

Dermatitis de contacto alérgica

Dermatitis de contacto alérgica

Ana Francisca Ramírez

RESUMEN

La dermatitis de contacto alérgica (DCA) es una de las causas más frecuentes de consulta en dermatología, de origen exógeno, originada por la exposición a un alérgeno, y el desarrollo subsecuente de una reacción de hipersensibilidad tipo 4 frente a futuras exposiciones ante el mismo alérgeno.

Palabras clave: dermatitis, contacto, alérgica, hapteno.

INTRODUCCIÓN

La DCA es una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T (LT), localizada en el sitio expuesto a un alérgeno en un individuo sensibilizado. La manifestación clínica consiste en una erupción eczematosa pruriginosa, en el sitio de contacto con el antígeno (Ag). Ag potentes producen una respuesta inflamatoria intensa con eritema, edema y vesículas, y pueden provocar autoeczematización a sitios distantes. En contraste, Ag más débiles producen una erupción subaguda no vesicular consistente en eritema, descamación y liquenificación.¹

Histológicamente, en la dermatitis de contacto aguda se encuentran vesículas microscópicas en la epidermis, acompañadas de espongiosis y epidermotropismo de linfocitos y monocitos, también puede verse un infiltrado linfocítico perivasculoso. En la forma crónica se encuentra acantosis de la epidermis con áreas focales de espongiosis, paraqueratosis y epidermotropismo de linfocitos.²

FISIOPATOLOGÍA DE LA DCA

Los alérgenos

Casi todos los alérgenos son haptenos, es decir, sustancias químicas pequeñas, no inmunogénicas por sí mismas, que se deben unir a proteínas para poder activar al linfocito T (LT). Esta unión es denominada proteína haptenada. Por lo general, la unión es realizada con enlaces

covalentes, exceptuando los metales que realizan enlaces débiles con las proteínas.¹ Una excepción a esta regla son el níquel y el cobalto, que se unen a las proteínas de una manera análoga a la que utiliza el cobalto con la vitamina B12.² En algunas ocasiones los haptenos se derivan de químicos denominados prohaptenos, que requieren un paso adicional de metabolización en la epidermis para ser convertidos en compuestos electrofílicos capaces de unirse a residuos nucleofílicos de las proteínas; este es el caso del urishiol y de otros fotosensibilizantes, que deben ser activados por la LUV para unirse a proteínas epidérmicas.¹ Algunas proteínas transportadoras son no inmunogénicas y, en vez de producir una respuesta inflamatoria, inducen tolerancia. También existen ocasiones en que características propias del individuo son la clave para desarrollar la DCA. Esto se debe a que cada individuo posee un balance fino entre enzimas e inhibidores para un determinado hapteno.

Para fines didácticos, la reacción se ha dividido como se describirá a continuación.

FASE AFERENTE

Esta fase ocurre desde el primer contacto de la piel con el hapteno, y su resultado es la generación de LT específicos para el hapteno que se encuentra en la piel y su migración hacia ésta. La fase completa demora entre 8-15 días en el hombre y no tiene ninguna manifestación clínica.

Las células presentadoras de antígenos de la piel son las células de Langerhans (CL), tienen procesos dendríticos largos que forman una red continua en la epidermis. Expresan el marcador panhematopoyético CD45, complejo mayor de histocompatibilidad 1 (CMH1), complejo mayor de histocompatibilidad 2 (CMH2), antígenos CD1a, proteína S-100, y los gránulos de Birbeck.³

La proteína haptenada se puede unir directamente al CMH2 de la membrana de la CL⁴, o la proteína haptenada

Ana Francisca Ramírez, MD, RII Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
E-mail: Ana_ramirez@hotmail.com

Dermatitis de contacto alérgica

puede ser endocitada en una vacuola que en el citoplasma se va a unir a un lisosoma; el CMH2 ingresará al lisosoma para unirse con el péptido haptenado y posteriormente salir a la membrana celular; este mecanismo es usado por Ag polares como el níquel y el cobalto. De otra manera, haptenos liposolubles pueden penetrar el citosol de las células dendríticas, unirse a proteínas citoplasmáticas y seguir el pasaje endógeno que resulta en la presentación del Ag con el CMH1; éste es el mecanismo preferido por sustancias no polares como el urishiol. Existen sustancias químicamente reactivas y a la vez solubles que pueden usar las dos vías, como por ejemplo el dinitrofluorobenceno (DNFB). Finalmente, se ha demostrado, tanto para las células con CMH1 como para las células con CMH2 asociadas con un péptido haptenizado, que su estructura se puede modificar en la superficie celular.

Durante su migración desde la piel a los ganglios linfáticos, la CL sufre cambios fenotípicos y funcionales. En la epidermis posee una forma dendrítica, con gran cantidad de gránulos de Birbeck, en la dermis se vuelve redondeada, y en el ganglio vuelve a adquirir forma dendrítica.¹

Después de ser estimulada, la CL migra al ganglio linfático. Entre 2 y 4 horas después del estímulo son evidentes las CL en vasos linfáticos; 4 a 6 horas después del estímulo antigénico se encuentran en ganglios linfáticos, en donde regresan a su condición morfológica previa que, al parecer, es necesaria para transmitir la información anti-

génica al LT. Para lograr la fase inicial de la sensibilización son suficientes 18 y 24 horas.² (Figura 1).

Se ha demostrado que la inducción de la sensibilidad cutánea, para ser exitosa, requiere un sistema de drenaje linfático intacto.

Los mecanismos subyacentes a la migración de la CL al ganglio linfático no están bien entendidos, y al parecer son regulados por interleuquina 1 β (IL1 β), factor de necrosis tumoral (TNF α) y la proteína quinasa C (PKC) de la CL; la migración se debe a la expresión diferencial de varias moléculas de adhesión en los queratinocitos, CL y en el endotelio.

Los factores que controlan la migración de CL son: interacción entre Sialyl Lewis X (selectina aumentada en CL en reacciones alérgicas) y E-selectina (ELAM-1: molécula de adhesión endotelial leucocitaria) la cual se aumenta en células endoteliales, y además la expresión de E-cadherina (molécula de adhesión para queratinocitos expresada en CL) que disminuye en la CL después de aplicarse el antígeno. Se ha encontrado, además, que la CD1 desaparece de la CL durante la migración al ganglio linfático. (Figura 2).

Utilizando modelos experimentales se ha comprobado que la IL1 β es secretada por CL y aumenta la expresión del CMH 2 en la CL y la producción de IL1 α y TNF α por los queratinocitos.²

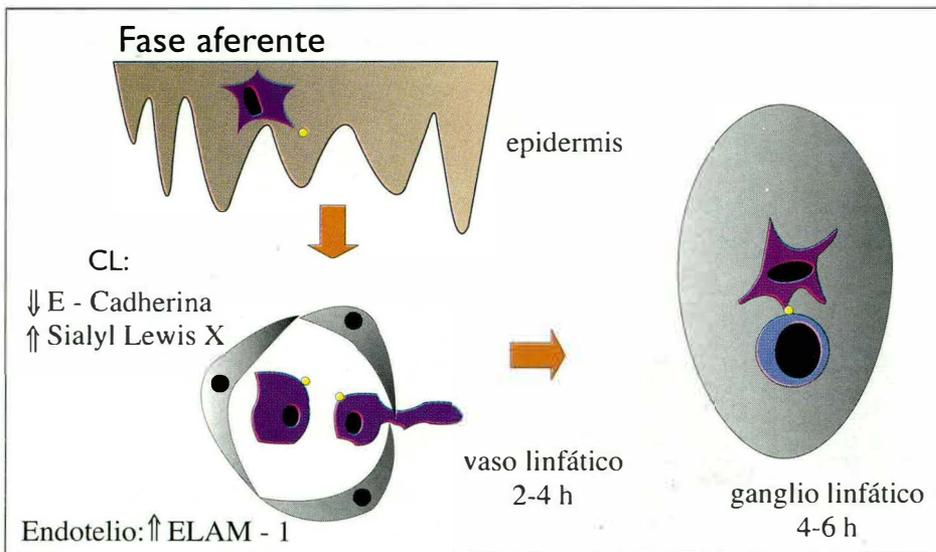


Figura 1. Esquema ilustrativo sobre la fase aferente de la DCA.

Dermatitis de contacto alérgica

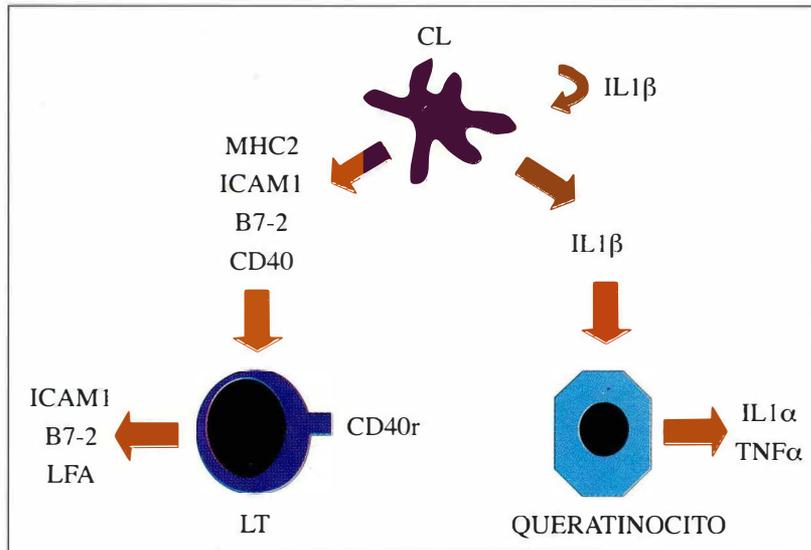


Figura 2. Ilustración que señala la interacción entre LT, la CL y el queratinocito.

In vitro se han demostrado diferentes moléculas que facilitan señales de interacción entre el LT y la CL: la IL1β aumenta la molécula de adhesión intercelular ICAM1, B7-2 y CD40 en la CL, la interacción de CD40 y su ligando CD40L del LT estimula la producción de ICAM1 y B7-2, además del antígeno asociado con la función linfocítica (LFA).³

La molécula CD4 del LT reconoce al CMH2 de la CL, el Ag es reconocido además por el receptor del LT (TCR).

La estimulación del LT CD4 positivo es restringida por el CMH2. Para que la unión de la CL sea exitosa se requieren señales secundarias mediadas por las siguientes moléculas de adhesión y sus correspondientes ligandos (Cuadro No. 1 y Figura 3).

Cuadro 1	
Moléculas de adhesión involucradas en la fase aferente de DCA y sus ligandos	
CL	LT
ICAM	LFA-1
MHC2	CD4
LFA3	CD2
B7	CD28

ICAM: molécula de adhesión intercelular
LFA: antígeno asociado con la función linfocitaria

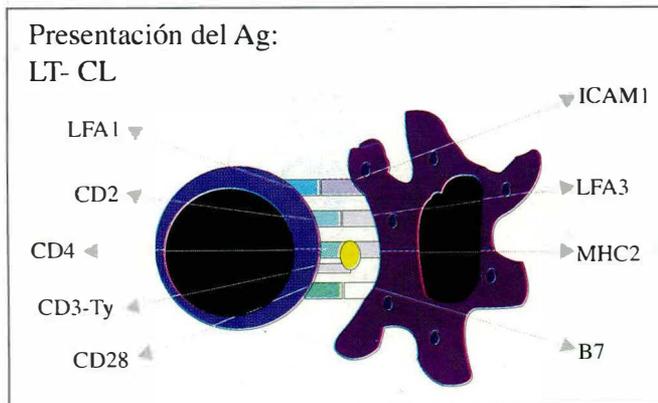


Figura 3. Presentación del Ag entre linfocito T y célula de Langerhans.

Dermatitis de contacto alérgica

Durante la sensibilización la CL presenta el antígeno al LT CD4 positivo, el cual expresa L-selectina, molécula que localiza al LT en la periferia del ganglio linfático, además del CD45RA y son llamadas TH0. Al ser presentado el antígeno existe una expansión clonal de las células T específicas para el antígeno, las cuales son reguladas por IL6, factor transformante de crecimiento β (TGF β) e IL12; al parecer ésta última es la que hace que la TH0 se vuelva TH1, *in vitro* es producida por LB, queratinocitos y células dendríticas pero aún no se conoce quién la produce *in vivo*.⁵

La IL1 (factor activador de linfocitos) e IL6 de la CL estimulan al LT a producir IL2 (factor de crecimiento linfocitario) que a su vez, lo estimula para producir el receptor de IL2 (IL2R).

La IL2 estimula la proliferación de linfocitos, su expresión de CMH2 y secreción de IFN γ y otras citoquinas.

Al proliferar, y bajo efectos de la IL2, los TH0 se vuelven TH1, expresando la molécula CD45RO; al convertirse en TH1 empiezan a expresar proteínas que restringen su futura migración y expresan IL2, TNF α e IFN γ que son los clásicos efectores de la DCA.

Existen otros estímulos que promueven la conversión de TH0 a TH2, los cuales secretan IL4, IL5, IL6, IL10 e IL13, y al parecer median la dermatitis atópica.²

Otras citoquinas, incluyendo IL3, factor estimulante de crecimiento de colonias granulocíticas y macrófagos (GMCSF) y TNF α , son producidas tanto por TH1 como por TH2.

La fase aferente de la DCA es caracterizada por una reducción de CL en el sitio de aplicación del hapteno, y migración de CL de la epidermis al ganglio linfático.⁶

FASE EFERENTE

En esta fase la reexposición al mismo hapteno lleva en pocas horas a la aparición clínica de DCA; en el hombre en promedio tiene una duración de 72 horas.¹ Las células T antígeno específicas de memoria invaden la piel, el reclutamiento de leucocitos es mediado por la activación secuencial de selectinas, β 1 integrinas y β 2 integrinas. (Figura 4).

Existen moléculas en las células endoteliales que se unen a moléculas en LT influyendo en su comportamiento, como se puede observar en el Cuadro 2.

Los linfocitos TH1 expresan CLA, molécula que guía a los LT hacia la piel permitiendo una migración selectiva transendotelial de LT, tanto de memoria como efectores, y se une a una E-selectina que se expresa en las células endoteliales como respuesta a la interleuquina 1 y TNF α ;

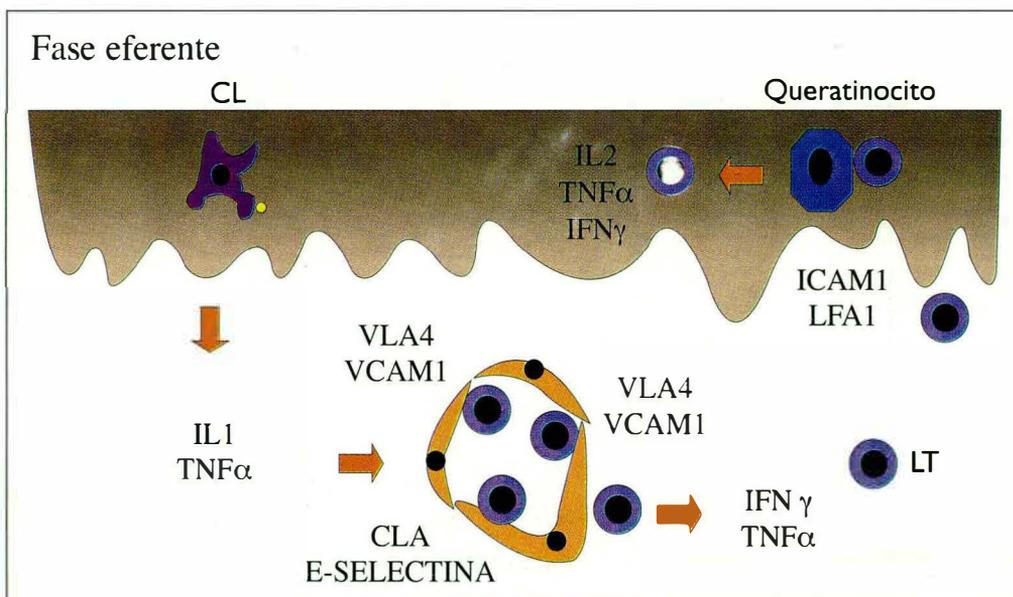


Figura 4. Esquema ilustrativo sobre la fase eferente de la DCA.

Dermatitis de contacto alérgica

igual sucede con el VLA4 y el VCAM1, produciendo una adhesión del linfocito al endotelio a las 8 horas aproximadamente de la aplicación del antígeno.

Cuadro 2 Moléculas de adhesión involucradas en la fase eferente de DCA y sus ligandos		
LT	CÉLULA ENDOTELIAL	EFECTO
CLA	E-Selectina	Reclutamiento
VLA4	VCAM1	Adhesión
LFA1	ICAM1	Adhesión
		Diapédesis

- CLA:** Antígeno cutáneo asociado con los linfocitos
VLA: Antígeno muy tardío
VCAM: Molécula de adhesión vascular celular
ICAM: Molécula de adhesión intercelular
LFA: Antígeno asociado con la función linfocitaria

Entre 16 y 24 horas aparecen el linfocito, la LFA1 que se une al ICAM1 produciendo secreción de heparanasa que degrada la matriz extracelular permitiendo la diapédesis del LT hacia la epidermis.

La inducción y expresión cinética de proteínas de adhesión y citoquinas se puede observar en la Figura 5.

La expresión del ICAM1 en los queratinocitos puede ser de gran importancia, ayudando a la migración del LT a la epidermis. Algunos antígenos, especialmente urishiol y níquel, inducen directamente la expresión de ICAM1 en los queratinocitos, sin que sea necesaria la mediación del LT.^{1,2}

Los queratinocitos producen una variedad de sustancias incluyendo IL1, IL3, IL6, IL7, IL8, IL10, TNF α , además del factor de permeabilidad vascular (VPF) y GMCSF. El VPF sugiere que los queratinocitos pueden regular el endotelio vascular. El GMCSF no sólo es quimiotáctico para monocitos sino que en conjunto con la IL1 madura la CL a una célula presentadora de antígenos potente. La IL1 producida por los queratinocitos actúa en la regulación

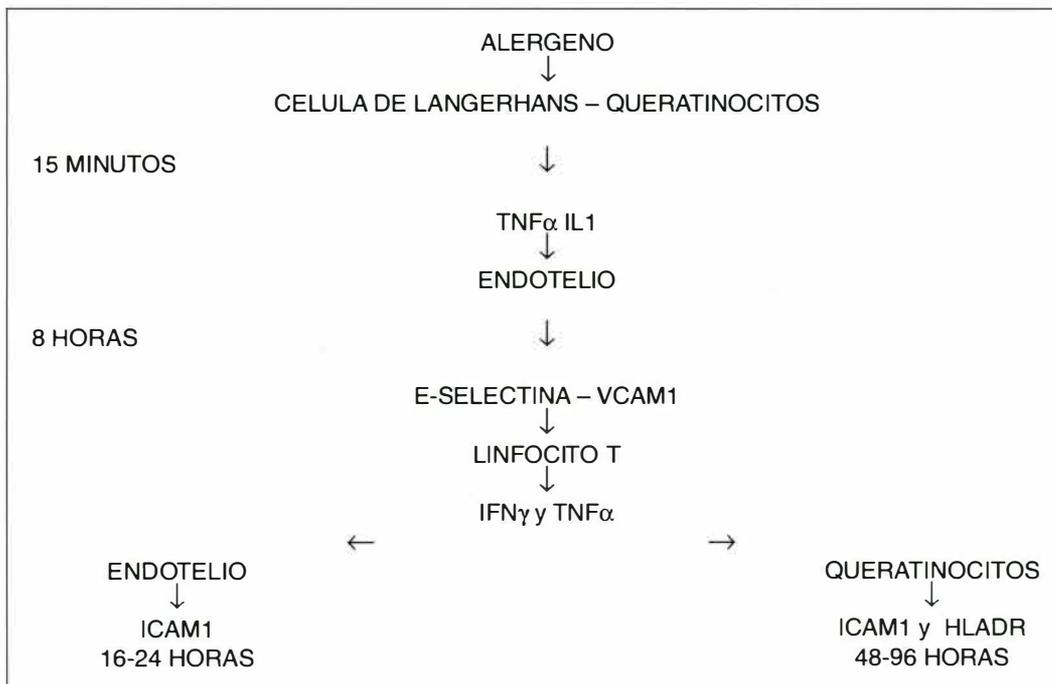


Figura 5. Representación esquemática de la inducción y expresión de moléculas de adhesión y citoquinas en la fase eferente de la DCA.

Dermatitis de contacto alérgica

local y sistémica inmunológica madurando a la CL, y promoviendo la liberación de IL6, IL8 y GMCSF de queratinocitos vecinos; también ayuda al LT a secretar IL2 y su respectivo receptor, induce la producción de moléculas de adhesión como ICAM1, ELAM1 y LFA3, e igualmente activa la fosfolipasa seguida por liberación de ácido araquidónico y eicosanoides que regulan la permeabilidad vascular. Todas las respuestas para la IL1 son mediadas por receptores para IL1 (expresados en LT, células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos y fibroblastos), los efectos biológicos de la IL1 son inhibidos por el antagonista de su receptor y por un receptor soluble de IL1. Puede ser importante el balance entre IL1 y su antagonista para el receptor, y entre receptor de IL1 soluble o de membrana. En la DCA se están estudiando modalidades terapéuticas basadas en este balance. Los queratinocitos producen además TNF α que parece importante en las fases tempranas.⁴

Los mastocitos están implicados en la DCA; al parecer son activados por linfocitos T y descargan serotonina a las 2 horas de la injuria. Las aminas vasoactivas son reguladoras de la DCA por la inducción de asas endoteliales, debido a la localización perivascular de los mastocitos y a que tienen TNF α que es regulador de las moléculas de adhesión responsables del reclutamiento de LT, además son una fuente importante de citoquinas como IL1, IL2, IL3, IL4, IL6, IL7, GMCSF. La conclusión general es que los mastocitos, aunque no son indispensables para que ocurra la DCA, ejercen un papel modulador.⁴

Papel del sistema nervioso en la fase eferente

Uno de los descubrimientos más importantes de las décadas pasadas es entender cómo el sistema nervioso regula la respuesta inmune cutánea. Se han encontrado fibras nerviosas que llegan directamente a la CL; además, hay neuroquímicos que actúan en reacciones vasculares e inflamación. En la DCA se está investigando la sustancia P que estimula secreción de TNF α de mastocitos y monocitos, la producción de IL1 α y TNF α por queratinocitos y síntesis de IL2 y su receptor por el LT; también se está estudiando el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el cual inhibe la presentación del antígeno estimulando la producción de IL10 que resulta en disminución de B7-2, y se está estudiando el papel de la somatostatina.⁷

El resultado final de todo lo anterior es la entrada a la piel de células TH1 secretando IL2, IFN γ y TNF β . El IFN γ

activa LT citotóxicos, NK y macrófagos y aumenta la expresión de CMH2 en CL y queratinocitos; también induce la expresión de factores quimiotácticos en queratinocitos que atraen monocitos, macrófagos y LT, quienes junto a sus mediadores producen la respuesta final, que es espongiosis e infiltrado linfocítico.²

FASE DE RESOLUCIÓN

No están bien entendidos aún los mecanismos que llevan a la contrarregulación de reacciones inflamatorias agudas y crónicas. Siempre se ha pensado que la autolimitación de la respuesta inflamatoria de la DCA se debe a la eliminación del hapteno de la piel por medio de la descamación junto con la CL. Se han encontrado otros mecanismos que requieren la interacción de varios tipos celulares (queratinocitos, células dendríticas, linfocitos y otras células inflamatorias) y son mediados posiblemente por citoquinas o por mecanismos citotóxicos (lisis de células efectoras).

Los estudios han mostrado que la contrarregulación se debe principalmente a células TH2, las cuales producen IL4 e IL10.

La IL10 es una citoquina inmunosupresora que actúa inhibiendo la presentación de antígenos; impide la presentación de citoquinas, inhibe la maduración de la CL, es producida por LTH2 y queratinocitos y se aumenta en los queratinocitos en la fase tardía, inhibiendo la secreción de citoquinas en LTH1.¹

La IL4 derivada de TH2 inhibe la producción de TNF α desde los monocitos regulando, de esta manera, el reclutamiento de LT a la epidermis.

Adicionalmente, la histamina liberada tempranamente estimula a los LTCD8 positivos que participan en la contrarregulación durante la fase tardía de la DCA, los basófilos actúan similarmente y en la fase tardía representan entre el 5-15% de los infiltrados.

Otras células implicadas son: el macrófago que secreta prostaglandina E que inhibe IL2 y su receptor, y el LT que secreta heparanasa que degrada la matriz extracelular, generando una disacaridasa que inhibe la DCA.

Por lo tanto, varios mediadores solubles, que en un momento dado aumentan la respuesta, posteriormente la disminuyen.

Dermatitis de contacto alérgica

INMUNORREGULACIÓN

FACTORES GENÉTICOS

Hay evidencia de influencia genética leve que no se ha podido correlacionar con CMH.⁸

TOLERANCIA Y RUTA DE ADMINISTRACIÓN DEL ALERGENO

En ocasiones se ha desarrollado tolerancia al administrar el alérgeno por una ruta diferente, por ejemplo vía oral o epicutánea, en un área que presente pocas CL con expresión de HLADR. Los mecanismos que explican esta tolerancia son la ruta de administración, LT supresores específicos y anticuerpos antisitio de reconocimiento del LT (antiidiotipo). Cuando se induce tolerancia es difícil de romper.⁹

EDAD

Con la edad se presenta una falla en la amplificación de la señal del LT o en su replicación.

En niños existe controversia, pues se pensaba que raramente desarrollaban DCA y que con las pruebas de parche presentaban dermatitis de contacto irritativa; al parecer, la hiporreactividad se debe a una exposición limitada y no a una inmunidad deficiente.

La DCA en niños se está reportando cada vez con mayor frecuencia. Se han realizado estudios que muestran que los niños hacen pruebas de parche positivas, desde antes del año de edad, las sustancias más frecuentemente involucradas fueron timerosal, níquel, Kathon, fragancias y neomicina.¹⁰

ENFERMEDAD CONCOMITANTE

Las siguientes enfermedades disminuyen la posibilidad de realizar DCA:

SIDA
Inmunodeficiencias combinadas
Linfoma
Sarcoidosis

Dermatitis atópica (DA): los estudios con DA son contradictorios, pues hay algunos que muestran que los pacientes con DA presentan con mayor facilidad DCA, y que to-

dos los individuos atópicos deben ser evaluados con pruebas de parche.^{11, 2}

Lepra lepromatosa

Acné conglobata

DIAGNÓSTICO

El único método diagnóstico objetivo que existe es la prueba de parche, la cual debe ser adecuadamente realizada e interpretada. Es un método artificial y no necesariamente duplica la exposición clínica, en la cual factores externos juegan un papel en la respuesta clínica. Se pueden encontrar falsos positivos debido al síndrome de piel hiperexcitable y a concentraciones mayores del alérgeno en la prueba de parche, que en el medio ambiente del paciente. Existen también falsos negativos debidos a concentraciones menores del alérgeno en la prueba de parche, que en los productos que usa el paciente.

El parche se coloca sobre la espalda del paciente en piel no afectada, se deja por 48 horas, se retira y se lee a las 48 horas, a las 72 horas, y a las 168 horas.

Si no existe ninguna respuesta, se califica como "0", si se encuentra eritema macular se califica como "?", si se encuentran eritema, infiltración, y pápulas escasas se califica como "+", si se encuentran eritema, pápulas y vesículas se califica como "++", finalmente si existen vesículas, costras y ulceración se califica como "+++". (Figura 6).

La efectividad de las pruebas que se consiguen comercialmente para detectar el alérgeno varía entre el 54% la prueba de parche de alérgenos que contiene 20 alérgenos, y 62% para el TRUE test que contiene 24 alérgenos. Los alérgenos más frecuentemente implicados fueron: níquel, fragancia mix, neomicina, bálsamo del Perú, timerosal, formaldehído, quaternium 15, bacitracina, cobalto y thiuram mix.¹²⁻¹⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DCA continúa siendo un reto; actualmente se centra en la prevención y alivio sintomático con métodos inmunosupresores.

La investigación sobre los mecanismos inmunes de la DCA ha abierto perspectivas terapéuticas para la futura terapia.

Pruebas de parche	
Dejar el parche 48 h luego: Evaluar a las 48 h	Negativo: 0 Eritema, infiltración, pápulas escasas: +
Evaluar a las 72 h	Eritema, pápulas, vesículas: ++
Evaluar 72 - 168 h	Vesículas, costra, ulceración: +++

Figura 6: descripción sobre la aplicación e interpretación de las pruebas de parche.

FARMACOLOGÍA DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN DCA

Corticoides

Los corticoides tienen su mayor efecto sobre el sistema inmune. Inhiben la activación y proliferación de linfocitos secundarios a la activación antigénica. También afectan a la célula presentadora de antígenos.

Para lograr su efecto, depletan a la CL de CD1 y de CMH 2, en el LT actúan inhibiendo la liberación de IL2 e IFN γ y la producción de IL1 y TNF α .

Estos efectos inmunomoduladores afectan tanto la vía eferente como la aferente, no son citolíticos para los linfocitos, pero afectan su tráfico. Los LTCD4+ son resistentes a los efectos de los esteroides cuando están influenciados por productos de los macrófagos.

La aplicación tópica de un esteroide tipo 4 inhibe la prueba de parche en el ser humano, disminuyendo las CL y los mastocitos de la piel. El tratamiento recomendado es por corto tiempo debido a los efectos adversos; ocasionalmente se pueden usar intralesionales, o sistémicos. A pesar de su eficacia, suspenderlos abruptamente puede producir rebote de los síntomas.^{16,17}

Antihistamínicos

En reacciones de hipersensibilidad se han encontrado niveles séricos elevados de histamina. Las aminas vasoactivas pueden ser mediadores importantes en la DCA, al inducir aspas endoteliales para la extravasación de células inflamatorias.

La histamina induce la expresión de ICAM1 en queratinocitos y, por consiguiente, aumenta la producción de TNF α por los mismos.

Los antihistamínicos son usados en la DCA por sus efectos sedantes y sintomáticos para el prurito, es de anotar que la histamina no participa directamente en la patogenia de la DCA.^{16,18}

Inmunosupresores convencionales

La azatioprina y la ciclofosfamida no son candidatos para manejo de DCA, por sus profundos efectos inmunosupresores. La azatioprina inhibe tanto a los LT como a los LB y a algunas citoquinas. La ciclofosfamida inhibe principalmente LB y LT supresores. Ambas presentan efectos mielopáticos severos que restringen su uso en DCA.¹⁶

Ciclosporina

Es un péptido neutral, cíclico y lipofílico que ha revolucionado la terapia de trasplante. No es mielotóxico y afecta principalmente al LTH, por lo tanto, los riesgos de infección o malignidad son bajos. Los contras que tiene son la nefrotoxicidad y aún no hay datos sobre su seguridad a largo plazo. El mecanismo de acción es complejo. Inhibe la calcineurina de las células T la cual es una molécula muy importante en la activación de los LT, y por lo tanto las células TH son inhibidas tempranamente en el proceso de activación de la respuesta inmune. La producción de citoquinas, especialmente IL2 e IFN γ , es inhibida resultando en una pobre activación de LT, monocitos, macrófagos y queratinocitos.

Inhibe la expresión de ICAM1, disminuyendo la migración de células inflamatorias a la epidermis. Los LTS, las células presentadoras de Ag, y el reclutamiento de células fagocíticas al sitio de exposición antigénica no son inhibidos.

La ciclosporina ha sido utilizada en el manejo de dermatosis inflamatorias y no inflamatorias; puede prevenir el desarrollo de DCA en seres humanos, bloqueando la

Dermatitis de contacto alérgica

expresión de la sensibilización pero no el proceso de la misma.

El mecanismo de acción no está totalmente entendido. Se han reportado tratamientos exitosos de DCA con ciclosporina, no afecta las pruebas de parche ni induce tolerancia al aplicarse al mismo tiempo en que se realiza la exposición, debido a que actúa en la fase aferente y eferente.

Debido a los efectos secundarios que presenta, especialmente nefrotoxicidad e hipertensión, su uso sigue generando controversias. Se ha intentado su utilización tópica, pero la absorción en piel es mínima.^{16,19, 20}

Tacrolimus

El FK506 (tacrolimus) es un producto del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, representa una nueva clase de macrólido inmunosupresor, ha sido utilizado en trasplantes y en enfermedades autoinmunes, a pesar de sus diferencias estructurales con la ciclosporina, posee efectos celulares similares, aunque el tacrolimus es más inmunosupresor.

El FK506 parece ser selectivo para un subgrupo de vías de transducción asociadas con el calcio. Debido a que estas vías predominan en el transductor del LT que origina la producción de citoquinas, esta droga tiene efecto preferencial en el sistema inmune. El FK506 actúa sobre la calcineurina, fosfatasa de proteínas que inicia la señal de activación del LT al unirse a una proteína intracelular llamada FKBP12. Inhibe la producción de IL2 y su receptor, IL3, IL4, IL5, IFN γ , TNF α y GM-CSF. La producción de IL6 e IL10 no es afectada, la síntesis de leucotrienos y la liberación de serotonina e histamina en los mastocitos también es reducida. Esta inhibición preferencial se debe a que las citoquinas inhibidas son secundarias a la producción antigénica y estimulación secundaria a mitógenos.

A través de los efectos inhibitorios en el LT (disminución de citoquinas y su resultado que es la inhibición de la expresión del CMH) la expresión del antígeno *in vivo* puede ser inhibida. No es claro si la inhibición del procesamiento del antígeno contribuye a la inmunosupresión inducida por el FK506.

In vivo el FK506 es 10 veces más potente que la ciclosporina en suprimir la reacción injerto versus huésped y reacciones de hipersensibilidad tipo 4 en ratones. En estudios con FK506 sistémico para la prevención de

rechazo de trasplantes se encontró una potencia de 10 a 100 veces mayor que la ciclosporina. Fue tan efectiva como la ciclosporina en el tratamiento de psoriasis, pero presentó efectos adversos similares tales como nefrotoxicidad. Es efectivo por vía sistémica y tópica en el tratamiento de condiciones cutáneas inflamatorias, y tiene mejor penetración tópica que la ciclosporina.

De todas maneras su mecanismo de acción en la DCA no está totalmente entendido. El proceso de interferencia con la proliferación de LT plantea cuestionamientos importantes; al parecer inhibe la proliferación disminuyendo la transcripción de IL2 e IL4 sin cambiar la respuesta a citoquinas exógenas, similar a como lo hace la ciclosporina. Comparaciones con la rapamicina, que es un macrólido comparable, no han mostrado concordancia, al parecer porque ésta última inhibe más tardíamente el proceso, afectando la respuesta a citoquinas de crecimiento. No han sido aclarados los efectos de la FK506 y la ciclosporina sobre CL y mastocitos.

Su eficacia es mayor cuando se da antes de la iniciación de la inflamación. Los estudios en seres humanos muestran que la FK506 tópica suprimió la DCA sin efectos adversos sistémicos. Se concluyó que el FK506 tiene un efecto potencial en DCA.

Los estudios con FK506 tópico han evidenciado disminución en la producción de IL1, GM-CSF, TNF α , IFN γ en la epidermis, y disminuye la expresión de IL12, p35, y p40 en la CL. Se comprobó que el FK506 afecta la producción de citoquinas de LTH1 y LTH2. Se están realizando estudios para encontrar una molécula con las propiedades del FK506, sin sus efectos adversos, una de ellas es la ascomicina, que conserva la nefrotoxicidad del FK506, pero modificaciones en su molécula ofrecen posibilidades de encontrar un compuesto con menos efectos adversos.^{21,16}

Luz ultravioleta

Muchas de las actividades biológicas de la LUV, tales como inmunosupresión o propiedades proinflamatorias, son debidas a la liberación inducida de citoquinas por diferentes células. Los efectos inmunomoduladores de las diferentes longitudes de onda dependen del espectro de emisión y la dosis de la fuente lumínica. La mayoría de los estudios son con luz UVB (290-320 nm). Las menos estudiadas UVA1 (340-400 nm) y la UVA2 (320-400 nm) también alteran la liberación de citoquinas.

Dermatitis de contacto alérgica

Las fases aferente y eferente de la DCA pueden ser bloqueadas por UVB por varios mecanismos. El número de CL HLADR+ disminuye, posiblemente mediado por TNF α , y las CL se vuelven tolerogénicas.

La UVB induce hiperplasia epidérmica, al parecer por inducción del factor transformante de crecimiento α (TGF α) que es liberado por queratinocitos y melanocitos; esto contribuye a la inhibición del contacto entre el antígeno y la CL. Otro mecanismo posible puede ser la inducción de prostaglandina E (PGE) por los queratinocitos, contrarrestando la reacción.

La modulación de la expresión de ICAM1 en las células contribuye a la efectividad de la LUV. ICAM1 es de especial interés pues, además de ser estimulada por LT, puede serlo directamente por alérgenos como el urushiol, quien lo induce en los queratinocitos. La UVB modula la expresión de ICAM1 en queratinocitos y CL de una manera dosis dependiente.

No está totalmente entendido el papel de IL1 con UVB en la DCA, pues se han encontrado niveles elevados de IL1 después de UVB, pero también se ha encontrado un inhibidor de la actividad de IL1 derivado de células epidérmicas.

La UVB aumenta la producción de IL10 por los queratinocitos. La supresión de la hipersensibilidad retardada inducida por UVB es mediada principalmente por IL10, en contraste con la supresión inducida por LUV de la DCA que parece ser mediada por TNF α .

La combinación de psoralenos más UVA induce la reducción de la bioactividad de IL1 a través de inhibidores dosis dependiente de IL1, también se inhiben IL6 y TNF α .²²

Pentoxifilina

La pentoxifilina inhibe la formación de TNF α , y suprime la endotoxemia en seres humanos. Debido a que el TNF α es un mediador importante de la fase eferente de la DCA, inhibir su producción es una estrategia prometedora en el tratamiento de la DCA. La pentoxifilina es un derivado trisustituido de la xantina, que al parecer inhibe las fosfodiesterasas llevando a un aumento de AMPc en eritrocitos y disminuyendo la producción de TNF α .

Otros mecanismos que influyen son la contrarreducción de la expresión de ICAM-1 en queratinocitos y otras células, y la disminución de algunas moléculas de adhesión, lo cual se traduce en una disminución de la respuesta inflamatoria.^{16,23,24}

OTRAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS

Derivados de la vitamina D3

Los derivados de la vitamina D3 (colecalfiferol) son una nueva clase de compuestos investigados principalmente en psoriasis. El análogo sintético calcipotriol está siendo estudiado; se asumió que tenía efecto en la DCA, pero no se ha podido demostrar su utilidad.¹⁶

Antagonistas de calcio

Debido a que en múltiples procesos inflamatorios interviene el ión Ca⁺⁺, se han utilizado bloqueadores de Ca⁺⁺ para diversas enfermedades cutáneas. El influjo de Ca⁺⁺ en la célula puede ser inhibido por sustancias como el verapamilo, nifedipina etc. La migración de linfocitos secundaria a IL1 e IL8 es inhibida con Ca⁺⁺ antagonistas; también parecen alterarse las células presentadoras de Ag.

Se ha utilizado con éxito la aplicación tópica de verapamilo hidrocloreídrico al inhibir la hipersensibilidad tardía a la tuberculina; previamente se había utilizado la nifedipina para reducir hipersensibilidad tardía en pruebas de parche en humanos. Adicionalmente, se han estudiado los bloqueadores de Na⁺, tales como la amilorida en ratones para bloquear DCA con buenos resultados.²⁵

Hiposensibilización

Se ha descrito que, después de estar sensibilizado a un alérgeno, se puede desensibilizar al individuo exponiéndolo al alérgeno en ausencia de factores coestimuladores. Es necesario que el alérgeno no sea tóxico. Los mecanismos posibles incluyen activación de macrófagos, depleción de linfocitos específicos, bloqueo de receptores e inducción de LT supresores Ag específicos.

Otras teorías dicen que al aplicar el Ag oralmente, células específicas para el Ag se sitúan paracorticalmente

Dermatitis de contacto alérgica

en nodos linfáticos sin entrar en los folículos. Estas células desaparecen rápidamente dejando una hiporreactividad al Ag; otros piensan que se estimulan LT supresores. La administración de Ac específicos también induce tolerancia antígeno específica.

Existen varios estudios sobre hiposensibilización oral que sugieren que puede ayudar en el manejo de la DCA, parece ser eficaz para algunos alérgenos como el níquel; a dosis de 5 mg de sulfato de níquel sublingual, 1 vez a la semana por 6 semanas, se disminuyeron subjetivamente los síntomas en el 85% de 39 pacientes, y todos mostraron disminución objetiva en la reacción a las pruebas intradérmicas para níquel. Otros estudios no han podido repetir estos resultados, obteniendo resultados desalentadores. Se realizó un estudio con 30 pacientes alérgicos al níquel, y se les administró 5 mg de sulfato de níquel por vía oral una vez a la semana por 7 semanas, sin diferencia estadísticamente significativa en los síntomas ni en las pruebas de parche.²⁶⁻²⁸

Hormona estimuladora de α melanocito y serotonina

El neuropéptido hormona estimuladora de α melanocito (α MSH) tiene efectos antiinflamatorios y antipiréticos. En ratones redujo tanto la inflamación aguda como la hipersensibilidad de contacto. $TNF\alpha$ e IL1 son mediadores potenciales en las reacciones inhibidas por α MSH. Inhibe las fases aferente y eferente en DCA en ratones al inhibir la actividad de IL1.

Existe evidencia que la serotonina, neuromediador y amina vasoactiva liberada por plaquetas y mastocitos, está involucrada en DCA. Agentes farmacológicos que bloquean la actividad o previenen su liberación bloquean fases tempranas y tardías de la DCA cuando se suministran antes de la injuria. Una hipótesis es que el LT expresa receptores de serotonina, cuya activación *in vivo* es un prerrequisito para que los LT actúen en la respuesta inflamatoria de la DCA.^{29,30}

Anticuerpos monoclonales y citoquinas recombinantes

En muchos casos la remoción de citoquinas específicas *in vivo* tiene mayores efectos profundos que su adición; esto sugiere que los antagonistas de las citoquinas

pueden ser más valiosos en algunas situaciones clínicas que las mismas citoquinas. Ac-anti- $TNF\alpha$ suprimen la sensibilización a alérgenos de contacto y bloquean la fase eferente de la DCA. Experimentos similares con anticuerpos en contra de interferon γ , GM-CSF o IL3 mostraron inhibición parcial de la fase eferente.

Aún faltan muchos interrogantes por contestar acerca de la regulación de las citoquinas, pues se han encontrado resultados contradictorios con IL1, IFN γ , $TNF\alpha$ y otras citoquinas, las cuales en algunos estudios han mostrado un papel supresor y en otros estimulan la respuesta, variando de acuerdo con el momento en que son aplicadas en el proceso de la DCA.¹⁶

El objetivo principal es bloquear la fase eferente, pues casi todos los individuos se encuentran sensibilizados. Agentes con actividad antagonista incluyen Ac específicos, receptores solubles y antagonistas de los receptores. Otras herramientas terapéuticas son el uso de Ac dirigidos contra moléculas de adhesión. En modelos animales se ha visto respuesta con Ac contra LFA1, y administración local de citoquinas inhibitorias como IL10, TGF β .¹⁶

Antagonistas de citoquinas

Antagonistas del receptor IL1 y receptor soluble de IL1 son producidos por las mismas células que producen IL1, inhibiendo su efecto. En modelos animales estas sustancias han demostrado disminuir las respuestas inflamatorias.

Se han estudiado anticuerpos anti- $TNF\alpha$ y receptor soluble de $TNF\alpha$, con resultados contradictorios. Anticuerpos anti-moléculas de adhesión y anticuerpos anti-LFA mostraron efectos supresores en modelos animales. Ac-anti-ICAM1 pueden tener potencial clínico al inhibir la migración de LT a la epidermis.^{5,16}

Citoquinas inmunosupresoras

TGF- β ha sido identificado como inhibidor de reacciones inmunes, contrarregulando la expresión del receptor de IL1 y bloqueando la actividad de IL1 y de IL2; en ratones disminuyó la fase eferente de la DCA.

La IL10 fue descrita originalmente como una citoquina derivada de TH2, con efectos inhibidores sobre TH1.

Dermatitis de contacto alérgica

Además de estas funciones, mantiene la viabilidad de LB y estimula la proliferación del mastocito. Inhibe la producción de IL1, IL6, IL8, TNF α , GM-CSF por LT, monocitos y macrófagos; al inhibir LTH1 disminuye su producción de IFN γ , inhibe las células dendríticas y contrarregula la expresión de CMH2; por estos efectos, podría ser de gran utilidad en el tratamiento de la DCA. En modelos animales, aplicado tópicamente antes del Ag, previene la fase, eferente.¹⁶

Terapia génica

Teniendo en cuenta que la IL10 actúa en la fase de resolución de la DCA por medio de la inhibición de citoquinas proinflamatorias, se realizó un estudio para determinar si la IL10 circulante, proveniente de queratinocitos

transferidos genéticamente en piel dorsal de ratas sensibilizadas, era capaz de inhibir la fase eferente de la DCA en orejas de rata sensibilizadas, vía circulación sanguínea. Los resultados mostraron disminución significativa de la reacción cutánea, abriendo así la posibilidad de tratar en el futuro esta patología con terapia génica.³¹

SUMMARY

Allergic contact dermatitis is one of the most frequent dermatologic problems; it is an inflammatory disease caused by exogenous allergens, who develops a type 4 reaction of hypersensitivity with repeated exposure to the same antigen.

Key words: allergic, contact, dermatitis, hapten.

BIBLIOGRAFÍA

- Krasteva M, Kehren J. Contact Dermatitis. Pathophysiology of contact sensitivity. *Eur J Dermatol* 1999; 1: 65-77.
- Belsito D. Allergic Contact Dermatitis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5a. ed, 1999; 1447-1459.
- Robert C, Kupper T. Inflammatory skin diseases, T cells and immune surveillance. *N England J Med* 1998; 341:1817-1827.
- Kondo S, Sauder D. Epidermal cytokines in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:786-800.
- Yawalkar N, Brand C, Braathen L. Interleukin-12 expression in human afferent lymph derived from the induction phase of allergic contact dermatitis. *Brit J Dermatol* 1998; 138:297-300.
- Prosch E, Brasch J. Influence of epidermal permeability barrier disruption and Langerhans cell density on allergic contact dermatitis. *Acta dermatol Venerol* 1997; 77:102-104.
- Viac J et al. Substance P and keratinocyte activation markers: An *in vitro* approach. *Arch Dermatol Res* 1996; 299: 85-89.
- Emtestam L, Zetterquist H, Olerup O. HLA- DR, -DQ and -DP alleles in nickel, chromium, and/or cobalt-sensitive individuals: genomic analysis based on restriction fragment length polymorphisms. *J Invest Dermatol* 1993; 100:271-274.
- Nossal GJ. Molecular and cellular aspects of immunologic tolerance. *Eur J Biochem* 1991; 202:729-737.
- Manzini et al. Contact Sensitization in children. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:12-17.
- Schah M, Lewis F et al. Patch testing in children and adolescents: 5 years experience and follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:964-968.
- Marks, Belsito et al. North American Contact Dermatitis Group Patch test results for the detection of the delayed type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 911-918.
- Katsarou A, Kalogeromitros M et al. Trends in the results of patch testing to standard allergens over the period of 1984 – 1995. *Contact dermatitis* 1997; 37: 245-246.
- Rajgopalan R, Kallal J et al. A retrospective evaluation of patch testing in patients diagnosed with allergic contact dermatitis. *Cutis* 1996; 57:360-364.
- Rajgopalan R, Anderson R et al. An economic evaluation of patch testing in the diagnosis and management of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat* 1998 ; 9:149-154.
- Funk, Maibach. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 999-1014.
- Di Nardo A, Giusti G et al. Inhibition of the elicitation of contact dermatitis in human by mometasone

Dermatitis de contacto alérgica

- furoate: evaluation by means of 20 MHz B scanning associated with image analysis. *Dermatol* 1997; 195:137-141.
18. Mitra R, Schimizu Y. Histamine and cis - urocanic acid augment tumor necrosis factor - a mediated induction of keratinocyte intercellular adhesion molecule - 1 expression. *J Cell Physiol* 1993; 156: 348-357.
 19. Ho V et al: Cyclosporin in non psoriatic dermatoses. *J Acad Dermatol* 1990; 23: 1248-1258.
 20. Ruzicka T: Cyclosporin in less common immune - mediated skin diseases. *Br J Dermatol* 1996; 135:40-42.
 21. Meingassner J, Grassberger M et al. A novel antiinflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: *in vivo* pharmacology. *Br J Dermatol* 1997; 137:568-576.
 22. Kim T, Kripke M et al. Immunosuppression by factors released from UV irradiated epidermal cells: selected effects on the generation of contact and delayed hypersensitivity after exposure to UVA and UVB radiation. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 26-32.
 23. Zabel P, Schade F. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunology* 1993; 187: 447-463.
 24. Schwarz A, Krone C et al. Pentoxifylline suppresses irritant and contact hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol* 1993; 101:549-559.
 25. Derrene F, Vanhaeverbeek M et al. Nifedipine induced hiporeactivity in delayed hypersensitivity skin tests. *Int J Immunopharmacol* 1987; 9:741-744.
 26. Morris D. Intradermal testing and Sublingual Desensitization for nickel. *Cutis* 1998; 61:129-132.
 27. Troost R, Kozel M, et al. Hiposensitization in nickel allergic contact dermatitis: Clinical and Immunologic monitoring. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:576-583.
 28. Bagot M, Terki N et al. Desensitization per os dans l'eczema de contact au nickel: etude clinico - biologique en double insu contre placebo. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:502-504.
 29. Rheins L, Coteleur A et al. Alpha- melanocyte stimulating hormone modulates contact hypersensitivity responsiveness in C57/ BL6 mice. *J Invest Dermatol* 1989; 93:511-517.
 30. Ameisen J, Meade R. A new interpretation of the involvement of serotonin in delayed type hipersensitivity; serotonin- 2 receptor antagonists inhibit contact sensitivity by an effect on T cells. *J Immunol* 1989; 142: 3171-3179.
 31. Meng X, Sawamura D et al. Keratinocyte gene therapy for systemic diseases. Circulating IL10 released from gene transferred keratinocytes inhibits contact hypersensitivity at distant areas of the skin. *J Clin Invest* 1998; 101:1462-1467.