

Microorganismos

Papel de los microorganismos en enfermedades no infecciosas de la piel

Juan Guillermo Chalela Mantilla

RESUMEN

En los últimos tiempos se viene insistiendo, en forma cada vez más frecuente, sobre la importancia de los gérmenes en enfermedades no consideradas infecciosas, lo cual ha llevado a numerosos investigadores a trabajar al respecto, obteniéndose respuestas muy importantes, especialmente en lo relacionado con enfermedades tumorales del sistema cardiovascular y sistema digestivo. A esto se suma que el conocimiento sobre el SIDA haya hecho que se encuentren cada vez más entidades relacionadas con el tema. La piel, el órgano más extenso y que corresponde al 10% de todo el organismo

es, a su vez, un receptor por excelencia, no puede ser ajena a estas situaciones. Por lo anterior se hace una revisión lo más detallada posible de estos aspectos.



Fig. 1
Rosacea
H. Piloni (+)



Fig. 2
Rosacea
H. Piloni (+)
10 días
después del
tratamiento

INTRODUCCION

Desde hace varios años, y con el conocimiento de la biología molecular, se ha venido encontrando un sinnúmero de interacciones entre los microorganismos y el huésped, que en muchas ocasiones ha generado la presencia de enfermedades consideradas hasta ahora no infecciosas en forma directa, pero que con esa interacción se generan respuestas hasta el presente desconocidas. Un ejemplo muy importante y muy bien estudiado es el de la úlcera péptica, en la cual es muy bien demostrado el papel del *Helicobacter pylori* y la génesis de dicha entidad, hasta hace muy poco atribuida exclusivamente al estrés (Figuras 1 y 2); otro ejemplo sería el de la fiebre hemorrágica y el virus Ebola, o enfermedades neurológicas degenerativas como la enfermedad de Jacob-Creutzfeldt, relacionada con la presencia de «virus lentos», como la llamaron en un principio y hoy conocidos con el nombre de priones, o la artritis relacionada con la *Yersinia* o la Shiguella; en fin, una gran cantidad de enfermedades cada vez mejor conocidas.¹

Juan Guillermo Chalela Mantilla MD, Jefe de Dermatología Universidad del Bosque, Profesor Emérito Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

La piel, siendo un órgano de respuesta inmune por excelencia, produce en forma permanente antígenos que generan diferentes respuestas, da lugar a numerosas manifestaciones relacionadas con gérmenes, y en las cuales en muchas ocasiones ha sido difícil establecer la relación encontrada o los mecanismos por los cuales una de ellas produce la otra, pero son numerosos los ejemplos ya conocidos y muchos otros en los que se ha sospechado alguna relación, pero aún no completamente demostrada.^{1, 2}

CANCER

La entidad dermatológica más estudiada en este aspecto es el Sarcoma de Kaposi. Muy frecuente en pacientes enfermos de HIV, motivó el estudio de esta enfermedad en forma amplia hasta el punto que en el año 1994, mediante biopsias de piel, se encontró la presencia de algunos gérmenes que llevaron al Dr. Chang por la técnica molecular al aislamiento de un virus que estructural y genómicamente pertenece a la familia del virus herpes y, aunque en un principio se pensó que podría estar relacionado con el virus de Epstein-Barr, posteriormente se reconoció como un nuevo virus que ha sido llamado herpes tipo 8 y que se ha encontrado en forma más frecuente en los pacientes con SIDA que en la población en general (Figura 3). Cabe anotar que virus similares de la familia del herpes, inclusive este mismo herpes 8, se han encontrado relacionados con otras enfermedades neoplásicas, tales como el linfoma intracavitario, la hiperplasia angiofolicular o enfermedad de Castelman, la linfadenopatía angioinmunoblástica, y linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide), tanto en pacientes enfermos de SIDA como en pacientes sanos, lo cual demuestra la capacidad de producir proliferación tumoral de estos virus.^(3, 4)

Otras enfermedades neoplásicas relacionadas con virus serían las producidas por virus del tipo Papova virus o Papiloma virus, los cuales se encuentran muy frecuentemente en pacientes sanos o con enfermedades debilitantes, produciendo verrugas vulgares, papilomas

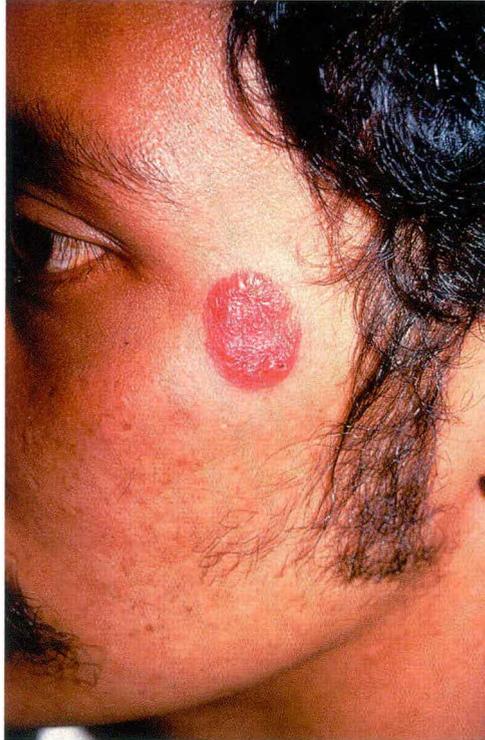


Fig. 3 S. Kaposi - Herpes 8

linguales, condilomas o verrugas planas, entre otras. En los últimos años se han encontrado múltiples relaciones entre estos agentes y la presencia de cáncer, hasta el punto que hoy en día se habla de algunos de éstos como virus francamente oncogénicos. Enfermedades tales como la epidermodisplasia verruciforme, la papilomatosis oral florida, la papilomatosis laríngea, el cáncer de cuello uterino, el carcinoma anogenital, entidades todas de características malignas, están relacionadas con el virus Papova. Con las técnicas de biología molecular se ha encontrado que en forma muy temprana el microorganismo ingresa al núcleo celular, donde el genoma viral se integra con los ácidos nucleicos del individuo perdiendo la inhibición de

algunos genes virales, y una vez liberados, interfieren con el ciclo celular especialmente con la acción de antioncogénos como la proteína p53 o con el gen de retinoblastoma, que como se sabe son proteínas inhibitorias de la proliferación celular.¹⁻⁴

SIDA Y ENFERMEDAD CUTANEA

Son numerosas las manifestaciones cutáneas que se conocen relacionadas con el virus del SIDA, en forma especial las enfermedades propiamente infecciosas a las que da lugar este cuadro, tales como herpes simple, molusco contagioso, micosis superficiales como las tiñas o candidosis, pitiriasis versicolor y piedras; micosis profundas como síndrome de candidosis mucocutánea crónica, criptococosis, histoplasmosis y aspergilosis entre otros, o enfermedades bacterianas como furunculosis, foliculitis decalvantes, etc. Al mismo tiempo, son muchas las enfermedades no infecciosas que se encuentran en estos pacientes y en las cuales juega un papel muy importante la inmunodeficiencia de estos enfermos, así como también la influencia del virus en la proliferación celular y en algunas reacciones de hipersensibilidad.²⁻⁴

ANGIOMATOSIS BACILAR

Fue descrita en 1983 en un paciente con SIDA que presentaba nódulos subcutáneos, fiebre, y que en la biopsia reveló nódulos con tejido de granulación y la presencia de algunos organelos luego reconocidos como bacterias por medio de la coloración de Warthin-Starry. Posteriormente, en 1987, se describieron nuevos pacientes similares y fue descrito el germen productor de este cuadro que pertenece a la familia de la Bartonella, se conoce con el nombre de Rochalimacea Henselae y está relacionada con la enfermedad por «arañazo de gato». Clínicamente se caracteriza por lesiones cutáneas y subcutáneas, las primeras únicas o múltiples que pueden llegar a 1000 y son pápulas eritematosas, violáceas o nódulos que pueden ser pedunculados y con un «cuello», muy similar al granuloma telangiectásico. Las formas subcutáneas son nódulos rojizos que se pueden confundir con dermatofibromas y hay lesiones sistémicas en corazón, orofaringe, lengua, laringe, bronquios, pulmón, diafragma, estómago, intestino delgado, ganglios linfáticos, hígado, tracto biliar, bazo, riñón, glándulas adrenales, peritoneo y huesos. Todas estas lesiones se caracterizan por una marcada proliferación de vasos sanguíneos y una neoformación de los mismos, que dan lugar a las lesiones clínicas. Si bien en todas las formas clínicas se encuentra el germen responsable, aún no se sabe cómo éste es capaz de producir esa proliferación vascular tan importante.⁵

PSORIASIS, DERMATITIS SEBORREICA, ENFERMEDAD DE REITER Y OTRAS ASOCIADAS

Es muy común el conocimiento que existe respecto a la presencia de psoriasis en todas sus formas, incluyendo artritis en pacientes con SIDA, lo mismo que dermatitis seborréica, situaciones que se consideran en muchos casos premonitorias de la enfermedad en pacientes de riesgo. Ultimamente se han descrito muchos pacientes con síndrome de Reiter. Si bien se sabe que la condición de inmunodeficiencia a que están sometidos los pacientes genera la presencia de gérmenes como estreptococos, estafilococos, clamidias, shigellas, yersinias, pitirosporum ovale, etc., que comúnmente se han encontrado en pacientes no enfermos de SIDA pero sí con estas patologías cutáneas, aún no se sabe muy bien cómo éstas y el virus de HIV son capaces de producir la enfermedad. Se sabe sí que la transcriptasa del virus HIV se ha documentado en pacientes con psoriasis y que está

relacionada con la proliferación celular, así como también se sabe de la capacidad de la Zidovudina como inhibidor de la proliferación celular, motivo por el cual se ha usado en pacientes psoriáticos sin SIDA, con excelente respuesta al tratamiento. Otra razón que podría estar relacionada con los trastornos inmunológicos y su relación con la psoriasis, la dermatitis seborréica y el Reiter, es que estos pacientes tienen un bajo conteo de linfocitos CD4, hallazgo compartido con el SIDA. Hay también relación del HIV con antígenos de clase 1, con estimulación de células de Langerhans y con la función de IL1, 6 y 8, también incluidas en la patogénesis de estas enfermedades proliferativas.⁶

FOLICULITIS EOSINOFILICA

La foliculitis eosinofílica es una entidad frecuente en pacientes con SIDA y tiene como criterios diagnósticos: pápulas o placas urticarianas foliculares en cuello, cabeza, tronco y brazos, intenso prurito, curso crónico, histológicamente inflamación folicular con eosinófilos en forma predominante, linfocitos e histiocitos, sin presencia de bacterias o dermatofitos, espongiosis folicular, abscesos eosinofílicos afectando los folículos, HIV positivo, cultivos negativos, eosinofilia periférica, elevación de IgE, y conteo <200 células CD4. Este cuadro, descrito inicialmente por Ofuji, si bien se ha reportado ocasionalmente en pacientes no enfermos de SIDA, es prácticamente exclusivo de estos pacientes y en la que no se ha podido aislar ningún germen casual. Lo único que se encuentra es una respuesta inmune Th2 aberrante, como consecuencia de un proceso inflamatorio folicular.⁷

VASCULITIS

Son numerosas las vasculitis asociadas con bacterias o virus que tienen su manifestación más importante en la piel, la mayoría de las veces con manifestaciones del tipo de las púrpuras que pueden ser planas o las llamadas «púrpuras palpables», consistentes en elementos papulosos, violáceos, con frecuencia tienen costras necróticas en la cúspide de las pápulas o descamación superficial en collarete alrededor de las mismas en los casos más crónicos. De estas manifestaciones las más corrientes serían la poliarteritis nodosa, relacionada con el virus de la hepatitis B, la crioglobulinemia mixta con la hepatitis C, la púrpura de Henoch-Schoenlein con el estreptococo, la púrpura fulminans con estreptococo, estafilococo, meningococo, las vasculitis sépticas con

pseudomona, estafilococo, las vasculitis nodulares con bacilo de TBC, el fenómeno de Lucio con el bacilo de la lepra y, finalmente, aunque no siempre se caracteriza por vasculitis, puesto que puede ser un fenómeno de hipersensibilidad retardada, habría que nombrar el eritema multiforme relacionado con el virus del herpes simple, estreptococo y mycoplasma. Todos estos cuadros poseen fenómenos de autoinmunidad que son producidos por gérmenes, los cuales son capaces de generar complejos inmunes circulantes o respuestas citotóxicas a partir del sistema de complemento o respuestas de hipersensibilidad retardada, como parte de la respuesta microorganismo-huésped, y sería un ejemplo más de la circunstancia en que si bien el germen es el responsable de la respuesta inflamatoria no lo es de la respuesta clínica en forma directa. Otra situación similar podría ocurrir con la Enfermedad de Behcet⁹ y con el lupus eritematoso sistémico, los cuales se han asociado con streptococos pyogenes, fecalis, sanguis y salivadam y M. Tuberculosis, virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr y VIH, en las que se podría hablar de una alteración de los linfocitos T ayudadores frente a la respuesta infecciosa permanente, aunque algunos autores han dicho más bien que se trata de alteraciones en las células asesinas naturales o en anomalías de las Células B. También podría relacionarse con la síntesis de una familia de polipéptidos llamada proteínas de shock térmico, las cuales se producen en células sometidas a estrés, como elevación de la temperatura, activación de linfoquinas e infecciones. Dentro de estas proteínas hay una especial de 65kD que está muy estimulada en estas condiciones, especialmente cuando los gérmenes tienen antígenos que se pueden homologar a estas proteínas. Esta sensibilización produciría la expansión de un clon autorreactivo que tendría actividad cruzada con la proteína mitocondrial humana PI, lo cual, a su vez, explicaría por qué estos pacientes tienen un aumento importante de las células T, las cuales responden en forma marcada a estas proteínas especialmente en su fracción gamma-delta. En estos pacientes también se observa neutrofilia importante, que explicaría el papel celular frente a estas infecciones y la presencia de interleuquina 8 y de factor estimulante de colonias granulocito-macrófago.^{1,9,10}

SUPERANTIGENOS

Los superantígenos son un grupo de proteínas derivadas de microorganismos, que tienen la capacidad de estimular divisiones de linfocitos T y secreciones de

citoquinas. El número de células T que puede ser estimulada por los superantígenos es ocho veces mayor que la que puede ser estimulada por una reacción inmune común y corriente, y no requiere una sensibilización del huésped previamente. Estas respuestas pueden ser condicionadas por una serie de «armas» del ser humano y pueden ser responsables de ciertas respuestas clínicas tales como las interleuquinas y el factor de necrosis tumoral que producirían cuadros febriles, mialgias y artralgias o, a veces, de cuadros indistinguibles de una sepsis sin que haya un germen implicado. Los superantígenos son capaces de localizar infecciones mediante la activación del sistema fagocítico, produciendo radicales libres de oxígeno o degradando enzimas que son productoras, todas ellas, de lesiones inflamatorias en el ser humano sin que los gérmenes sean responsables directos. Los superantígenos también se relacionan con los cambios de respuesta de parte de células T, ya que pueden «distorsionar» los receptores de estas células. El estafilococo es el germen al que se le han identificado con mayor frecuencia la presencia de estos superantígenos.^{9, 12}

A partir de este conocimiento se han entendido las respuestas de algunas entidades tales como el síndrome de shock tóxico estafilocócico, el síndrome estafilocócico de piel escaldada, la psoriasis pustulosa, la enfermedad de Kawasaki, algunas formas de dermatitis atópica y últimamente se han implicado en la muerte celular programa o apoptosis.^{9, 10, 12}

BORRELIOSIS: ESCLERODERMIA, FASCEITIS EOSINOFILICA, ENFERMEDAD DE LYME

La *Borrelia burgdorferi* es un germen transmitido por picaduras de insecto; primariamente es una zoonosis en la cual los mamíferos serían unos huéspedes sanos y la garrapata del género de los ixodes sería el transmisor de este germen al ser humano. La borrelia se ha descrito en los EEUU como la responsable de la enfermedad de Lyme, muy rara en nuestro medio, la cual se caracteriza por un cuadro clínico de diferentes características y con diferentes estadios, y se ha convertido en ese país en otra de las entidades en las cuales una picadura de garrapata genera enfermedades muy severas y con una serie de manifestaciones que no se pueden atribuir solamente a la bacteria sino también al huésped y su respuesta inmune, como sucede con la fiebre de las montañas Rocosas producida por *Rickettsias*, la Babesiosis producida por un protozooario o la Ehrlichiosis granulocítica humana producida por una bacteria.

La enfermedad de Lyme se caracteriza por estadios conocidos como estado 1, en el que se encuentra un eritema migratorio en la piel, linfadenopatías regionales y síntomas constitucionales muy esporádicos; un estado 2 en el que aparecen en piel lesiones anulares, rash mala, eritema o urticaria difusa, lesiones evanescentes o linfocitoma cutis, artralgias migratorias, mialgias, ataques de artritis, o miositis, osteomielitis y paniculitis, meningitis, neuritis, parálisis de Bell, radiculoneuritis, corea, encefalitis, linfadenopatia regional, esplenomegalia, pericarditis, bloqueos AV, conjuntivitis, iritis, hepatitis, tos, hematuria, orquitis, malestar general severo y un estado 3 caracterizado por acrodermatitis crónica atrofiante, simular esclerodermia, artritis, entesopatías periféricas, periostitis, subluxaciones, encefalomiелitis crónica, paraparesia espástica, desórdenes mentales orgánicos, demencia, queratitis y fatiga.

La *Borrelia burgdorferi* desde el año 1985 se ha encontrado relacionada con la esclerodermia en pacientes que viven en áreas endémicas o que han tenido picaduras de garrapata, y en pacientes que no viven en áreas endémicas no se ha encontrado aún evidencia relacionada con estas dos situaciones. También se ha visto que el tratamiento con antibióticos, ante los cuales es sensible la *borrelia*, como las penicilinas, doxiciclinas, eritromicina, entre otras, han demostrado producir una respuesta adecuada en los pacientes con esclerodermia en forma de morfea, esclerosis sistémica, morfea lineal y morfea ampollosa, lo cual apoyaría el papel de este germen en la patogenia de esta enfermedad aún de orígenes desconocidos.^{13,14}

DERMATITIS SEBORREICA

La dermatitis seborréica es una entidad bastante frecuente en el mundo entero y que se caracteriza por diferentes manifestaciones en piel cabelluda, pliegues interciliales, regiones retroauriculares y zona mediotorácica anterior y posterior, dadas por lesiones eritematoescamosas, superficiales y con unas escamas superficiales muy características. Esta enfermedad poco estudiada, a pesar de lo frecuente, se ha relacionado con la presencia de *Pitirosporum ovale*, una forma del hongo *Malazasia furfur*, en su patogénesis. Es así cómo se han descrito antígenos contra este microorganismo, la presencia del mismo en algunas escamas y la magnífica respuesta en muchos casos a la terapia con antimicóticos para los que el *pitirosporum* es sensible. Si bien el papel por el cual este germen induce la respuesta inflamatoria

y la descamación aún no son perfectamente claras, se debe tener en cuenta como otra evidencia de la acción de microorganismos en la formación de enfermedades clásicamente no infecciosas.

HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C es una causa primaria muy importante de hepatitis asociada con transfusiones, y puede afectar a personas adictas a drogas inyectadas, pacientes órgano-transplantados, pacientes en hemodiálisis y a personal médico. Es así cómo en pruebas rutinarias de laboratorio se pueden encontrar personas asintomáticas con anticuerpos contra hepatitis C, así como también se sabe que el 50% de los afectados de la enfermedad termina en hepatitis crónica y el 20% evoluciona a cirrosis biliar o a hepatocarcinoma. Como se sabe, es producida por un virus RNA que penetra por vía parenteral y produce malestar general, fatiga, fiebre e ictericia, con deterioro rápido del estado general del paciente. La enfermedad se puede diagnosticar con exámenes serológicos específicos de este virus y por métodos de ELISA, RIBA y/o por la observación del virus mediante reacción de PCR. Últimamente se han encontrado en la piel numerosos cuadros que se han relacionado con la presencia de este virus y en los cuales las serologías positivas hacia esta enfermedad pueden llegar hasta el 80% de los casos. Prurito sin materia, porfiria cutánea tarda, vasculitis, crioglobulinemia, lesiones en glándulas salivares tipo sialoadenitis linfocítica, enfermedad de Sjogren, síndrome sicca con anti-Ro o anti-La positivos, así como también líquen plano asociado, a su vez, con otras formas de hepatitis viral A, B, no B no A y con otras enfermedades hepáticas así como también con neoplasias; poliarteritis nodosa, urticaria, eritema nodoso y eritema multiforme. En todas éstas el papel del virus está aún sin aclarar, y lo que se dice es que todas pueden llegar a tener laboratorios positivos para hepatitis C.^{16, 17}

OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS

En los últimos años se han descrito nuevas entidades en las cuales el papel de los microorganismos es relevante en su patogénesis, y es así cómo hay descripciones del virus Herpes 7^{17,18} y la Pitiriasis Rosada (Figura 4) de Gibert, la pitiriasis liquenoide aguda de Mucha-Habermann y virus herpes, la papulosis linfomatoide y el virus de Epstein-Barr, eritema nodoso y el estreptococo o la TBC, el pioderma gangrenoso y la

Microorganismos

pseudomona, la rosácea y antígenos del Helycobacter pylori. También habrá que mencionar la respuesta inflamatoria inducida por el Propionebacterium acne y el acné, la generación de factor de necrosis tumoral por antígenos del Micobacterium leprae en la reacción leprótica y muchas otras.¹¹

Todo lo aquí descrito, más la relación de gérmenes con enfermedades de otros sistemas diferentes a la piel, tales como la enfermedad de Crohn y micobacterias, la paraparesia tropical y virus linfotrópico tipo 1, la parálisis de Bell y la Borrelia, la fiebre hemorrágica con nefropatía y los Hantavirus, el síndrome hemolítico urémico y la E. Coli, la diabetes mellitus insulino-dependiente y enterovirus, arteriosclerosis coronaria y citomegalovirus o Clamidia, por no nombrar sino unos cuantos, llevaría a reflexionar sobre el futuro conocimiento de la biología molecular y los gérmenes, hasta preguntarse como el Dr. Bennett Lorber «¿Son todas las enfermedades infecciosas ?».²

SUMMARY

Some dermatologic diseases have been associated with infectious microorganisms. this paper reviews some of these entities.

Figura 4
Pitiriasis Rosada
Herpes Virus



BIBLIOGRAFIA

1. Microorganismos patógenos responsables de enfermedades consideradas no infecciosas. Revista ILADIBA 1997; 11:59-66.
2. Lorber B. Are all diseases infectious?. Ann Intern Med 1996; 125:10: 844-851.
3. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS associated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266:1865-1869
4. Dictor M. Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 1997; 16:181-187.
5. Wong R, Trappero J, Cockerell C. Bacillary angiomatosis and other Bartonella species infections. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 1996; 16: 188-199.
6. Weitzul S, Duvuc M. HIV related psoriasis and Reiter's Syndrome. Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery 1997; 16: 213-218.
7. Majors M, Berger T, Blauvelt A, Smtih K, Turner M, Cruz P. HIV related eosinophilic folliculitis: a panel discussion. Seminars in cutaneous medicine and surgery 1997; 16: 219-223.
8. Vives Nadal R, Valcayo Peñalba AM, Loza Cortina E. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Bechet. Piel 1997; 12:189-197.
9. Sky L, Baasgaard O. Superantigens. Do they have a rol in skin diseases? Arch. of Dermatology 1995, 131: 829-832.
10. Del Castillo M, Martin F. Síndrome de Schock Tóxico, Síndrome de Kawasaki y enfermedades mediadas por superantígenos. Piel 1995; 10:170-172.
11. Rodríguez G, Orozco LC. Lepra. Instituto Nacional de Salud de Colombia. 1996.
12. Rosen H. Superantigens. Int. J Dermatol 1996; 36: 14-16.
13. Balu A, Rose C. Lyme disease. Current problems in Dermatology 1997; 9: 86-104.
14. Nelson A. Localized Scleroderma including morphea, linear scleroderma and eosinophilic fasciitis. Current Problems in Dermatology 1997; 9:105-111.
15. P. Ovale as the causative agent of seborrheic dermatitis: new treatment option. Br J Dermatol 1996; 134:12-15.
16. Herrero C, Asunción V. Hepatitis C y porfiria cutánea tardía. Piel 1994; 9:1-2.
17. Schwaber MJ, Ziotogorski A. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection. Intern J Dermatol 1997; 36: 251-254.
18. Aspiroz MC, Saenz de Santamaría MC. Herpesvirus 7. Piel 1996; 11: 234-236