

Actualización

Inmunopatogénesis en la infección por dermatofitos

Lucy García R.

INTRODUCCIÓN

Las dermatofitosis son infecciones causadas por hongos que parasitan tejidos queratinizados como pelo, uñas y estrato córneo de la piel. Estos organismos pertenecen a 3 géneros denominados dermatofitos, a saber, *Tricophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*.¹

Los dermatofitos no constituyen parte de la flora cutánea normal, pero logran una adecuada adaptación al estrato córneo porque, además de estar equipados con enzimas queratinolíticas, pueden utilizar la queratina como fuente de nutrientes; rara vez comprometen la epidermis viable y/o sus apéndices, y no poseen capacidad para provocar sepsis o invadir tejidos profundos.

Se clasifican utilizando la palabra tiña del latín "tinea" (oruga o gusano) por el aspecto "apolillado", seguida por el nombre del sitio corporal afectado, ej. tiña pedis, tiña capitis etc.²

Aunque los dermatofitos infectan la parte más externa de la piel (el estrato córneo), logran generar una respuesta inmune mediada por células (IMC) e hipersensibilidad tipo retardada (HTR). El desarrollo de esta respuesta está usualmente relacionado con curación clínica y desaparición del organismo del estrato córneo³, también confiere cierto grado de resistencia a reinfección con el mismo hongo u otros hongos homólogos; no obstante, algunos individuos presentan infecciones dermatofíticas continuas o recurrentes denominadas dermatofitosis crónicas. En estos individuos se considera que existen deficiencias en la inmunidad celular generadas por el mismo individuo (drogas, enfermedades), u ocasionadas por factores del hongo (mananos).^{4,5} Otra evidencia de respuesta inmunológica de tipo celular está dada por la presencia de erupciones cutáneas secundarias, que ocurren en un sitio distante al de la infección dermatofítica primaria; estas erupciones pueden ser vesiculares, ampollosas, papulares, eczematosas, tipo eritema nodoso; eritema multiforme o eritema anular centrífugo;

la mayoría presenta hipersensibilidad tipo retardado a antígenos dermatofíticos y mejoran con la eliminación del hongo.⁶

ABREVIATURAS

IMC:	Respuesta inmune mediada por células.
HTR:	Hipersensibilidad tipo retardada.
MHC:	Complejo mayor de histocompatibilidad.
ICAM-1:	Molécula de adhesión intercelular-1.
LFA:	Antígeno asociado a la función del linfocito.
IL:	Interleuquina.
TGF:	Factor de crecimiento tumoral.
INF:	Interferón.
C ₂ :	Complemento.
Ig:	Inmunoglobulina.
H ₂ O ₂ :	Peróxido de hidrógeno.
LSA:	Antígeno asociado a la función del linfocito.

FACTORES PREDISPONENTES

- Factores locales: calor, humedad y especialmente la oclusión por incremento de hidratación y emisión de dióxido de carbono, lo cual favorece el crecimiento del dermatofito.
- Enfermedades sistémicas como diabetes, enfermedades del colágeno, atopia, malignidades hematológicas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad vascular periférica.
- Tratamientos inmunosupresores como corticosteroides, antimitóticos, etc.
- Edad avanzada.
- Predisposición genética, la cual ha sido demostrada especialmente en la tiña imbricata.⁷

Lucy García R., MD, Docente Adjunta, Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

PATOGÉNESIS

El sistema inmune y la piel trabajan juntos para prevenir y curar las infecciones de la superficie de la piel. Los mecanismos de defensa del huésped, tanto específicos como no específicos, protegen la piel de invasión por organismos.⁸

Mecanismos de defensa no inmunológicos contra dermatofitos.

1. La estructura física y química de la piel representa una forma de defensa contra los patógenos fúngicos.

El principal componente del estrato córneo es la queratina, la cual no puede ser utilizada como nutriente por la mayoría de los microorganismos; sin embargo, los dermatofitos producen queratinasas que hidrolizan estas sustancias y facilitan el crecimiento de estos organismos en la capa córnea.

2. La capa córnea es continuamente renovada a través de la queratinización de las células epidérmicas y, esta renovación es acelerada como mecanismo de defensa contra los dermatofitos.

3. El huésped produce sustancias antifúngicas como los lípidos del pelo del adulto que contienen ácidos grasos saturados, que son fungistáticos principalmente contra *Microsporum audouini*.

4. Los dermatofitos son incapaces de causar enfermedad diseminada; este fenómeno ha sido relacionado con la presencia en la dermis de transferrina insaturada ("factor inhibitorio del suero"), la cual compete con el hongo por el hierro⁹, y otros mecanismos inmunes que serán discutidos más adelante.

RESPUESTA INMUNE E INFLAMACIÓN ANTE DERMATOFITOSIS

Existe suficiente evidencia para asegurar que hay una relación inversa entre el grado de inflamación producida por un patógeno fúngico particular y la cronicidad de la infección; *T. rubrum*, *E. floccosum* generalmente producen poca inflamación e infecciones crónicas. De otra parte los dermatofitos geofílicos y zoofílicos como *M. canis* producen infecciones altamente inflamatorias usualmente autolimitadas.⁶

La epidermis tiene un "sistema inmune cutáneo" específicamente generado para identificar el organismo, procesarlo, presentarlo a los linfocitos T, y generar una respuesta inmunológica adecuada para eliminar el organismo infectante, para lo cual cuenta con una variedad de células que interactúan entre sí y producen citoquinas que influyen la respuesta de las otras células:

- **Células de Langerhans epidérmicas:** Constituyen el 2-5% de la población celular epidérmica, expresan sobre su superficie receptores para IgG, IgE, complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I y II, moléculas de adhesión y secretan IL-1b, IL-6, TNF-a. Es además célula presentadora de antígenos y posee capacidad para fagocitar.

- **Células dendríticas dérmicas:** son células presentadoras de antígeno que expresan sobre su superficie receptores MHC-II, ICAM-1, LFA-1 y B-7; se clasifican según la expresión de CD1a y/o CD14.

- **Linfocitos T epidérmicos:** los linfocitos de la piel se distribuyen el 95% en dermis y 5% en epidermis. Las células T residentes en la epidermis juegan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio inmunológico dentro de la piel; su presencia no siempre sugiere enfermedad; las células T γ y δ son especializadas para sobrevivir en la superficie epidérmica por ligandos altamente selectivos expresados sobre las células epidérmicas.

- **Queratinocitos:** no constituyen sólo una barrera física ante antígenos extraños sino que es importante funcionalmente en mediar reacciones inmunes cutáneas. Son las células más numerosas de la epidermis secretan un número de factores solubles entre los cuales están IL-1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, factores estimuladores de colonias (CSFs) GM-CSF, G-CSF, M-CSF, factores de crecimiento TGF-a, TGF-b. Además, expresan MHC-I y II, moléculas de adhesión y pueden procesar y presentar antígenos.

- **Células endoteliales microvasculares:** secretan un número de factores solubles como IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF, M-CSF y expresan moléculas de adhesión, esto las hace potencialmente partícipes de los eventos inmunológicos epidérmicos.⁶

Immunopatogénesis en la Infección por dermatofitos

LA TRICOFITINA

Es un test utilizado para medir la inmunidad mediada por células contra dermatofitos; consiste en la inyección intradérmica de una pequeña cantidad de extracto antigénico de varios cultivos de dermatofitos en el antebrazo, y se considera positiva si se observa eritema e induración a los 30 minutos (reacción inmediata) o a las 48 horas (reacción de hipersensibilidad tardía).

Se ha encontrado una diferencia en la positividad, de acuerdo con el tipo clínico de dermatofitosis, así: tiña inguinal 75%; tiña pedis 61,5%, tiña unguium 50% y tiña corporis 20%, según el estudio realizado por Moreno y colaboradores.¹¹ Las especies también presentan diferencias; *T. rubrum* fue positivo para reacción inmediata en el 100% de los casos y el *T. mentagrophytes* fue en su mayoría positivo para reacción tardía. La mayoría de los individuos que presentan reacción inmediata no presentan reacción tardía, lo que sugiere, como ya se mencionó anteriormente, que los anticuerpos IgE interfieren en la manifestación tardía.

INTERACCION DERMATOFITO-HUESPED

a) Infección primaria por dermatofitos en individuo normal

El hongo procede a invadir las capas superficiales del estrato córneo o del folículo piloso al nivel de los queratinocitos, y penetra hasta la capa granulosa. Al cabo de unos días, el huésped reacciona inmunológicamente contra los antígenos del hongo, con una respuesta HTR intensa con eritema, inflamación, induración y prurito, se hace positivo al test de la tricofitina, subsecuentemente la infección se resuelve espontáneamente. Esto fue demostrado por Asahi y colaboradores¹² utilizando un glicopéptido purificado del micelio de *T. mentagrophytes*, en sujetos sin evidencia previa de infección por dermatofitos.

b) Infección secundaria en sujetos normales

Estudios posteriores en esos mismos voluntarios mostraron que algunos de ellos desarrollaron una

respuesta inmune protectora a largo plazo frente a la infección por dermatofitos. La inoculación secundaria demostró un inicio más rápido de la inflamación, se necesitó un inóculo mayor que para la infección primaria (300 esporas vs. 6 esporas), y a los 10 días ya no se recuperaron los organismos inoculados en el sitio de la infección.^{12,13}

c) Infección primaria en un individuo atópico

Con el mismo antígeno para *T. mentagrophytes* la respuesta inicial es la típica de una HTR, pero a partir de la quinta semana se hace fuertemente positivo para hipersensibilidad inmediata, tipo I, con producción de IgE, disminuye o desaparece la inflamación y tiende a la cronicidad, siguiendo una evolución como la de *T. rubrum*.¹³

d) Respuestas paradójicas a la infección por dermatofitos

Algunos individuos desarrollan ciertas formas clínicas de la enfermedad que no se correlacionan con la respuesta inmune celular, como en tiña pedis interdigital, donde aún una respuesta de HTR adecuada no garantiza inmunidad duradera, pero contiene o limita la infección a un sitio anatómico especial. Otra excepción la constituye la forma de tiña pedis ampollosa /vesicular, en donde una respuesta vigorosa, tipo HTR, suficiente para formar ampollas con IgE negativa, no previene ni erradica la enfermedad. (Tabla I).

Tabla 1. - Respuesta inmune y relación huésped-parásito en dermatomicosis.

Síndrome	HTR/IgE	Curso clínico
Tiña pedis interdigital	+++/-	Inestable
Tiña pedis mocasín	-/+++	Crónico
Tiña pedis ampollosa	++++	Recurrente
Tiña corporis/cruris		
Tiña aguda, localizada	+++/-	Corta duración
Tiña crónica, extensa	-/++++	Crónico
Tiña capitis punto negro	/-	Crónico
Tiña capitis, kerion	+++/-	Corta duración

Modificado de Jones HE. Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:S12-S18.

DERMATOFITOSIS CRÓNICA

1. Factores del huésped.

Se da especialmente en 3 grupos de pacientes:

a) Sometidos a tratamientos o enfermedades inmunosupresoras.

b) Pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida por carecer de linfocitos T CD4+, requeridos para reacciones inmunes mediadas por células.

c) Pacientes atópicos; sus linfocitos presentan un perfil Th2 frente a los dermatofitos, secretan IL-4 la cual promueve la producción de IgE contra el hongo e inhibe las células Th1, y esto se traduce en cronicidad.

d) Sitio de infección: pies, región inguinal.

2) Factores del dermatofito

a) Antígenos dermatofíticos:

Hay 2 clases mayores de antígenos: glicopéptidos y queratinasas. La porción protéica de los glicopéptidos estimula la inmunidad mediada por células, mientras la porción polisacárida estimula preferencialmente la inmunidad humoral.³

b) El manano

Son glicoproteínas constituyentes de la pared celular, compuestos de un péptido y polisacáridos y oligosacáridos de azúcares manosa repetidos, constituye el 20% del peso total del microorganismo. Es posible que el manano de *T.rubrum* tenga una acción similar al manano de *C.albicans*, como supresor de la inmunidad mediada por células, como lo muestran Blake y colaboradores¹⁴, en donde encuentran que el manano suprime la respuesta proliferativa a antígenos de *C.albicans* y de *T.rubrum* y en respuesta a anticuerpo monoclonal anti-CD3.

Los mananos que son liberados del hongo durante el crecimiento del mismo se unen a la superficie celular de los fagocitos mononucleares, probablemente a través de receptores específicos, posteriormente se internaliza y se concentra en el nucleolo (Figura.2), donde probablemente interfiere con la síntesis o funciones del RNA necesarias para la presentación de antígenos a las células T apropiadas. Los mananos por el mismo mecanismo pueden inhibir la proliferación del queratinocito. La

composición química y las propiedades inmunosupresoras de los mananos difieren de dermatofito a dermatofito.⁸

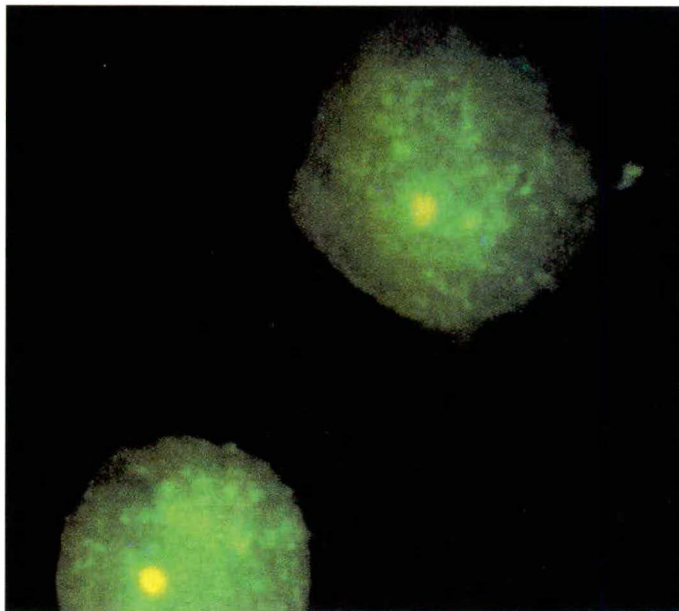


Figura 2 - Manano de *T. Rubrum* marcado con fluoresceína incorporado en los monocitos y concentrado en el nucleolo. Tomado de: Dahl MV. Suppression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: S19-S23.

c) Origen del dermatofito

Si es geofílico, zoofílico o antropofílico. Los dermatofitos geofílicos y zoofílicos casi nunca causan infecciones crónicas. El hongo antropofílico ha evolucionado para infectar y persistir sobre el humano, causando infecciones muy poco inflamatorias y crónicas.

3) Hipo-reactividad del linfocito T ante el dermatofito.

Uno de los parámetros funcionales para determinar la respuesta inmune a microorganismos patógenos es la naturaleza de las citoquinas por los linfocitos T. Los trabajos publicados por Koga T y colaboradores indican que los linfocitos T periféricos, de pacientes con dermatofitosis crónica, tienen una habilidad reducida para producir y liberar INF- γ .¹⁵ El INF- γ es reconocido como factor activador de macrófagos, lo mismo se demostró para el factor estimulante de colonias macrófago/granulocito (GM-CSF).¹⁶ Estos productos son importantes en la fase efectora de la reacción HTR y soporta la hipótesis de un defecto parcial en la respuesta HTR a dermatofitos.

Inmunopatogénesis en la Infección por dermatofitos

PAPEL DEL COMPLEMENTO EN LA RESPUESTA INMUNE AL DERMATOFITO

Algunos pacientes con trasplantes de médula ósea y compromiso de su respuesta inmune presentan infecciones fúngicas, pero no desarrollan dermatofitosis sistémicas, lo que sugiere que algunos mecanismos de defensa no específicos pueden ser activados.

El complemento puede ser activado por interacción de anticuerpos con organismos o sus antígenos por la vía clásica, o por interacción con células de la pared microbiana o toxinas por la vía alterna. El *T. rubrum* es capaz de activar el complemento por la vía alterna, generando C5a que tiene la capacidad de producir agregación de granulocitos.¹⁷

Dahl y colaboradores¹⁸, utilizando N-acetylglucosamina marcada incorporada en las células de la pared del hongo en crecimiento, demostraron que el complemento inhibe el crecimiento del hongo. Si esto es o no suficiente para prevenir las sepsis por dermatofitos es aún incierto.

PAPEL DEL LEUCOCITO POLIMORFONUCLEAR

Los leucocitos polimorfonucleares también participan en la defensa no específica del huésped. La unión de neutrófilos al hongo está mediada probablemente por C3b, el cual opsoniza al hongo (Figura 3).^{17,18} Además, Kahlke y colaboradores¹⁹ detectaron y purificaron un activador lipídico del leucocito en hongos patógenos, y lo denominaron LILA (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* y *E. floccosum*), que permite que el sistema fagocítico del huésped reconozca el dermatofito e inicie un mecanismo de defensa inflamatorio. Los neutrófilos son capaces de inhibir el crecimiento del hongo y destruirlo.¹⁸

PAPEL DE LA MIELOPEROXIDASA

El sistema mieloperoxidasa-peróxido de hidrógeno-halógeno de neutrófilos intacto disminuye el crecimiento

de *T. rubrum* y esto es revertido al adicionar catalasa, la cual inactiva el H₂O₂ y restaura el crecimiento del hongo; aparentemente la mieloperoxidasa ataca al hongo y produce cloraminas de ácido hipoclorito que dañan o matan al *T. rubrum*. Esta actividad puede prevenir la sepsis fúngica.¹⁷ Si el *T. rubrum* u otro dermatofito intenta invadir la epidermis viable se activa el complemento, atrae leucocitos polimorfonucleares y se activa el sistema mieloperoxidasa-peróxido de hidrógeno, el cual se encarga de frenar y destruir el hongo.

¿POR QUÉ INDIVIDUOS CON INMUNIDAD CELULAR NO COMPETENTE NO HACEN INFECCIONES INVASIVAS O SEPSIS POR DERMATOFITOS?

Una serie de acontecimientos y factores enumerados a continuación podrían explicar por qué los pacientes con infección por dermatofitos no desarrollan sepsis ni dermatofitosis invasiva, aún cuando su inmunidad celular se encuentre comprometida o ausente:

- Activación del complemento por la vía alterna al entrar en contacto con la epidermis viable.
- Sustancias quimiotácticas para neutrófilos derivadas del complemento.

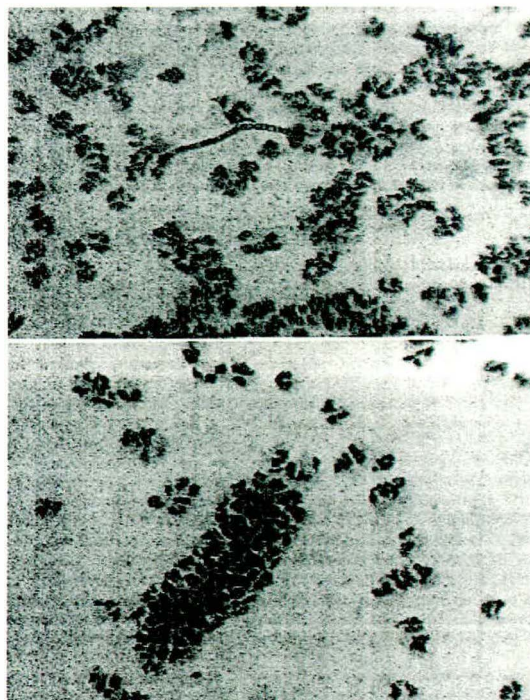


Figura 3 - Adherencia de neutrófilos al hongo. A. Hifas incubadas con suero inactivado por calor y suspensión de neutrófilos. Los neutrófilos no se adhieren a la hifa. B. Hifa incubada con suero humano normal, genera opsoninas que permiten que los neutrófilos se unan a la hifa y la cubran. Tomado de Dahl MV. Dermatophytosis and the immune response. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:34-541.

Inmunopatogénesis en la Infección por dermatofitos

- c) Sistema mieloperoxidasa-peróxido de hidrógeno-cloruro de los fagocitos.
- d) "Factor inhibitorio del suero" que es transferrina insaturada que inhibe el crecimiento del hongo porque compete con éste por el hierro.⁸

INMUNIDAD HUMORAL

Aunque los pacientes con dermatofitosis crónica desarrollan anticuerpos (IgG, IgM, IgA e IgE), existe poca evidencia que esta respuesta humoral sea protectora. IgE, la clase de anticuerpo que media la hipersensibilidad inmediata, puede antagonizar la protección dada por la inmunidad celular y utilizarse, utilizarse como marcador pronóstico de cronicidad en un paciente dado.

El nivel de anticuerpos no se relaciona con el tipo de infección, ni se puede utilizar como seguimiento de la terapia.

VACUNAS CONTRA DERMATOFITOS

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, la inmunidad a la enfermedad por dermatofitos puede ser transferida vía células CD4, pero no por anticuerpos; el patrón de la infección por dermatofitos en animales jóvenes, rara vez recurrente y ocasionalmente causado por más de un agente, sugiere que se genera una respuesta inmunológica duradera y amplia de una infección dermatofítica primaria, y que la vacuna es una medida potencial de control.

Estudios experimentales en animales²⁰ han utilizado una variedad de vacunas como inoculación intramuscular de esporas vivas de una variedad de hongos (*T. verrucosum*, *Tequinum*, *T. mentagrophytes*) que resulta en inmunidad pero con riesgo de causar infección. No pueden ser utilizadas en humanos.

Vacunas de dermatofitos muertos han sido utilizadas con resultados variables, inducen al menos inmunidad parcial evidenciada en que las lesiones son más pequeñas y de más corta duración. Para proteger los animales domésticos del *M. canis* se ha utilizado con éxito *T. equinum* muerto y vacuna de amplio espectro (*M. canis*, *M. gypseum*, *T. Equinum*, y *T. Mentagrophytes*) con coadyuvantes. La caracterización de antígenos relevantes que generen una respuesta inmune celular es una prioridad en el desarrollo de vacunas efectivas. Parece que los antígenos extraídos desde y/o asociados con la hifa después de 4 a 10 días de crecimiento son los responsables de generar IMC.

SUMMARY

The Dermatophytes are infections that affect the keratinized tissue. This paper reviews the immunopathogenic events implicated in these infectious processes.

Palabras clave: dermatofitos, dermatomycosis, micosis cutáneas, tiñas.

BIBLIOGRAFÍA

1. John Willard Ripoon. *Micología Médica*. Saunders, Philadelphia 1990, 3ª. ed. Dermatofitosis y dermatomycosis. 1990:186-298.
1. Ajello L. Natural history of the dermatophytes and related fungi. *Mycopathol. Mycol. Appl.* 1974; 53:93-100.
2. Ahmed AR. Immunology of human dermatophyte infections. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 521-525.
3. Hay RJ, Shennan G. Chronic dermatophyte infections. II. Antibody and cell-mediated immune response. *Br. J Dermatol* 1982; 106:191-198.
1. Blake JS, Dahl MV, Herron MJ, et al. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (mannan) from *Trichophyton rubrum*. *J invest Dermatol* 1991; 96:657-661.
2. Wagner DK and Sohle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeast. *Clin Microbiol Review.* 1995; 8:317-335.
3. Restrepo A. *Fundamentos de Medicina. Enfermedades infecciosas. Dermatomycosis*, 5ª. ed, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) 1996; 333-340.
4. Dahl MV. Suppression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: S19-S23.
5. King RD, Khan HA, Foey JC, et al. Transferrin, iron, and dermatophytes. I. Serum dermatophyte inhibitory component definitively identified as unsaturated transferrin. *J Lab Clin Med* 1975; 86:204-212.
6. Shiohara T and Moriya Noriko Epidermal T Cells: Their Functional Role and Disease Relevance for Dermatologists. *J Invest Dermatol.* 1997; 109:271-275.
7. Moreno FRV and Arrda MSP. Contribuição ao estudo da reação a tricofitina nas dermatofitoses. *R Inst Med trop. São Paulo.* 1992; 34:505-506.
8. Asahi M, Ueda S, Kurakazu M, et al. Purification and characterization of a new peptide antigen extracted from dermatophyte mycelia. *J Invest Dermatol.* 1982; 78:38-43.
13. Jones HE. Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:S12-S18.
14. Blake JS, Dahl MV, Herron MJ, et al. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (mannan) from *Trichophyton rubrum*. *J Invest Dermatol* 1991; 96:657-661.
15. Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T and Hori Y. Decrease release of Interferon-g by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic dermatophytosis in response to stimulation with Trichophytin. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 81-83.
16. Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T and Hori Y. Impaired release of Granulocyte/Macrophage Colony-stimulating Factor by peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Chronic Dermatophytosis in Response to Stimulation with Trichophytin. *Acta Derm Venereol*, 1995; 75: 247-248.
17. Dahl MV. Dermatophytosis and the immune response. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:S34-S41.
18. Dahl MV, Carpenter R. Polymorphonuclear leucocytes, complement and *T. rubrum*. *J Invest Dermatol* 1986; 86:138-141.
19. Kahlke B, Brasch J, Christophers E and Schröder JM. Dermatophytes contain a novel lipid-like leucocyte activator. *J Invest Dermatol* 1996; 107:108-112.
20. Smith JM, Griffin FT. Strategies for the development of a vaccine against ringworm. *J. Med Vet Mycol* 1995; 33:87-91.