

Inmunología de las dermatofitosis

Miguel Felipe Gaitán Calvo

María Soledad Aluma Tenorio

Nora Cardona C.

RESUMEN

Los dermatofitos son hongos que pertenecen taxónicamente al subfilum *Ascomycetos* y al género *Arthroderma*, teniendo, a su vez, tres géneros: *Microsporum*, *Trichophyllum* y *Epidermophyllum*, con aproximadamente 40 especies identificadas. La enfermedad que producen los dermatofitos se conoce como dermatofitosis, dermatofitomicosis, tinea o tiña. Las dermatofitosis hacen parte del grupo de las micosis cutáneas. Las infecciones causadas por estos hongos generan respuestas inmunológicas, siendo la más importante la respuesta de hipersensibilidad retardada o tipo IV. Se hace una revisión de las generalidades de estas micosis, con énfasis en los procesos inmunológicos y la patogénesis que caracteriza a esta enfermedad.

Palabras clave: dermatofitos, dermatofitosis, inmunología.

INTRODUCCIÓN

Se define la micosis como todo proceso infeccioso producido por hongos, y se pueden dividir en superficiales, subcutáneas, profundas y oportunistas. Las micosis superficiales son las que afectan la piel y los anexos (pelo y uñas). Los hongos que producen este tipo de micosis son queratinofílicos, de ahí su aptencia por estos tejidos.¹

Miguel Felipe Gaitán Calvo, Médico Cirujano, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín - Colombia.

María Soledad Aluma Tenorio, RII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Nora Cardona C., Docente Programa de Micología, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia.

Correspondencia: María Soledad Aluma Tenorio, Carrera 77 No. 36-51. Tel.: 411 0453, msalumat@yahoo.com

Las micosis que afectan de forma primaria la piel y sus anexos pueden también clasificarse en superficiales y cutáneas. Las micosis superficiales se definen como aquellas en donde el hongo se limita al estrato córneo, presentando estos casos una respuesta inflamatoria mínima o nula. Las enfermedades que pertenecen a este grupo son la pitiriasis versicolor, la tiña negra palmoplantar, la piedra blanca y la piedra negra. Por el contrario, las micosis cutáneas afectan las diversas capas de la epidermis, y se acompañan de una respuesta inflamatoria mucho más llamativa. Se incluyen en este grupo las dermatofitosis, las dermatomicosis y la candidiasis. De éstas, la más frecuente es la dermatofitosis. Las dermatomicosis son aquellas que también afectan la piel y/o sus anexos, con la diferencia de que son causadas por hongos no dermatofitos, no candida, ni por aquellos que producen las micosis superficiales, y en general son producidas por mohos ambientales.²

Agentes etiológicos

Los dermatofitos producen enfermedades conocidas como dermatofitosis, dermatofitomicosis o tiñas. Estos hongos se consideran mohos moniliáceos o hialinos, ya que sus hifas no tienen pigmento. Pertenecen al Subfilum de los *Ascomycetos* y al género *Arthroderma*, teniendo a su vez tres géneros: *Microsporum*, *Trichophyllum* y *Epidermophyllum*, con aproximadamente 40 especies identificadas.¹

Los dermatofitos se pueden clasificar, según el huésped usual y su hábitat, en dermatofitos geofílicos, zoofílicos y antropofílicos. Esta división es importante especialmente con fines epidemiológicos.

El principal dermatofito geofílico es el *Microsporum gypseum*. Entre los dermatofitos zoofílicos aislados con mayor frecuencia están el *Microsporum canis* (en gatos y perros), el *Trichophyllum mentagrophytes* (en caballos), y el *Trichophyllum verrucosum* (en ganado vacuno).

Los dermatofitos son células eucarióticas que tienen pared celular y membrana celular, constituida principalmen-

te por ergosterol, y no por colesterol y fosfolípidos como la célula animal; además, presentan lisosomas en cuyo interior se encuentran enzimas como queratinasas, proteinasas, lipasas, y enzimas mucocinolíticas que facilitan la colonización e invasión a los tejidos con queratina.

De estas estructuras, la pared celular tiene gran importancia, porque le confiere forma y protección al hongo, siendo constituida por varias capas de celulosa y quitina derivada de la N-acetil-glucosamina, que además es una proteína que comparte con los crustáceos y los arácnidos; b-glucanes, polímeros como los mananos y manoproteínas; glucoproteínas como las lectinas, que facilitan la adherencia a los tejidos, y la tricofitina, que es una de las principales proteínas antigénicas.¹

Patogénesis

Para que ocurra una dermatofitosis se requiere de un proceso secuencial que incluye un primer paso de inoculación, con posterior colonización y crecimiento del hongo, para que finalmente, dependiendo de la respuesta inflamatoria e inmunológica del huésped, se produzca la evolución o la involución de la infección.

En el primer paso de colonización el dermatofito se ve enfrentado a diversos agentes físicos y químicos como la radiación ultravioleta, la temperatura, la humedad, la competencia con los microorganismos que hacen parte de la flora normal, y los ácidos grasos y esfingolípidos producidos por los queratinocitos, que tienen propiedades fungistáticas. Si estos hongos logran sobrepasar estos obstáculos físico-químicos se adhieren al estrato córneo, en donde germinan las esporas, penetrando la capa más superficial de la piel, con una tasa de crecimiento que debe ser más rápida que el ciclo de recambio epidérmico. Esta penetración se ve facilitada por la secreción de queratinasas y lipasas, que además aumentan la captación de nutrientes por parte del dermatofito. El trauma y la maceración también hacen más fácil la penetración de las estructuras micóticas.³

Una vez que el dermatofito llega a las capas profundas de la epidermis compete por el hierro con la transferrina insaturada, y puede ser inhibido por la progesterona. En este punto el grado de inflamación depende de la respuesta inmune del huésped y del tipo de especie del hongo, considerándose más inflamatorias las infecciones causadas por dermatofitos geofílicos y zoofílicos, por el mayor número de enzimas que éstos tienen en sus lisosomas.¹

Respuesta inmune

La quimiotaxis de las células inflamatorias en las infecciones por dermatofitos se produce por varios factores; primero, porque el hongo elabora moléculas de bajo peso, semejantes a las que se presentan en algunas infecciones bacterianas. Segundo, por activación del complemento, creándose factores quimiotácticos derivados de esta vía; y tercero, porque los queratinocitos liberan IL8 en respuesta a la tricofitina.³ Las principales células que llegan al tejido son los polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos. Estos últimos liberan radicales libres derivados del óxido nítrico, que lesionan las estructuras micóticas; sin embargo, los mananos que hacen parte de la pared celular son capaces de inhibir la fagocitosis.³

Otro suceso inmunológico que se presenta en las infecciones por dermatofitos es la elaboración de una respuesta humoral en los estadios iniciales de la infección. Estos anticuerpos se producen por antígenos naturales de los dermatofitos como los polisacáridos, las queratinasas, los polipéptidos, el ácido ribonucleico y las glucoproteínas. Las inmunoglobulinas que se sintetizan son principalmente de los tipos IgG e IgM, pero también se han encontrado tipos IgA e IgE. Se ha concluido que los anticuerpos formados en respuesta a la infección por dermatofitos son ineficaces para erradicar el hongo de la piel.^{2,3} Por lo tanto, uno de los pasos fundamentales en la respuesta inmune que desencadena el huésped contra los dermatofitos se inicia con la interrelación entre la célula de Langerhans y el hongo. La célula de Langerhans se origina en la médula ósea, y es una de las principales células presentadoras de antígenos de la piel, junto con los macrófagos.^{2,3}

Al entrar en contacto con el dermatofito, la célula de Langerhans procesa los antígenos por la vía endocítica. Esto significa que engloba los antígenos para internalizarlos y unirlos a los lisosomas. En este punto se produce degradación del material, que va a resultar en la formación de un péptido antigénico que pasa al retículo endoplásmico rugoso donde son sintetizadas moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) tipo II.⁴ Una de estas moléculas es adicionada al péptido, para finalmente ser expresado péptido y HLA II en la superficie de la célula de Langerhans.⁵ En este momento la célula de Langerhans ya está preparada para dejar la piel y migrar al ganglio linfático por la vía aferente, donde se alojan linfocitos que no han estado en contacto previo con ningún otro antígeno. En ese sitio la célula de Langerhans presenta el péptido antigénico al linfocito.

La unión entre el linfocito T y la célula de Langerhans se hace básicamente por medio del receptor del linfocito T o del TCR-CD3, y el péptido antigénico, junto con el HLA II que tiene en su superficie la célula de Langerhans. En esta comunicación intercelular se requiere además de co-receptores como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y el antígeno de función linfocitaria (LFA).⁶

Como resultado de esta unión se activa el linfocito, produciéndose una expansión clonal y migración por la vía eferente, nuevamente hacia la piel, donde se liberarán las citoquinas. Éstas son principalmente de la línea Th1 que incluyen: IL1, IL2, factor de necrosis tumoral (FNT) e interferón gamma (IFN γ); de éstos, la citoquina más lesiva para los dermatofitos es el IFN γ .^{3,7}

De la respuesta inmunológica que genera el huésped no se producen sólo linfocitos T efectores, sino también linfocitos T de memoria específicos para el dermatofito, los cuales permanecerán en el ganglio linfático y en la piel en espera de una infección posterior.^{8,9} quedando el paciente sensibilizado a los dermatofitos. Se concluye, entonces, que la respuesta tipo IV, o de hipersensibilidad retardada previamente descrita, es indispensable para la curación de los dermatofitos.^{10,11}

La comprobación de que un paciente ha elaborado esta respuesta puede obtenerse al realizarse una prueba de tricofitina; en este caso, se hace una punción intraepidérmica, poniendo este antígeno en la superficie y haciendo una lectura a las 48 horas. Los pacientes que no han tenido exposición previa, en general tienen lesiones poco inflamatorias y una prueba negativa de tricofitina; los que han estado en contacto con el hongo desarrollan una pápula inflamatoria en el sitio de la punción, lo cual se considera como una prueba positiva. Estos pacientes resolverán de forma más rápida el proceso infeccioso ante una segunda exposición.²

Dermatofitosis crónicas o recurrentes

Hay algunos pacientes que tienen una predisposición a la dermatofitosis de forma crónica o recurrente. Varias hipótesis tratan de explicar este fenómeno. Se sugiere que estos individuos tienen una inmunidad celular ausente o defectuosa, o que desarrollan una respuesta inmediata mediada por IgE (tipo I) contra la tricofitina. Este tipo de infecciones crónicas o recurrentes se observa principalmente con el *T. rubrum*.²

Los pacientes que presentan infecciones crónicas o recurrentes se han dividido en tres grupos: en el primero

están aquellos que tienen anergia selectiva o tolerancia a antígenos del *Trichophyton*. En estos casos, se cree que hay una exposición a este microorganismo en el período neonatal temprano, cuando ocurre la ontogenia de los linfocitos T, produciéndose entonces una aceptación o tolerancia del huésped ante antígenos extraños, con regulación negativa de los linfocitos T supresores, encargados de eliminar estos antígenos.² Además, dichos pacientes tendrían una activación selectiva de los linfocitos Th2, que llevaría a producir interleuquinas como la IL4, IL5 y la IL10. La IL4 logra inhibir la respuesta Th1, principalmente eliminando la elaboración del interferón gamma, citoquina indispensable para la erradicación del hongo.^{2, 3,10}



Figura 1. Tiña imbricata.

En este grupo de pacientes se encuentran quizá aquellos que tienen tiña imbricata (Figura 1), caracterizada clínicamente por múltiples placas descamativas, circinadas, pruriginosas, que comprometen la piel glabra, ocasionalmente las uñas, respetando el cuero cabelludo. Otros nombres con los que se conoce la tiña imbricata son Tokelau, tiña concéntrica, tiña india o china, tiña descamativa, tiña elegante, tiña circinada, "chimberé" o "roña". El agente etiológico es el *Trichophyton concentricum*, epidemiológicamente distribuido en países y regiones como China, India, islas del Pacífico Sur, Centro y Sur América, en razas puras y entre personas con escasos hábitos de higiene. Se dice que este tipo de infección tiene una importante base genética, siendo generalmente transmitida de forma autosómica recesiva, aunque también hay casos descritos de transmisión autosómica dominante. Pacientes estudiados en México a los que se les realizó la prueba de tricofitina mostraron que sólo el 20% tenían la prueba positiva, lo que confirma la

alteración de la respuesta inmune celular que comparten estos pacientes.^{12,13}

Otro tipo de pacientes que harían parte de este primer grupo son aquellos con infecciones crónicas o recurrentes por *T. rubrum*. Se ha observado que estos pacientes pertenecen a grupos familiares que comparten varios HLA, siendo transmitidos de forma autosómica dominante. Aunque no muestran una respuesta adecuada contra el *T. rubrum*, tienen un comportamiento normal frente a los demás antígenos. La respuesta a la prueba de la tricofitina es inmediata, es decir, de tipo I, disminuyéndose la reacción inflamatoria aproximadamente a las 48 horas.^{2,3,14}

El segundo grupo de pacientes con dermatofitosis crónicas o recurrentes son aquellos que presentan inmunodeficiencias primarias o adquiridas, inmunosuprimidos o pacientes con síndrome de endocrinopatía familiar e hipoparatiroidismo (Figura 2). Estos pacientes tienen también como denominador común una deficiencia de la respuesta inmune celular.²



Figura 2. Tiña corporis en paciente inmunosuprimida.

De este grupo es importante resaltar aquellos pacientes con VIH/SIDA, ya que la incidencia de tiña corporis en ellos puede llegar a ser hasta del 40%. La tiña más común es la tiña pedis, variedad interdigital, frecuentemente asociada con onicomicosis y tiña inguinal (Foto 3). La forma clínica de presentación de las dermatofitosis en el VIH suele ser más extensa, recidivante, con mala respuesta al tratamiento y con una infección mixta hasta en el 14% de los casos.^{2,15}



Figura 3. Onicomicosis blanca superficial en paciente con VIH.

El tercer grupo de pacientes con dermatofitosis crónica o recurrente incluye a aquellos con hiperexpresión de linfocitos T ayudadores de la respuesta Th2.¹⁶ En este grupo se encuentran los pacientes con dermatitis atópica (Figura 4). Esta enfermedad se caracteriza por un aumento de la inmunoglobulina E, junto con el incremento de las IL4, IL5, e IL13, que lleva a que se produzca una reacción inmediata frente a los antígenos y a que se inhiba la respuesta Th1, impidiendo la aparición de respuestas de hipersensibilidad retardada frente a los dermatofitos.^{17,18,19} Se ha visto también que los pacientes con dermatitis atópica tienen una deficiente actividad fagocítica.²⁰



Figura 4. Tiña pedis en paciente con dermatitis atópica.

Inmunología de las dermatofitosis

Dermatofitides

Otro fenómeno inmunológico que se presenta en las infecciones por dermatofitos es el conocido como dermatofitides o ides, caracterizado por erupciones secundarias en pacientes previamente sensibilizados, por diseminación hematológica del hongo o de sus productos desde el foco primario. Las dermatofitoides se presentan aproximadamente en el 4% a 5% de los casos, y afectan principalmente los dedos de las manos, aunque pueden comprometer cualquier parte del cuerpo. Su presentación clínica es variada,²¹ siendo las formas más frecuentes las vesiculares, principalmente cuando son concomitantes con la tiña pedis, o las pápulas liquenoides cuando se presentan junto con la tiña capitis. Esta respuesta inmunológica se explica por una reacción cruzada entre la n-acetil glucosamina de la quitina y la n-acetil glucosamina del colágeno tipo I, que es el principal tipo de colágeno presente en la piel.^{2,3} El KOH y el cultivo en el sitio de una "ide" darán negativos, pero la prueba de la tricofitina será positiva por la sensibilización previa.^{2,3}

Finalmente, cabe resaltar que el conocimiento de la patogénesis y la inmunología de las dermatofitosis ha permitido entender mejor las variantes clínicas y la evolución que presentan estas infecciones. Se ha logrado, además, mejorar las técnicas de laboratorio que ayudan al diagnóstico de las dermatofitosis,²² contándose en la actualidad no sólo con los métodos tradicionales de diagnóstico que incluyen el KOH, el cultivo y la biopsia de piel, sino también con pruebas de amplificación de PCR,²³ análisis de cariotipo con enzimas de restricción²⁴ y pruebas epicutáneas.¹⁴ Todo ello ha contribuido a desarrollar nuevos medicamentos para tratar efectivamente esta enfermedad.

Cuadro 1. Hábitat de los dermatocritos más frecuentemente aislados

Antropofílicos	Zoofílicos	Geofílicos
<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>M. cookei</i>
<i>M. audouinii</i>	<i>M. equinum</i>	<i>M. gypseum</i>
<i>M. ferrugineum</i>	<i>M. gallinae</i>	<i>M. fulvum</i>
<i>T. concentricum</i>	<i>T. persicolor</i>	<i>M. Nahum</i>
<i>T. megninii</i>	<i>T. equinum</i>	<i>M. praecox</i>
<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>M. vanbreusemgemii</i>
<i>T. rubrum</i>	<i>T. simii</i>	
<i>T. schoenleinii</i>	<i>T. verrucosum</i>	
<i>T. soudanense</i>		
<i>T. tonsurans</i>		

SUMMARY

The dermatophytes are fungal organisms, taxonomically classified as a part of the *Ascomycetos Subfilum* and the *Arthroderma* genera. They also have three genera: *Microsporum*, *Trichophytum* and *Epidermophytum*, with around 40 species identified. The name of the disease caused by the dermatophytes is termed dermatophytosis or tinea. Dermatophytosis are part of the group of the cutaneous mycosis. The infections caused by these fungal organisms generate immunological response, being the most important type IV or delayed-type hypersensitivity. A review of the mycology aspects is made, including a description of the immunology and pathogenesis that characterized this disease.

Key words: dermatophytes, dermatophytosis, immunology.

Agradecimientos: Doctora Luz Marina Gómez V. por las figuras.

Bibliografía

1. Arenas R. Micología Ilustrada. 2ª Ed.; México: Mc Graw Hill - Interamericana; 2003: 61-81.
2. Molina de Soschin D. *et al.* Micosis Superficiales. www.Galderma.com Disponible en: http://www.galderma.com.mx/pac/Pac2/d2_p9.htm.
3. Nelson MM, Martin AG, Heffernan MP. Superficial fungal infections: Dermatophytosis, Onychomycosis, Tinea Nigra, Piedra. In Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. 6th Ed, Mc Graw Hill, 2003. p 1989 - 2005.
4. The major histocompatibility complex. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, ed.4; Philadelphia: Saunders; 2000, p 63-78.
5. Antigen processing. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, ed.4; Philadelphia: Saunders; 2000. p 79-101.
6. Activation of T lymphocyte. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, ed.4; Philadelphia: Saunders; 2000. p 101-182.
7. Citokines. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, ed.4, Philadelphia: Saunders; 2000. p 235-269.
8. Effector mechanisms of cell - mediated immunity. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology, ed.4. Philadelphia: Saunders; 2000. p 291-308.
9. Duek L, Kaufman G, Ulman Y, Berdicevsky I. The pathogenesis of dermatophyte infections in human skin sections. J Infect. 2004; 48(2): 175-80.
10. Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. Immunohistochemical detection of interferon-gamma-producing cells in dermatophytosis. Eur J Dermatol. 2001; 11(2): 105-107.
11. Koga T. Immune response in dermatophytosis. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2003; 44(4):273-5 (Abstract).
12. Bonifaz A. Tinea imbricata or Tokelau. Int J Dermatol 2004; 43 (7): 507.
13. Aenas R. Dermatophytoses in Mexico. Rev Iberoam Micol. 2002; 19(2):63-67.
14. Elewski BE, El Charif M, Cooper KD, Ghannoum M, Birnbaum JE. trichophytin. Reactivity to antigen in patients with onychomycosis: Effect of terbinafine. J of Am Acad Dermatol. 2002; 46: 371 - 375.
15. Muñoz -Pérez MA, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F, Rios JJ. Extensive and deep dermatophytosis caused by Trichophyton mentagrophytes var. interdigitalis in an HIV-1 positive patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000; 14(1):61-3.
16. Ludwig RJ, Woodfolk JA, Grundmann-Kollmann M, Enzensberger R, Runne U, Platts-Mills TA, Kaufmann R, Zollner TM. Chronic dermatophytosis in lamellar ichthyosis: relevance of a T-helper 2-type immune response to Trichophyton rubrum. Br J Dermatol. 2001; 145(3):518-21.
17. Tateishi Y, Sato H, Akiyama M, Abe M, Kobayashi H, Umehara S, Yamaguchi J, Shibaki H, Shimizu H. Severe generalized deep dermatophytosis due to Trichophyton rubrum (trichophytic granuloma) in a patient with atopic dermatitis. Arch Dermatol. 2004; 140 (5):624-625.
18. Sato N, Tagami H. Severe measles in a young female patient with chronic, generalized Trichophyton rubrum infection showing type 2 helper T cell-dominant immunologic reactivity. J Am Acad Dermatol. 2003; 48(5 Suppl):S43-46.
19. Mungan D, et al. Trichophyton sensivity in allergic and nonallergic asthma. Allergy 2001; 56: 558 - 569.
20. Forte WC, Santos de Menezes MC, Cipolli Guerra de Oliveira SM, Bruno S. Atopic dermatitis with mononuclear phagocytic activity deficiency. Allergol Immunopathol (Madr). 2002; 30(5):263-266.
21. Atzori L, Pau M, Aste M. Erythema multiforme ID reaction in atypical dermatophytosis: a case report. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17(6):699-701.
22. Kac G. Molecular approaches to the study of dermatophytes. Med Mycol. 2000; 38(5):329-336.
23. Lui D, Coloe S, Baird R, Pedersen J. Application of PCR to the identification of dermatophyte fungi. J Med Microbiol 2000; 49(6):493-497.
24. Jang - Hyun Shin, Jung - Hyun Sung. Species identification and strain differentiation of dermatophyte fungi using polymerase chain reaction amplification and restriction enzyme analysis. J Am Acad Dermatol. 2003; 48(6): 857 - 865.