

Respuesta inmunitaria en las dermatofitosis crónicas¹

MARIA M. DURAN DE RUEDA²

Las dermatofitosis son enfermedades comunes en la piel. Generalmente poco importantes pero que, en algunos casos, son resistentes al tratamiento o son muy recidivantes. Las infecciones agudas por dermatófitos en los humanos se caracterizan por reacción tisular notoria, alta incidencia de reacciones intradérmicas a los antígenos de hongos homólogos y respuesta favorable a la terapia.

En contraste, las infecciones crónicas tienen respuesta huésped-tejido débil, presentan reacciones intradérmicas bajas o negativas y son difíciles de tratar. Se localizan en los espacios interdigitales de pies, caras laterales de dedos, palmas, plantas y uñas; clínicamente tienen eritema sin inflamación notoria, descamación y queratinización seguida de fisuras; las uñas muestran hiperqueratosis subungueal, onicolisis, son opacas y decoloradas (1).

Este cuadro ocurre más en hombres y pueden presentarlo varios miembros de la familia.

Los dermatófitos tienen glicoproteínas que presentan inmunidad cruzada con isoantígenos

1. Presentado en el Simposio de actualización en micosis superficiales. Universidad del Norte, Barranquilla, 9 de abril de 1986.

2. M.D. Laboratorio de Inmunología y Genética. Universidad Javeriana, Bogotá. D.E.

humanos, posiblemente para adaptarse parcialmente a su vida como parásitos. Cuando un organismo invasor tiene antígenos que reaccionan en forma cruzada con los antígenos del huésped, éste puede tener dos tipos de respuesta: a) reaccionar fuertemente y remover el organismo invasor de su sistema, hecho lo cual adquieren un estado de inmunidad alterada. b) desarrollar tolerancia y permitir que el organismo crezca sin control. Por tanto, se puede suponer que los individuos que no tienen reactividad cruzada en dermatófitos pueden tener infecciones limitadas al sitio primario de la lesión, mientras que aquellos que tengan antígenos idénticos tendrían infección crónica y diseminada (2).

Germen invasor

Los dermatófitos que infectan a los humanos difieren en su capacidad de sensibilización lo cual se mide por medio del los "test" cutáneos (3).

Tricophyton mentagrofites

Potente sensibilizador, el 80% de los pacientes infectados con este germen presentan reacción positiva en la piel.

Epidermophyton floccosum

Sensibilizador moderado, el 44% de los pacientes infectados con este germen presentan sensibilización.

Tricophyton rubrum

Es el más débil sensibilizador, sólo el 30% de los pacientes presentan positividad. Es el causante de la mayoría de las dermatofitosis crónicas (93%) y se han comunicado asociaciones con atopía, diabetes, síndrome de Cushing linfomas.

Localización de la infección

El sitio de la infección es de gran importancia, pues los factores locales pueden influir en el grado de exposición del antígeno sensibilizador al sistema inmunitario; de acuerdo con esto, la penetración del antígeno será más fácil en la región inguinal donde la piel es más húmeda y más delgada, además que la presencia de folículos pilosos en esta zona aumenta la posibilidad de invasión a través de ellos.

Por otra parte, la penetración del antígeno en palmas y plantas tiene mayor dificultad debido al grosor de la capa córnea y a la ausencia de anexos. Incluso la misma especie de dermatófito en dos localizaciones diferentes presenta reactividad notoriamente distinta de acuerdo con su penetración, por Ej.: *El Tricophyton rubrum* al producir tiña cruris da un 42% de sensibilización en la piel, mientras, al producir tiña pedis sólo da un 5% de sensibilización.

El *Epidermophyton floccosum* al producir tiña cruris da un 43% de reactividad y no presenta sensibilización al producir tiña pedis; en cambio, el *Tricophyton mentagrofites* no presenta actividad al producir tiña cruris y da una sensibilización de 80% al producir tiña pedis. (3).

Se debe tener en cuenta también que los dermatófitos atacan solamente la capa córnea y por tanto, tienen poco contacto con el "mundo interior". Esto se comprueba al encontrar que las infecciones de las zonas más queratinizadas tienen muy poca o ninguna respuesta de anticuerpos; en contraste con infecciones en zonas de capas de queratina delgada donde si se encuentran títulos apreciables de anticuerpos. Este hecho está relacionado con la necesidad de contacto íntimo entre el hongo y los mecanismos de formación de anticuerpos; los elementos antigénicos, ya sean fragmentos de micelios o productos metabólicos del crecimiento del hongo, deben reaccionar con los macrófagos para transferir información a las células linfoides, bien sea como antígenos modi-

ficados o ya como macromoléculas de información (4).

Cuando la infección está en áreas queratinizadas, estas capas de queratina no viable impiden el paso de un número suficiente de partículas antigénicas para estimular la producción de anticuerpos. En palmas y plantas se puede favorecer la infección crónica pues el engrosamiento de la epidermis da alguna protección a los organismos que invaden frente a las defensas del huésped (5).

Es lógico esperar mayores títulos de anticuerpos en pacientes con compromisos de áreas más extensas de la piel.

Respuesta inflamatoria

En lesiones inflamadas, donde el flujo sanguíneo es mayor, hay mayor estimulación antigénica, más producción de anticuerpos, mayor respuesta al tratamiento y es más corto el tiempo de infección. Por el contrario, en las infecciones crónicas como las producidas por el *T. rubrum* en espacios interdigitales no hay respuesta inflamatoria y los mecanismos de defensa no actúan sobre el antígeno. (4).

Asociación con atopía

En pacientes con infección crónica la historia personal o familiar de atopía es tres veces más común que en los grupos de control. Esta incidencia alta de atopía, que algunos autores informan hasta en el 49% de los pacientes, puede contribuir en forma significativa a la hiporeactividad de la inmunidad celular.

En los trabajos de Hanifin y Hay encuentran que el 50% de los infectados que no presentaban reacción a la tricofitina eran atópicos o de familia atópica, con lesiones no inflamatorias, con niveles elevados de IgE. Esto comparado con una incidencia del 18% de atópicos en los grupos de control (2,5).

IgE. Se ha planteado la posibilidad de que los pacientes con infecciones crónicas por dermatófitos producen IgE que disminuyen el antígeno por unión con él o por formar complejos específicos que antagonizan con la inmunidad celular; esta depresión de la inmunidad celular impide la reacción contra el dermatófito que crece libremente y se disemina sin que los factores celulares o los anticuerpos antidermatófito ataquen. (2).

Anticuerpos específicos. La presencia de anticuerpos específicos está determinada por todos los factores analizados anteriormente y su existencia hace suponer función específica; es posible que los anticuerpos en combinación con factores no específicos del suero puedan inhibir la invasión de los dermatófitos a tejidos profundos. La situación podría ser comparada a la reacción de Arthus en la cual el exceso de anticuerpo lleva a la precipitación de complejos Ag-Ab en el sitio de infección (6).

Estos anticuerpos específicos permanecen por un tiempo limitado después de la curación en pacientes con infección aguda y persisten indefinidamente en quienes presentan dermatofitosis crónicas.

Diversos autores han demostrado en pacientes con tiña pedis crónica: (2,7):

IgG fijadora de C' en lesiones de más de tres meses de evolución.

IgG Anti cemento intercelular en 18%

IgM antinucleares en 33% y ninguno de los pacientes tenía enfermedad auto inmunitaria. Estos autoanticuerpos pueden producirse por un efecto mitogénico no específico del antígeno micótico y pueden jugar papel en la persistencia y cronicidad de la infección.

IgE Niveles elevados en 33%, de los cuales se encontró historia de atopía en el 20% .

En estos estudios se necesita hacer concentraciones de suero para estudiar correctamente los abs.

Factor sérico. Se ha identificado con un factor que puede transferir pasivamente la reacción inmediata tipo roncha en los pacientes infectados crónicamente con el *Tricophyton rubrum* (2,8).

En otras experiencias, el proceso infeccioso por si mismo llega a la producción de un factor sérico que es capaz de inducir inmunosupresión llevando al paciente a ser susceptible para una diseminación de la infección. Tomando el suero de un paciente con dermatofitosis crónica diseminada se encuentra que su suero inhibe la respuesta de la fitohemaglutinina y la formación de las rosetas T solamente en sus propios linfocitos pero no tiene ese efecto inhibitorio en linfocitos normales de control (8).

Este efecto inmunosupresor desaparece en forma rápida después de la terapia antimicótica con Griseofulvina.

No ha sido posible determinar la naturaleza química de este factor, pero se observó que actúa mejor en temperaturas bajas que en medias.

Existen las siguientes posibilidades para explicar la existencia de este factor inmunosupresor:

- Un anticuerpo - antihongo que reaccione en forma cruzada con los linfocitos del paciente impidiendo su actividad, o
- Un complejo Ab antihongo - Ag hongo que combinado con los linfocitos del paciente inhibe su función normal.

Cualquiera que sea el mecanismo, lo cierto es que el factor suprime la actividad de células T, predispone a la diseminación y parece que no tiene ningún efecto sobre los factores humorales.

Células de Langerhans. Se ha demostrado que las células de Langerhans son altamente especializadas en la presentación de ciertos antígenos como virus herpes simple y sulfato de níquel; igual ocurre con los dermatófitos ya que las células de Langerhans pueden inducir respuesta celular *in vitro* y es muy probable que su acción sea igual *in vivo* en la epidermis, constituyendo la vía aferente en la respuesta celular inmunitaria de las dermatofitosis. (9).

Anatomía patológica Las características histológicas son similares a las del eczema de contacto agudo o subagudo, que se observan en una prueba de parche químico a tricofitina. (6). Estos hallazgos aumentan la posibilidad de que durante la infección los antígenos del hongo sean procesados por las células de Langerhans antes de ser reconocidas por los linfocitos T.

Se pueden observar los siguientes eventos (10):

- Intensa migración inflamatoria de linfocitos, monocitos y macrófagos dentro de la epidermis, dermis y epitelio folicular.
- Inflamación mononuclear timo-dependiente que lleva a espongiosis leve de la epidermis y los folículos infectados.
- La gran mayoría de las células mononucleares inflamatorias sólo infiltran las células epidemi-

cas viables y no parecen tener contacto con el hongo.

- Quimiotaxis de neutrófilos y liberación de mediadores de la inflamación.
- La liberación de linfoquinas o monoquinas y la permeabilidad aumentada del epitelio afectado permiten el paso de factores fungistáticos del suero o de anticuerpos; estos eventos llevan a una proliferación epidérmica acelerada del epitelio epidérmico y de los folículos con acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis que facilitan la exfoliación de las hifas y artrósporos que no proliferan en las capas de células nucleares.

Según ésto, la eliminación se hace por un mecanismo fungostático y no fungicida ni fagocítico (10).

Inmunidad celular

Tricofitina Se observan las siguientes reacciones (2,11).

Inmediata: roncha y eritema de 15 min. a 12 horas después de la inyección.

Intradermica: Baja en infección aguda
Alta en infecciones crónicas no inflamatorias.

Retardada: eritema e induración de 24 a 48 horas, después de aplicada la prueba.

Alta incidencia en infección aguda.

Baja en infección crónica. Esta negatividad en piel se presenta aún cuando se utiliza tricofitina purificada. Sin embargo, los linfocitos de estos pacientes crónológicos en las pruebas *in vitro* presentan "test" de transformación positivo. ¿Hay discrepancia entre estos métodos para medir la inmunidad celular?, ¿Porqué el mismo antígeno purificado no produce reacción en la piel de los pacientes mientras sus linfocitos reaccionan *in vitro*?, ¿Existen anticuerpos bloqueadores? o ¿El factor inhibidor en el suero es responsable de la falta de respuesta in vivo y es específico para dermatófitos ya que las pruebas con tuberculina no muestran diferencias entre agudos y crónicos?.

Se practicaron pruebas de inmunidad celular en dos grupos de pacientes: (12).

Grupo I:

Pacientes con dermatofitosis extensas incluyen-

do lechos ungueales y cuero cabelludo, pero con barrera epidérmica aparentemente indemne.

Intradermoreacción positiva.

Producción de M.I.F. en presencia de Ag. de tricofitina.

Transformación blástica significativa con mitógenos (PHA).

Grupo II:

Pacientes con dermatofitosis crónicas con compromiso de epidermis, dermis y en alguno de ellos ganglios linfáticos.

Intradermoreacción negativa.

No producción de MIF con tricofitina

No transformación blástica con PHA

Nuevamente se plantea que las reacciones de inmunidad celular defectuosas pueden ser sintomáticas de la falta de un factor humoral y no reflejan necesariamente un defecto celular intrínseco.

En resumen, en las dermatofitosis crónicas se deben tener en cuenta los siguientes factores: tipo de dermatófito comprometido, capacidad sensibilizadora del mismo, sitio de la infección, respuesta inflamatoria, relaciones con atopía y niveles de IgE; papel de algunos anticuerpos específicos; existencia de un factor sérico de transferencia pasiva y de un factor que induce inmunosupresión de la inmunidad celular.

Se encuentra también que la células de Langerhans actúan como presentadores del dermatófito e inducen una reacción de tipo eczematoso.

Los anticuerpos y los factores celulares inducen respuesta proliferativa de la epidermis con evidencia de aumento del tiempo de recambio de las células epidérmicas en el área invadida por el dermatófito lo que aumenta la descamación de organismo.

Baja, en las respuestas de hipersensibilidad retardada, MIF con Ag. y blastogénesis con mitógenos, lo que indica alteración en la inmunidad celular.

Existe interacción compleja entre la inmunogenidad y la capacidad invasiva del organismo; el sitio de infección y la respuesta inmunitaria del paciente (13).

Referencias

1. VEJGAARD, E. et al. In chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. Acta Dermatovener (Stokholm). 63:254, 1982.
2. RAZZAGUE, A. Immunology of human dermatophyte infections. Arch. Dermatology, 118:521-525, 1982.
3. KAAMAN, T. Cell-mediated reactivity in dermatophytosis: Differences in skin responses to purified trichophytin in tinea pedis and tinea cruris. Acta Dermatovener (Stocholm), 61:119-123, 1981.
4. STREET, L. Humoral antibodies in dermatophytosis - factor affecting the antibody responses in *Trichophyton rubrum* infections. Sabourandia, 20: 273 - 279, 1982.
5. HAY, J.R. Chronic dermatophyte infections. I. Clinical and mycological features clinical and laboratory investigations. British J. Dermatol., 106:1-7, 1982.
6. SVEJGAARD, E. and CHRISTIANSEN, H. Precipitating antibodies in dermatophycosis demonstrated by crossed immuno electrophoresis. Acta Path. Microbiol. Scand. sect. g., 87:23-27, 1979.
7. RAZZAGUE, J.A. Chronic tinea pedis: presence of high serum IGE levels, anti ICS antibody, and ANA. Clinical Exp. Dermatology, 8: 415-420, 1983.
8. SHERWIN, et al. An immunosuppressive serum factor in widespreas cutaneous dermatophytosis. Arch. Dermatol., 115:600-604, 1979.
9. BRAATHEN, L.R. and KAAMAN, T. Human epidermal Langerhans cells induce cellular immune response to trichophytin in dermatophytosis. British J. Dermatol., 109:299-300, 1983.
10. GREEN, F. et al. The thymus dependency of acquired resistance to *Trichophyton metagrophytes* *Dermato phyton metagrophytes* dermatophytosis in vats.J. Invest. Dermatology, 81:31-38, 1983.
11. KAAMAN, T et al. *In vivo* and *in vitro* immune responses to trichophytin in dermatophytosis. Acta Dermatovener (Stockholm), 59:229-233, 1979.
12. BRAHMI, Z. and MARILL, F. Depressed cell-mediated immunity, in chronic dermatophytic infections. Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1319:143-156, 1980.
13. HAY, R,J. and SHENNAN, G. Chronic dermatophyte infections. II. Antibody and all mediated immune responses. British J. Dermatol., 106:191-198, 1982.