologías (19, 20).

Aunque las esporas también podrían ser ingeridas, las esporas de *Aspergillus* spp. no encuentran condiciones favorables para su desarrollo en la superficie de la mucosa gastrointestinal (19).

Generalmente, se presentan en pacientes con algún tipo de inmunocompromiso, donde se describen la ocurrencia de úlceras y enterocolitis necrotizante acompañadas de neutropenia como factor de riesgo importante (21).

Coccidioidomicosis gastrointestinal: interacciones inmunológicas

Este patógeno interactúa con el sistema inmune tanto en la respuesta innata como adaptativa. En la respuesta innata los neutrófilos y macrófagos son esenciales para la fagocitosis del patógeno, también intervienen el interferón γ para la polarización de los macrófagos M1 y la IL-4 para los macrófagos M2. También interviene TNF α y los interleucinas 1 β , 6, 12, 17A, 22, y 23 así como especies reactivas del oxígeno ROS. Con respecto a la respuesta celular, los linfocitos TCD4+ pueden producir distintas citoquinas en protección del organismo. Dentro de estos se pueden mencionar Th1, Th2, Th17, Th9, Th25, Tfh, y células T reguladoras (22).

CONCLUSIÓN

Las infecciones del aparato digestivo a nivel clínico en ocasiones pueden ser confusas ya que pueden tener diversas etiologías infecciosas y no infecciosas. Sin embargo, cuando se trata de un paciente inmunosupreso o tiene alguna condición de fondo se debe sospechar de un agente fúngico. En estos casos es de suma importancia un diagnóstico rápido para su consecuente tratamiento. La comprensión del funcionamiento del sistema inmune resulta fundamental en cuestión de fisiopatología y un manejo integral del paciente por parte del personal médico. Además, el sistema inmune está altamente asociado con el aparato digestivo, lo cual crea un vínculo y una necesidad de conocer de su funcionamiento. Los diferentes componentes del sistema inmune, la respuesta innata y adaptativa, la respuesta humoral y celular y los órganos asociados pueden dar señales y alertas que permitan llegar de manera oportuna al diagnóstico. Con respecto a los posibles agentes fúngicos causantes de infección gastrointestinal es primordial tener presente que no está implicado el *Candida* spp. sino que hay muchos otros patógenos fúngicos capaces de desarrollar complicaciones y cuadros clínicos que pueden causar hasta la muerte del paciente, por ejemplo, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Aspergillus*, entre otros. Esta revisión trata de recopilar la mayor cantidad de información con respecto a las patologías gastrointestinales fúngicas de manera que se haga conciencia de su existencia y las implicaciones clínicas que tienen ya que en ocasiones es el diagnóstico menos esperado o bien subestimado. Además, abarca el funcionamiento del sistema inmune para una mayor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos de evasión del patógeno, así como de defensa del cuerpo humano para un mejor diagnóstico.

Declaraciones de conflicto de interés

No existen conflictos de interés.

Declaración de financiamiento.

No se requirió financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14(6):405-16.
2. Iliev ID, Leonardi I. Fungal dysbiosis: Immunity and interactions at mucosal barriers. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(10):635-46.
3. Li X V., Leonardi I, Iliev ID. Gut Mycobiota in Immunity and Inflammatory Disease. *Immunity.* 2019; 50(6):1365-79.
4. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasman L, Tan TG, Ortiz-Lopez A, et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell.* febrero de 2017;168(5):928-943.e11
5. Tong Y, Tang J. *Candida albicans* infection and intestinal immunity. *Microbiol Res.* 2017; 198:27-35.
6. Albac S, Schmitz A, Lopez-Alayon C, d'Enfert C, Sautour M, Ducreux A, et al. *Candida albicans* is able to use M cells as a portal of entry across the intestinal barrier in vitro. *Cell Microbiol.* 2016;18(2):195-210.
7. Goyer M, Loiselet A, Bon F, L'Ollivier C, Laue M, Holland G, et al. Intestinal cell tight junctions limit invasion of *Candida albicans* through active penetration and endocytosis in the early stages of the interaction of the fungus with the intestinal barrier. *PLoS One.* 2016; 11(3):1-19.
8. Yan L, Yang C, Tang J. Disruption of the intestinal mucosal barrier in *Candida albicans* infections. *Microbiol Res.* 2013; 168(7):389-95.
9. Zheng NX, Wang Y, Hu DD, Yan L, Jiang YY. The role of pattern recognition receptors in the innate recognition of *Candida albicans*. *Virulence.* 2015;6(4):347-61.
10. Richardson JP, Moyes DL. Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection. *Virulence.* 2015; 6(4):327-37.
11. Benard G, Costa AN, Leopércio APS, Vicentini AP, Kono A, Shikanai-Yasuda MA. Chronic Paracoccidioidomycosis of the Intestine as Single Organ Involvement Points to an Alternative Pathogenesis of the Mycosis. *Mycopathologia.* 2013; 176(5-6):353-7.
12. Rodrigues DR, Dias-Melicio LA, Calvi SA, Peraçoli MTS, Soares AMVC. *Paracoccidioides brasiliensis* killing by IFN- γ , TNF- α and GM-CSF activated human neutrophils: Role for oxygen metabolites. *Med Mycol.* 2007;45(1):27-33.
13. Conceição PM, Chaves AFA, Navarro MV, Castilho DG, Calado JCP, Haniu AECJ, et al. Cross-talk between the Ras GTPase and the Hog1 survival pathways in response to nitrosative stress in *Paracoccidioides brasiliensis*. *Nitric Oxide.* 2019; 86:1-11.
14. Hernández-Chávez MJ, Pérez-García LA, Niño-Vega GA, Mora-Montes HM. Fungal strategies to evade the host immune recognition. *J Fungi.* 2017; 3(4):1-28.

15. Ray SC, Rappleye CA. Flying under the radar: Histoplasma capsulatum avoidance of innate immune recognition. *Semin Cell & Developmental Biology*. 2019; 89:91-8.
16. Musubire AK, Meya DB, Lukande R, Kambugu A, Bohjanen PR, Boulware DR. Gastrointestinal cryptococcoma - Immune reconstitution inflammatory syndrome or cryptococcal relapse in a patient with AIDS?. *Med Mycol Case Rep*. 2015; 8:40-3.
17. Hani AC, Vargas R, Concha A, Costa VA. Esophageal gastroduodenal cryptococcosis: A case report. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2014;29(3):296-302.
18. McBride JA, Gauthier GM, Klein BS. Clinical Manifestations and Treatment of Blastomycosis. *Clin Chest Med*. 2017; 38(3):435-49.
19. Hohl TM. Immune responses to invasive aspergillosis: new understanding and therapeutic opportunities. *Current Opinion in Infectious Diseases*. agosto de 2017;30(4):364-71.
20. Ceylan B, Yilmaz M, Saffet H, Ramadan S, Akan G, Mert A. Primary gastrointestinal aspergillosis: a case report and literature review. *Le Infezioni in Medicina*. 2019; 1: 85-92.
21. Eggimann P, Chevrolet JC, Starobinski M, Majno P, Totsch M, Chapuis B, et al. Primary invasive aspergillosis of the digestive tract: Report of two cases and review of the literature. *Infection*. 2006; 34(6):333-8.
22. Castro-Lopez, N., & Hung, C.-Y. Immune Response to Coccidioidomycosis and the Development of a Vaccine. *Microorganisms*. 2017; 5(1): 1-14