

Respuesta inmune a la dermatitis de contacto

Contact dermatitis immune response

Esp. Nayda Paulina Rivera Yerovi <https://orcid.org/0000-0002-0948-2531>

Escuela de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Ecuador.

El eczema o dermatitis es una inflamación de la piel de etiología variable que clínicamente se caracteriza por prurito y lesiones cutáneas polimorfas.⁽¹⁾ La dermatitis por contacto se produce cuando la superficie cutánea se pone en contacto con una sustancia exógena, y puede ser de dos tipos: irritante y alérgica.⁽²⁾ Su prevalencia poblacional es del 2%-10%, aunque pudiera ser más elevada ya que muchas personas sensibles a alérgenos nunca se realizan las pruebas epicutáneas.⁽³⁾

La dermatitis por contacto irritante es causada por la irritación modulada de la piel, constituye el 80% de los casos y se produce por efecto tóxico local debido al contacto único o repetido con sustancias irritantes, siendo limitado al área de exposición en la mayoría de los casos. Es más frecuente en las manos (80%) y el rostro (10%).⁽¹⁾

En la dermatitis irritativa, la sustancia irritante entra en contacto directo con los queratinocitos de la epidermis.

La reacción implica en su fase final la liberación de citocinas a partir de linfocitos T activados CD4+, que van a producir interferones (IFN) y la interleucina 2 (IL2). Esta reacción no tiene que ver con haptenos, sino que la inflamación es proporcional a la concentración de la sustancia irritante.

Muchas sustancias pueden ser irritantes a altas concentraciones. Esta lesión directa de los tejidos no requiere memoria inmunológica ni sensibilización previa porque la respuesta inflamatoria inespecífica que interviene en este cuadro corresponde a la inmunidad innata o no adaptativa, en la que participan los siguientes mecanismos: la vasodilatación, la liberación de citocinas, el aumento de expresión de moléculas de adhesión, la llegada al lugar de la reacción de células fagocíticas, la activación de las células *natural killer* (NK) y la activación inespecífica de las células T.

Las citocinas primarias se almacenan en la piel en grandes cantidades y son liberadas tras un estímulo irritativo. Tras la unión a sus receptores estas citocinas activan varias vías de señalización celular, incluyendo el factor nuclear kappa B entre los genes que regulan este factor en las células de piel. Centrales en la iniciación de la respuesta inflamatoria cutánea están los genes de la E-selectina, quimiocinas, citocinas, defensinas, ICAM-1, y VCAM 1.

Además de las citocinas, la activación de los receptores *Toll-like* puede inducir la respuesta del factor nuclear kappa B en la piel. Estos receptores reconocen moléculas derivadas de microorganismos, y culmina su activación en la traslocación del factor nuclear kappa B al núcleo y en la transcripción de genes importantes en la inflamación cutánea que conlleva a la producción de citocinas y moléculas de adhesión, que dan lugar a la formación de mediadores y a la expresión de receptores celulares que participan en la inflamación.

Los receptores *Toll-like* son una familia de receptores que reconocen una amplia variedad de ligandos como lípidos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos. Estos receptores se expresan en las células presentadoras de antígenos, epiteliales, endoteliales y queratocitos, actuando como un vínculo entre la inmunidad innata y adaptativa.⁴ Se han identificado 10 en seres humanos y 12 en ratones.

La dermatitis de contacto alérgica (DCA) es una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV según la clasificación de Gell y Coombs, mediada por células T ante sustancias extrañas o alérgenos que entran en contacto con la piel en un paciente previamente sensibilizado; los cambios en la piel ocurren después de la re-exposición a la sustancia.⁽⁵⁾

La DCA aparece en el área de exposición y, ocasionalmente, a distancia. Para el desarrollo de esta dermatitis se requieren los haptenos, las células presentadoras de Ag y los linfocitos T. En esta reacción interviene principalmente la inmunidad específica, por lo que guarda memoria inmunológica.⁽⁶⁾

En la actualidad, se plantea que en la DCA están involucrados tanto la inmunidad innata como la adaptativa o específica, y que en la fase de sensibilización es insuficiente la sola presencia del antígeno para generar una respuesta inmune, lo que requiere la activación del sistema inmune innato.⁽⁴⁾

La DCA es regulada primariamente por las células T dentro de la inmunidad adaptativa, pero también por las células NK y las células linfoides del sistema innato.⁷ El sistema de receptor de quimocina, que comprende los péptidos y los receptores acoplados a proteína G de quimocina, es un regulador crítico del proceso inflamatorio en la DCA.

La DCA presenta dos fases:

1-Fase de sensibilización al antígeno, aferente o inductora.

2-Fase de respuesta a la reexposición, eferente, de revelación o efectora.

En la primera fase (asintomática) las células epidérmicas dendríticas de la piel o células de *Langerhans* captan los alérgenos y migran a los ganglios linfáticos regionales, donde se procesan y presentan el antígeno a los linfocitos T. Este proceso puede ser breve para sensibilizantes intensos como el veneno de hiedra o prolongado para sensibilizadores débiles como los perfumes.

En la DCA, la sustancia incriminada, el hapteno se convierte en sensibilizante cuando se une a proteínas epidérmicas, intracelulares y/o de las membranas celulares. Así, se crea un complejo hapteno-transportador que penetra a través de la capa córnea de la epidermis.⁽³⁾

El hapteno induce la sensibilización debido a sus propiedades proinflamatorias y su capacidad de activar la inmunidad innata de la piel y emitir señales que provocan el reclutamiento, la migración y maduración de las células dendríticas.⁽⁴⁾

Después de alcanzar la epidermis, el hapteno es internalizado por células dendríticas, denominadas células de *Langerhans* (células presentadoras de antígenos). Estas células asocian el hapteno de la superficie con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clases I y II. Estas reacciones llevan a la formación de muchas citocinas. Luego, las células de *Langerhans* migran a los ganglios linfáticos regionales y entran en contacto con los linfocitos T CD8⁺ ubicados en las regiones paracorticales. Estos linfocitos se vuelven «específicos de alérgenos», proliferan y circulan por todo el cuerpo, en particular la piel, proceso clave en el futuro episodio de la DCA, mientras que los linfocitos T CD4⁺ desempeñan un papel inmunomodulador.⁽³⁾

Los linfocitos T sensibilizados regresan y se activan en la epidermis cuando se produce la reexposición al alérgeno, lo que libera citoquinas y se reclutan células inflamatorias, proceso que es responsable de la sintomatología característica de la DCA. Estos linfocitos T se convierten en células de memoria que expresan el antígeno linfocitario cutáneo (CLA) y un conjunto de citoquinas distintivas.^(7,8,9)

La exposición repetida al antígeno puede aumentar el número de células T de memoria CLA⁺ con especificidad para el antígeno hasta alcanzar un nivel en el cual se produce la dermatitis de contacto. Las células T CLA⁺ se extravasan en el lugar de contacto del antígeno, lo reconocen in situ y se activan.⁽⁸⁾

Tras un nuevo contacto con el hapteno, las células de *Langerhans* lo presentarán nuevamente a los linfocitos T CD8⁺ «específicos de alérgenos». En esta nueva situación, el contacto se establece en la epidermis, es decir, en el mismo sitio de penetración del hapteno. Varios linfocitos son atraídos por los mediadores celulares. La respuesta inflamatoria se amplifica porque las interacciones complejas están vinculadas con varios linfocitos citotóxicos (y, de forma accesoria, con otras células). Así es como la reacción eczematososa suele comenzar a las 48-72 horas, y a veces es más precoz (24 h).⁽³⁾

La CLA es una molécula de adhesión que permite la unión de las células T al endotelio en las vénulas postcapilares de la piel, un paso previo a la extravasación de los linfocitos T. La E-selectina es el ligando endotelial del CLA, se expresa en bajos niveles en los microvasos de la piel, y aumenta su expresión en procesos de inflamación cutánea.

La unión de E-selectina al CLA provoca el acercamiento o rodamiento hacia la pared vascular, la adhesión firme mediada por VCAM1 y otras, y el paso hacia piel. Se requiere también en este proceso de activación T, la presencia de citocinas y la firme adhesión de las células T al endotelio a través de interacciones entre integrinas y moléculas de adhesión.

La interleuquina 9 secretada por las células T helper (T_H9) es la última adición a la familia de estas células T auxiliaoras.⁽¹⁰⁾ La IL-9 se incrementa en pacientes con DCA. La expresión de IL-9 parece más un evento patogénico en DCA ya que se encuentran altas concentraciones de IL-9 frente una variedad de alérgenos de contacto diferentes como metales, medicamentos y polímeros. Además, las concentraciones de esta interleucina en la piel se correlacionan con la cantidad de eosinófilos infiltrados, lo que indica su papel en el reclutamiento cutáneo de estos leucocitos.

La investigación de la respuesta inmune no sólo es importante para determinar los mecanismos implicados en esta enfermedad, sino que también constituye un avance innovador y selectivo para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades dermatológicas en general, y para la dermatitis de contacto en particular.

En resumen, en la dermatitis de contacto irritativa participa principalmente el sistema inmune innato y en la alérgica la inmunidad específica, aunque ambos tipos de inmunidad están vinculados estrechamente. Es primordial la identificación del alérgeno causante de DCA para tomar medidas de prevención consistentes en evitar su contacto con la piel, aunque pudiera dificultarse su detección por la gran cantidad de alérgenos presentes en el medio ambiente y laboral y por las reacciones cruzadas (donde la exposición a una sustancia puede causar una respuesta alérgica luego de la exposición a una sustancia diferente pero relacionada).

Referencias Bibliográficas

1. Imbernón Moya A, Ortiz de Frutos FJ, Delgado Márquez AM, Vanaclocha Sebastián F. Valoración inicial del paciente con eczema de contacto. *Actas DermoSifiliogr.* 2016[citado 14 abr 2019]; 107 (9): 791-793. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S0001731016300680>
2. Bustos Gomez P, Muñoz Castaño ML, Pantevez Duque DP, Sandoval Montoya GE, Molina Castaño CF. Dermatitis ocupacional en la industria alimentaria: revisión sistemática de la literatura. *Rev Asoc Española Espec Med Trab.* 2018 [citado 14 abr 2019]; 27(4): 244-255. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-62552018000400244&lng=es
3. Tennstedt D, Herman A, Baeck M. Dermatitis alérgica de contacto. *EMC – Dermatología.* 2019 [citado 14 abr 2019]; 53 (1): 1-24. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(19\)41713-5](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(19)41713-5)
4. Silvestre MC, Sato MN, Reis VMSD. Innate immunity and effector and regulatory mechanisms involved in allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2018[citado 20 abr 2019]; 93(2):242-250. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916398>
5. Navarro Hernández IC, Cervantes Díaz R, Romero Ramírez S, Sosa Hernández VA, Kleinberg A, Meza Sánchez DE, *et al.* Regulatory B cells (Bregs) role in allergic diseases. *Rev Alerg Mexico.* 2018[citado 20 abr 2019]; 65(4):400-413. Disponible en: www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/529/896
6. Uter W, Werfel T, White IR, Johansen JD. Contact Allergy: A Review of Current Problems from a Clinical Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2018[citado 20 abr 2019]; 15(6): 1108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025382>

7. Smith JS, Rajagopal S, Atwater AR. Chemokine Signaling in Allergic Contact Dermatitis: Toward Targeted Therapies. *Dermatitis*. 2018 [citado 20 abr 2019]; 29(4):179-186. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29939854>

8. Campana R, Dzoro S, Mittermann I, Fedenko E, Elisyutina O, Khaitov M, *et al.* Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018[citado 22 abr 2019];17(4):269-277. Disponible en: http://ovidsp.dc2.ovid.com/sp-4.02.0b/ovidweb.cgi?&S=KGGPFPNFAEEBJLDJPCKAFBHDPFAAA00&Link+Set=S.sh.22.23.27.37%7c8%7csl_10&Counter5=TOC_article%7c00130832-201708000-00008%7cyrovft%7covftdb%7cyrovfts

9. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2016[citado 22 abr 2019]; 74(6):1029-1040. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0190962215013808.pdf?locale=es_ES

10. Clark RA, Schlapbach C. TH9 cells in skin disorders. *Semin Immunopathol*. 2017[citado 22 abr 2019]; 39(1):47-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471354>

Recibido: 24/04/2019.

Aprobado: 08/06/2019.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: dra.pauliryderma@gmail.com

Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-](#)

[No Comercial 4.0 Internacional](#)