

# Aspectos inmunológicos de la dermatomicosis

*Immunological aspects of dermatomycosis*

**Juan José Coaquira-Llave<sup>1</sup>, Julio E. Valdivia-Silva<sup>2</sup>**

## RESUMEN

*La piel tiene un rol inmunológico importante en la defensa frente a diversos microorganismos que incluyen a los hongos. Estos patógenos activan, en primera instancia, diversas vías de la respuesta inmune innata por medio de los diversos receptores reconocedores de patrones como los receptores Toll-like (TLR) o la vía de las dectinas. Esta revisión tiene como objetivo dar a conocer los nuevos enfoques inmunológicos principalmente de la inmunidad innata dentro de las dermatomicosis.*

**PALABRAS CLAVES:** *Dermatomicosis, receptores reconocedores de patrones (RPP), inmunidad innata, piel.*

*Dermatol Peru 2019; 29 (2): 103-109*

## ABSTRACT

*The skin has an important immunological role in the defense against various microorganisms including fungus. These pathogens activate, in the first instance, different pathways of the innate immune response through the various pattern-recognizing receptors, such as the Toll-like receptors (TLR) or the dectin pathway. The objective in this review is to describe the new immunological approaches, mainly of innate immunity within dermatomycoses.*

**KEY WORDS:** *Dermatomycosis, pattern recognition receptors (PRR), innate immunity, skin.*

## INTRODUCCIÓN

Las dermatomicosis constituyen un grupo de enfermedades ocasionadas por la infección de la piel por diferentes hongos. Debido a la amplia diversidad de climas y áreas geográficas en nuestro país, la diversidad de presentaciones de la enfermedad ha llevado a constituirse en un problema de salud pública. Aunque las formas más frecuentes son las dermatofitosis, que afectan a un 20% de la población que vive en climas templados, todas las presentaciones clínicas, cuales fueran, constituyen a nivel celular y molecular una batalla continua entre la respuesta inmune y el patógeno. La primera gran barrera de esta batalla la constituye el sistema inmune innato con una estructura físico-mecánica, la piel, bien organizada donde se encuentran diversas células y moléculas que potenciarán una respuesta alertando y atrayendo a otras más especializadas luego del reconocimiento del antígeno. Esto conlleva a que el estudio de las dermatomicosis, como la del viajero por ejemplo, tiene que ser explorado con una amplia gama de criterios que determinen no solamente el origen ambiental o infeccioso, sino la causa que ocasionó una respuesta deficiente de

1. Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, Perú.
2. Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Química, Universidad de Ingeniería y Tecnología - UTEC, Lima, Perú.

esta barrera natural. Siendo las formas cutáneas de esta enfermedad micótica una de las causas importantes de la consulta dermatológica y tratando de entender un poco más que ocurre con esta batalla, a veces perdida, de un sistema inmune en una dermatomicosis, en esta revisión exploraremos brevemente la respuesta inmunológica inicial del proceso. De esta manera daremos una visión de lo que ocurre con la inmunidad innata frente a la infección y las causas de porque ésta no activa o lo hace defectuosamente a la inmunidad adquirida la cual tiene armas más efectivas contra los invasores<sup>1</sup>.

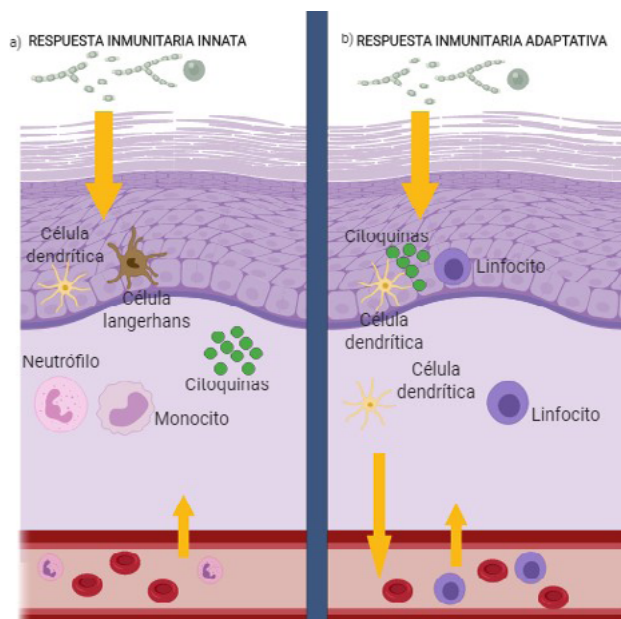
### Respuesta inmune innata

La respuesta inmune innata tiene como primer elemento de defensa a la piel que es el órgano más grande del cuerpo y, por lo tanto, del sistema inmunitario. La inmunidad innata es la protección con la que nacemos y está compuesta por células que reaccionan de manera menos específica contra ciertos agresores y se encuentran inmersas dentro de la piel y las mucosas. La piel, está conformada por diferentes células que tienen función inmune como queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos, linfocitos T y NK que van a ejercer una respuesta sincrónica y ordenada que tiene por objetivo eliminar a algún agente que atravesó la barrera incluyendo a los hongos. Una vez atravesadas las barreras mucocutáneas, los neutrófilos y monocitos son las células claves en los estadios iniciales de la respuesta inmune innata del huésped frente a la infección<sup>2</sup>. La figura 1, resume la visión general de una respuesta inmune en la piel (Figura N° 1).

### Reconocimiento

Para que los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas se puedan unir al hongo necesitan reconocer al patógeno. Esto es posible gracias a la interacción de una moléculas reconocedoras llamadas receptores reconocedores de patrones (RRP) que se encuentran en la superficie de las células inmunes del sistema innato. Estas moléculas reconocen moléculas “más generales” que son compartidas por muchos microorganismos, por ejemplo lipopolisacárido, ciertos azúcares, proteínas propias de hongos, etc., y no antígenos específicos como lo hacen los receptores de linfocitos que ya constituyen la inmunidad adquirida (llamada también adaptativa).

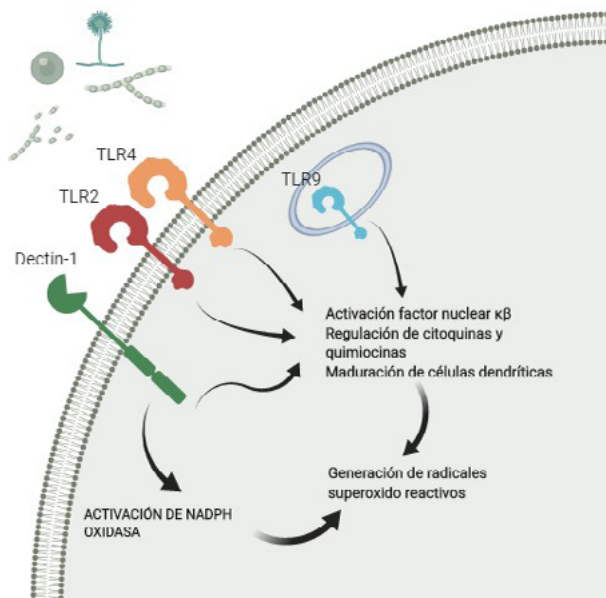
Los RRP más importantes en el reconocimiento por neutrófilos y monocitos son los Toll like receptors (TLR), los receptores de manosa, dectina-1 y la dectina-2. Los TLR son un conjunto de proteínas transmembrana de tipo I que presentan un dominio extracelular que se une al patógeno, un dominio citoplasmático que será el encargado



**Figura N° 1.** Componentes inmunológicos de la piel. A) Respuesta inmune innata: Al entrar el antígeno en contacto con componentes del sistema inmune se da la producción de citoquinas y quimiocinas, las cuales favorecen el reclutamiento de monocitos y polimorfonucleares. B) Respuesta inmune adaptativa: La producción de quimiocinas y citoquinas favorecen la migración de los linfocitos, a los cuales las células presentadoras de antígenos como las células dendríticas presentarán los antígenos.

de iniciar la respuesta de activación del receptor. Estos están ligados con MYD88 una vía de señalización. Los TLR ligados al reconocimiento en la infección por hongos son TLR 2, 4, 6, 3 y 9. La estimulación de TLR 4 generará una mayor producción de citoquinas proinflamatorias como IL1, IL12, IL15, IFN  $\gamma$  y TNF; la cual acabará en una respuesta adaptativa TH1. Sin embargo, si se estimula TLR 2 se generará una mayor producción de citocinas antiinflamatorias de tipo IL10, IL4 que culminará en una respuesta TH2 (Figura N° 2).

Los otros receptores implicados en el reconocimiento de hongos son las lectinas que son una familia de receptores solubles o transmembrana que reconocen mayoritariamente el manano y el glucano componente de los patógenos pertenecientes a esta familia. La lectina más importante en la defensa del huésped frente a los hongos filamentosos es la dectina-1, la cual es específica para los  $\beta$ -glucanos presentes en la pared celular de los hongos. Dectina-1 se expresa principalmente por las células inmunes innatas, incluidos los neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Este receptor también se expresa en microglías, eosinófilos, mastocitos y ciertos linfocitos, incluidas las células B y las células T  $\gamma$   $\delta$  que forman parte del sistema inmune innato. En las células mieloides, la expresión de



**Figura N° 2.** Receptores reconocedores de Patrones en la dermatomycosis. Cuando los RRP, tales como Dectina-1, TLR2, TLR4, TLR9 reconocen a un hongo, producen señales a través de sus colas intracelulares o moléculas asociadas, que favorecen la fagocitosis e iniciación de mecanismos de destrucción, y contribuye al desarrollo de respuestas inmunes adaptativas.

este receptor puede ser regulada por citoquinas y factores de crecimiento como factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IL-4 e IL-13, pero regulado a la baja por IL-10, LPS y dexametasona que actúan como sustancias inmunosupresoras. Hay evidencia de que la expresión de Dectin-1 puede inducirse en las células epiteliales<sup>3</sup>.

Estos receptores aumentan de manera considerable su expresión cuando el huésped está continuamente expuesto a los hongos filamentosos. La activación de la dectina-1 favorecería la fagocitosis del hongo por las células del sistema inmune e iniciaría la cascada inflamatoria de citoquinas. La dectina-1 tiene un papel importante para dar inicio a las respuestas por TH1 y TH17. También activa procesos oxidativos como los mediados por la NADPH-oxidasa.

Dectina-2 también juega un rol importante en la infección por *Malassezia*, *A. fumigatus*, and *C. glabrata*. Se le ha atribuido una mayor respuesta de TH17<sup>4</sup>.

### Respuesta inmune adaptativa

Las células del sistema inmune adaptativo son los linfocitos T, que generan la respuesta inmunitaria mediada por células, y las células linfocitarias B, encargadas de la respuesta inmune humoral mediada por anticuerpos. Estas células

una vez que existe un reconocimiento del patógeno son alertadas por las moléculas liberadas por el sistema innato. Por procesos de quimioaxia y procesos de amplificación de la respuesta gracias al viaje de células dendríticas de la piel al ganglio linfático, una ola de linfocitos llega a la zona de infección donde iniciarán una respuesta agresiva y sostenida. Dado que el hongo es un organismo con mayores sistemas de evasión a la respuesta inmune, se inicia un proceso inflamatorio que en la mayoría de casos culmina con la eliminación del invasor. Aquí es vital el balance entre las citoquinas inflamatorias y las células involucradas. Una respuesta TH1 celular, TH2 humoral o una TH17 mucho más agresiva deben tener un control regulatorio, y es probablemente la clave entre el daño, la eliminación o la progresión del patógeno.

Al analizar cual es el problema en los casos de infección, la mayoría de veces se debe a una alta carga de agentes invasores que son mal reconocidos por un sistema inmune muchas veces disregulado, como es el caso de pacientes con VIH SIDA o en el caso que esta barrera innata ya se encuentra con daños previos generalmente mecánicos e inflamatorios. A continuación resumimos un poco como se encuentra la respuesta inmune innata en las diferentes micosis cutáneas.

## RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LAS MICOSIS CUTÁNEAS

### A. Dermofitosis

Las dermatofitosis son infecciones micóticas crónicas, cuyo principal agente causante es *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*). Se descubrió que los receptores de lectina tipo C, Dectina-1 y Dectina-2, actúan como elementos clave en la respuesta inmune a la infección por *T. rubrum*. En un modelo de dermatofitosis profunda in vitro, se observó que la deficiencia en Dectina-1 y Dectina-2 comprometía severamente la producción de citoquinas por las células dendríticas causando una mala regulación en el sistema inmune. Así como también mostraron una producción inadecuada de citoquinas proinflamatorias en respuesta a *T. rubrum*<sup>3</sup>.

En un estudio de Mena y col. encontraron que pacientes con dermatofitosis y mutaciones en el gen CARD 9 condicionan la producción anómala de la proteína acopladora CARD 9, la cual era importante para la vía NF-κB en células de la inmunidad innata (monocitos y células dendríticas). Al verse alterado no existía la cantidad de citoquinas necesarias para promover la diferenciación celular hacia Th17, necesaria para la aniquilación fúngica<sup>5</sup>.

Burnstein V y col. desarrollaron un modelo de infección cutánea superficial en ratones C57BL/6 con *Microsporum canis*. Este modelo imitó la dermatofitosis inflamatoria humana leve, caracterizada por el reclutamiento de neutrófilos y la invasión de hongos limitada a la epidermis y mostro el establecimiento de una respuesta inmune específica tipo Th17 durante la infección. Al utilizar ratones con deficiencia de IL-17, se demostró que en ausencia de una vía funcional de IL-17, *M. canis* colonizaba ampliamente la epidermis y promovía la inflamación exagerada de la piel y un cambio a una respuesta mediada por IFN- $\gamma$  hacia Th1. La señalización de IL-17 no estuvo involucrada en la entrada de neutrófilos a la piel o la invasión de hongos a tejidos más profundos. El estudio mostró que las células que expresan langerina en la piel contribuyen a la respuesta antifúngica Th17 in vivo. Mostrando una función dual de la citocina IL-17 en la dermatofitosis mediante el control de la infección superficial y la modulación a la baja de una respuesta antifúngica tipo Th1<sup>6</sup>.

## B. Malassezia Furfur

*Malassezia furfur* es uno de los microorganismos comensales en la piel humana y se ha demostrado que está relacionada con varios trastornos inflamatorios cutáneos. Zhang Y y col. hallaron que *Malassezia furfur* tiene la capacidad de liberar vesículas extracelulares, que pueden internalizarse en queratinocitos y promover la producción de IL-6 con la participación de la vía dependiente de NF- $\kappa$ B. Tales hallazgos revelan algunas nuevas ideas importantes sobre la patogénesis de *Malassezia*<sup>7</sup>.

Además Grice E y Dawaon T. encontraron que *Malassezia* provoca la secreción de IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a y TGF-b. a partir de queratinocitos aislados y células mononucleares de sangre periférica en ciertas circunstancias. En ambos casos, citocinas inflamatorias de liberadas de esta manera ocasionarían respuestas altamente inflamatorias con producción de radicales libres y daño al tejido en su conjunto promoviendo el crecimiento del hongo. Contrariamente, se ha demostrado que algunas especies específicas de *Malassezia* reducen la expresión de IL-6, IL1b, y TNFa en reposo y generan LPS que estimula células mononucleares de sangre periférica disregulando la respuesta en su conjunto. En este sentido algunos investigadores sugieren que podría deberse al lugar donde se desarrolla la infección ya que se demostró que la expresión de citocinas es diferente entre cuero cabelludo hiperproliferativo y cuero cabelludo normal, donde la histamina y TNF-a son menores que en la piel saludable.

Li L y Col. utilizando un alergen clonado de *M. furfur*, Mal-f-1, encontraron que se incrementaba la producción

de IgE; así como, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 que aumentaron significativamente a diferencia de IL-12 que no se vio alterada, lo que sugiere que Mal f 1 puede predisponer una tendencia de diferenciación celular hacia la vía Th2 o Th17 más allá de la vía Th2 dependiente de la IgE<sup>8</sup>. Esto ocasionaría una respuesta agresiva con daño a la piel.

## C. Esporotricosis

En los seres humanos, la esporotricosis se describe como una micosis subaguda/crónica, que afecta principalmente a la piel de pacientes infectados aunque otros tejidos también pueden presentar la infección. Las principales formas de presentación clínica son las esporotricosis linfocutáneas (LC). Existen otras formas menos frecuentes como las formas, mucosa, cutánea diseminada y extracutánea.

Conceição-Silva F y col. evidenciaron que los antígenos de *S. schenckii* en concentraciones más altas pueden estimular la expresión de las citoquinas IL-23, IL-6, TGF- $\beta$ , e IL-17, que favorecen la diferenciación de las células T en Th1 y Th17 in vitro, lo que sugiere que diferentes cantidades iniciales de los estímulos pueden inducir diferentes respuestas inmunes. En el modelo murino, las células Th1 y Th17 son inducido durante la infección por *S. schenckii*; sin embargo, se necesitan células Th17 intactas para la eliminación de la carga fúngica. Incluso en ausencia de células Th1, las células Th17 pudieron controlar la carga del parásito y el tratamiento con el anticuerpo anti-IL-23 perjudicó la capacidad de controlar la replicación de hongos. En otros modelos se observó que la disminución de Th17 en ratones, aumentaba la carga fúngica de *S. schenckii*<sup>9</sup>.

Zhu y col. demostraron que el porcentaje de Células T CD8 + en sangre periférica de los pacientes con esporotricosis fueron más bajos en comparación con sujetos control sanos. Teniendo en cuenta que Las células CD8 + tienen un papel importante en la inmunidad celular contra la infección, sus hallazgos sugieren que combinando agentes antifúngicos e inmunomoduladores para el tratamiento de pacientes con más tiempo de duración de la enfermedad y el tipo linfocutáneo pueden ser más beneficiosos que los antifúngicos en monoterapia<sup>10</sup>.

## D. Otras infecciones micóticas asociadas a tejidos diversos

### Coccidioidomycosis

El hongo dimórfico coccidioides causa coccidioidomycosis, también conocida como fiebre del Valle de San Joaquín, que es endémica de las regiones áridas del hemisferio occidental. Coccidioides fue descubierto por primera vez por un médico interno en 1892 y más tarde fue nombrado

*Coccidioides immitis*. La coccidioidomicosis es la segunda infección micótica más común en los Estados Unidos, y tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde infecciones asintomáticas hasta enfermedades fatales.

La defensa contra las especies de *Coccidioides* son los linfocitos T, en particular los linfocitos Th2. Se ha encontrado disfunción o deficiencia de Th2 en pacientes con una enfermedad extrapulmonar o diseminada. La inmunidad celular innata es útil en la infección temprana cuando los artroconidios alcanzan los bronquiolos terminales, cuando las esférulas son pequeñas o cuando se liberan las endosporas. A medida que las esférulas crecen, las células efectoras de la inmunidad innata, como, los neutrófilos, los monocitos y las células asesinas naturales se vuelven ineficaces<sup>11</sup>.

Esto debido al tamaño de las esférulas maduras (20-100  $\mu\text{m}$ ). Las endosporas liberadas de las esférulas maduras desencadenan una afluencia de neutrófilos en los sitios de infección de *Coccidioides*. Las células dendríticas desempeñan un papel fundamental en la presentación de antígenos y la activación de los linfocitos durante la coccidioidomicosis. Los lisados esféricos de tolueno de *Coccidioides* pueden inducir la maduración de las células dendríticas humanas. Para el reconocimiento de *Coccidioides* se vio que jugaba un papel importante TLR2, así como Dectina-1; debido a que en modelos con supresión de estos se observaba niveles inferiores de citocinas en comparación con modelos normales<sup>12</sup>.

Hung C y col. investigaron que MyD88 es la proteína adaptadora para todos los receptores tipo Toll excepto TLR3, pero también es la proteína adaptadora para muchos receptores de la familia de IL-1. Se conocía que la deficiencia de MyD88 afectaba severamente la producción de citoquinas por macrófagos en respuesta a las esférulas, y que TLR2 fue el receptor que era necesario. Sin embargo, la importancia de MyD88 dependiente de moléculas de señalización en la resistencia a la infección no estaba claramente establecida. Postulaban que la importancia de MyD88 podía estar en su papel como proteína adaptadora para los receptores IL-1 e IL-18, porque no se requirió TLR2 y no se sabe que otros TLR interactúen con esférulas. IL-18 en combinación con IL-12 promueve el desarrollo de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Se sabe que las células T CD4 + e IFN- $\gamma$  son críticas para la inmunidad a coccidioidomicosis en ratones y humanos<sup>13</sup>.

### **Paracoccidioidomicosis**

La paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica endémica en América Latina, se produce después de la

inhalaación de componentes miceliales. La interacción entre las moléculas superficiales de patógenos y los receptores homólogos, presentes en la membrana superficial de los fagocitos, modula la activación de las células inmunes innatas. Su respuesta estaba ligada a la dectina-1<sup>14</sup>. No hay mayores estudios en esta área pero se ha observado un comportamiento similar de la respuesta inmune innata frente a Coccidios.

### **Histoplasmosis**

La infección por *Histoplasma capsulatum* ocurre al inhalar microconidios después de la alteración de áreas o superficies que contenían al organismo, generalmente desechos de aves o murciélagos. La infección suele ser asintomática en individuos sanos a menos que se haya inhalado un inóculo grande. En ausencia de trastornos que lleven a una inmunodeficiencia, la infección aguda se resuelve con el desarrollo de inmunidad mediada por células. Como consecuencia de la producción de linfocitos T que reconocen el organismo, se inducen factor de necrosis tumoral e interferón gamma, activando macrófagos para inhibir el crecimiento del organismo y proporcionar protección contra la reinfección. El agotamiento de las células T que resulta en niveles más bajos de estas citocinas resulta en un aumento de la mortalidad y la carga de hongos<sup>15</sup>.

Para el reconocimiento de esta micosis Chang T y col. demostraron que *H. capsulatum* desencadenaba la acción de caspasa 1 y la producción de IL-1 $\beta$  a través del inflamósoma NLRP3. Además, la dectina-1 sirve como una señal secundaria para el inflamósoma NLRP3. Ambos receptores activan la vía de señal de Syk-JNK para activar la señal 1 (síntesis de pro-IL-1 $\beta$ ) y la señal 2 (activación de caspasa-1)<sup>16</sup>.

Los mecanismos de evasión de *H. capsulatum* contrarrestan las especies de oxígeno reactivas producidas por fagocitos mediante la expresión de enzimas de defensa contra el estrés oxidativo que incluyen una superóxido dismutasa extracelular y una catalasa extracelular. Dentro del fagosoma las levaduras de *H. capsulatum* bloquean la acidificación del fagosoma, adquieren metales esenciales como el hierro y el zinc y utilizan vías de biosíntesis de novo para superar las limitaciones nutricionales. Estos mecanismos explican cómo *H. capsulatum* evita y anula las estrategias de defensa de los macrófagos y establecen un nicho intracelular hospitalario, lo que convierte a *H. capsulatum* en un patógeno intracelular de los macrófagos<sup>17</sup>.

Huang J y col. encontraron que la fagocitosis asociada a LC3 (LAP) juega un papel importante en la infección de *H. Capsulatum*. Así como el complejo NLRX1-TUFM

regulaba positivamente la producción de citocinas en el macrófago en respuesta a *H. capsulatum*<sup>18</sup>.

### Aspergillosis

Las especies de *Aspergillus*, como saprófitos ubicuos, se adaptan de manera óptima a la vida en una variedad de nichos ambientales. Los conidios e hifas de *Aspergillus* activan las tres vías del sistema del complemento y los conidios en reposo activan predominantemente la vía alternativa. La lectina de unión a la manosa (MBL), las ficolinas y la pentraxina 3 son factores importantes del hospedador para el reconocimiento y eliminación de hongos.

El alérgeno de *Aspergillus*, Asp2 contribuye a la evasión inmune de los hongos, ya que la desactivación del gen *asp2* mostro una mejor respuesta del complemento y se fagocitó de manera más eficiente. Un ejemplo de esto es la forma como Asp2 potencia la liberación de la proteasa activa, la plasmina, que daña las células epiteliales del pulmón humano, altera la actividad metabólica celular e induce la retracción celular que produce la exposición de la matriz extracelular subepitelial. Esto sugiere que Asp2 puede aumentar la invasión de hongos en el tejido pulmonar. Por lo tanto, al ayudar en la evasión inmunitaria y la destrucción de tejidos, Asp2 contribuye a la patogénesis de *Aspergillus* y representa un nuevo objetivo para la intervención inmunológica<sup>19</sup>.

La exposición a IL-6 e IL-23 es crítica para la transcripción de IL-17 en neutrófilos humanos y murinos, permitiendo la liberación de IL-17 que mejora la respuesta de los neutrófilos y protege contra la forma secundaria ocular y respiratoria de aspergillosis. En los seres humanos, los defectos mendelianos en la inmunidad mediada por IL-17 predisponen a los individuos a la enfermedad micótica crónica, particularmente debido a *Candida* spp. Pero no en aspergillosis pulmonar o extrapulmonar, lo que indicaría que los mecanismos de defensa del huésped dependientes de IL-17 pueden ser compensados funcionalmente en el pulmón y en los sitios del tejido profundo<sup>20</sup>.

### CONCLUSIONES

El sistema inmune juega un papel importante en las dermatomicosis e infecciones por hongos de manera que su regulación podría ayudar de manera más eficaz a los tratamientos antifúngicos que muchas veces son refractarios. La importancia del reconocimiento del antígeno es la clave para una respuesta sostenida y satisfactoria, la falta de regulación de ella ocasiona que el tejido sea dañado y por ende haya una mayor susceptibilidad a invasión como es el caso de una exacerbada liberación de citocinas

inflamatorias potenciada por ciertos hongos. De manera similar una respuesta deficiente de citocinas provocada por otros hongos también lleva a que estos puedan proliferar en ausencia de una respuesta adquirida. Cuando esta se activa muchas veces ya es demasiado tarde para una eliminación completa.

El presente trabajo resume lo conocido sobre la respuesta inmune en algunos hongos de importancia patógena y esto nos muestra de manera muy poco grata que falta mucho por entender e investigar. La mayoría de estudios se centra en buscar blancos terapéuticos contra el hongo pero muy poco en entender como el microambiente del tejido infectado esta respondiendo. Una visión integral del tratamiento que regule al sistema inmune quizá sea una puerta para un mayor éxito en estas enfermedades.

### REFERENCIAS

1. Sánchez-Saldaña L, Anco-Gallegos K. Dermatitis infecciosas y parasitarias de importancia epidemiológica para el viajero en el Perú. DERMATOL PERU [INTERNET]. 2018 [01-03-2019]. Volumen 28(1). Disponible en: [http://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista\\_qVaS\\_02\\_Articulo\\_revision\\_28-1.pdf](http://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_qVaS_02_Articulo_revision_28-1.pdf)
2. Castrillón L, Palma A, Padilla C. La función inmunológica de la piel. DERMATOLOGÍA REV MEX [INTERNET]. 2000 [01-03-2019]. Volumen 52(5). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2008/rmd085b.pdf>
3. Patavee J, Willment J, Brown G. Dectin-1 (CLEC7A, BGR, CLECSF12). C-Type Lectin Receptors in Immunity. Springer [INTERNET]. 2016 [01-03-2019]. Disponible en: <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/dectin-1-clec7a-bgr-clecsf12>
4. Shiokawa M, Yamasaki S, Saijo S. C-type lectin receptors in anti-fungal immunity. Elsevier [Internet]. 2017 [24-03-19]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29169147>
5. Mena L y col. Relación genética, inmunológica y de CARD 9 en micosis especiales y diseminadas. DERMATOLOGÍA REV MEX [INTERNET]. 2017 [01-03-2019]. Volumen 61(4). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2017/rmd174l.pdf>
6. Burnstein V et al. La inmunidad mediada por IL-17 controla la infección de la piel y la respuesta de la ayuda T1 durante la experimentación con *Microsporium canis* Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology [INTERNET]. 2018[01-03-2018]. Volumen 138(8). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X18317354>
7. Zhang Y et al. Las vesículas extracelulares derivadas de *Malassezia furfur* estimulan la producción de IL-6 en queratinocitos como se demuestra en modelos in vitro e in vivo. Elsevier [Internet]. 2019 [24-03-19]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092318119300660>
8. Li L, Wang S, Zou Z, Tao A, Ai Y. Activation profile of THP-1 derived dendritic cells stimulated by allergen Mal f 1 beyond its IgE-binding ability. Elsevier [INTERNET]. 2018[01-03-2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005229>
9. Conceição-Silva F, Nazaré Morgado F. Immunopathogenesis of Human Sporotrichosis: What We Already Know. Journal of Fungi [INTERNET]. 2018 [01-03-2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065160>
10. Zhu M, XU Y, An Lin, Jiang J, Zhang X, Jiang R. Lower percentage of CD8+ T cells in peripheral blood of patients with sporotrichosis. Human Immunology [INTERNET]. 2016[01-03-2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181291>
11. Akram S, Koirala J. Coccidioidomycosis. StatPearls [Internet]. 2019 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448161/#article-19667.s4>
12. Castro-Lopez N, Chiung-Yu H. Immune Response to Coccidioidomycosis and the Development of a Vaccine. Microorganisms [Internet]. 2017 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374390/>

13. Chiung-Yu H, Hsu A, Holland S, Fierer J. A review of innate and adaptive immunity to coccidioidomycosis. ISHAM [Internet]. 2019 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30690602>
14. Carvalho J, Della A, Gardizane T, Romagnoli G, Kaneno R, Dias-Melicio L. Involvement of the Dectin-1 Receptor upon the effector mechanisms of Human Phagocytic Cells against *Paracoccidioides brasiliensis*. Journal of Immunology Research [Internet]. 2019 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381556/>
15. Wheat L, Azar M, Bahr N, Spec A, Relich R, Hage C. Histoplasmosis. Infectious Disease Clinics of North America [Internet]. 2016 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552015000987?via=ihub>
16. Chang T et al. Dectin-2 is a primary receptor for NLRP3 inflammasome activation in dendritic cell response to *Histoplasma capsulatum*. PLoS Pathog [Internet]. 2017 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510910/>
17. Garfoot A, Rappleye C. *Histoplasma capsulatum* surmounts obstacles to intracellular pathogenesis. FEBS Journal [Internet]. 2015 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827932/>
18. Huang J et al. NLRX1 Facilitates *Histoplasma capsulatum* Induced LC3 associated phagocytosis for cytokine production in macrophages. Front. Immunol [Internet]. 2018 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559741>
19. Dasari P et al. Asp f2 de *Aspergillus fumigatus* recluta reguladores inmunitarios humanos para la evasión inmune y el daño celular. Front. Immunol [Internet]. 2018 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6106110/>
20. Hohl T. Respuestas inmunitarias a la aspergilosis invasiva: nuevos conocimientos y oportunidades terapéuticas. Current Opinion in Infectious Diseases [Internet]. 2017 [24-03-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628053/>

Correspondencia: Dr. Julio E. Valdivia-Silva  
Email: [jvaldivias@utec.edu.pe](mailto:jvaldivias@utec.edu.pe)



## VISITA NUESTRA REVISTA

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

[www.dermatologiaperuana.pe](http://www.dermatologiaperuana.pe)

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA