

REVISIÓN: Inmunocompetencia del huésped en la sarna sarcóptica canina.

REVIEW: Immunocompetence in canine scabies.

Verónica Balazs¹ MV MSc.

Recibido: 02 de Junio del 2017

Aceptado: 10 de Agosto del 2017

Resumen

La sarna sarcóptica en el canino es una enfermedad cutánea parasitaria causada por el ácaro Sarcoptes scabiei var canis. La presentación clínica de la sarna sarcóptica en el canino es muy variable, distinguiéndose desde portadores subclínicos, perros con lesiones localizadas, escasas o nulas, una presentación clásica u ordinaria y formas con intensa hiperqueratosis y costras que pueden llegar a generalizarse y que clínicamente son similares a la denominada sarna costrosa o noruega del ser humano.

En este trabajo se entrega información que indica que la inmunocompetencia del perro afectado de sarna, puede ser determinante en el tipo de respuesta humorar y celular frente al ácaro y ello incidir en la cantidad de ácaros que se reproducen en su piel, así como en la gravedad de las lesiones clínicas. Existen evidencias de que se produce un sesgo hacia una respuesta inmune de tipo humorar (Th2), no protectora, con eosinofilia y alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas y en el perfil de citoquinas, en perros con formas más severas de sarna sarcóptica, con intensa formación de costras y gran número de ácaros al examen microscópico, tal como sucede en humanos con sarna noruega.

Palabras clave: Sarna sarcóptica, sarna costrosa, respuesta inmune, inmunocompetencia.

Abstract

Sarcoptic mange in dogs is a parasitic skin disease caused by the mite Sarcoptes scabiei var canis. The clinical presentation in dogs is varied: subclinical carriers; few localized lesions or no lesions at all; classic or ordinary presentation and hyperkeratotic skin crusts that can generalize. The latter presentation is clinically similar to the so called crusted scabies or Norwegian scabies in humans.

This paper postulates that immunocompetence of the dog affected with scabies determines the type of humoral and cellular response against the mite. Accordingly, the type of immunological response influences the reproduction of mites in the skin and the severity of clinical lesions. There is evidence that in severe forms of sarcoptic mange with intense crusting and a great number of mites, there is a non-protective humoral Th2 polarized eosinophilic response with alteration of the levels of immunoglobulins and cytokine profile, as it happens in humans with crusted scabies.

Keywords: Sarcoptic, Sarcoptes, scabies, Norwegian, hyperkeratotic, inmunocompetence.

INTRODUCCIÓN

La escabiosis, término más usado en medicina humana, o sarna sarcóptica, como se denomina en animales, de la palabra latina “scabere” que significa “rascar”, es una enfermedad cutánea ectoparasitaria, altamente contagiosa, causada por la infestación con el ácaro de la familia Sarcoptidae,

Sarcoptes scabiei. Los ácaros pertenecen al phylum Arthropoda, clase Arachnida y subclase Acari, son de pequeño tamaño, alrededor de 0,2 a 0,4 mm, poseen tres pares de patas en su fase larval y cuatro en el estado de ninfa y adulto. Este ácaro puede afectar a humanos y animales, mediante el contacto

directo con un huésped donante, causando una infestación y generalmente una infección cutánea secundaria. La resistencia en el medio exterior, aunque escasa, alrededor de tres días, permite la posibilidad de contagio indirecto por fomites^{1,2}.

Sarcoptes scabiei (*S. scabiei*) puede afectar a más de 100 especies de mamíferos, incluyendo al hombre, animales de compañía, ganado y animales salvajes³. En animales la sarna sarcóptica produce efectos económicos perjudiciales en producción de carne, leche y cuero, mortalidad de zorros rojos y coyotes y calidad de vida de animales de compañía⁴.

S. scabiei var *canis* afecta comúnmente a perros domésticos, pero ha sido aislado de diferentes especies animales y esta falta de especificidad de huésped tiene implicaciones terapéuticas y sanitarias importantes².

En el hombre, la escabiosis es producida por el Sarcoptes scabiei var hominis y constituye una enfermedad emergente / reemergente de enorme importancia en salud pública en el mundo, especialmente en países de bajos recursos y con sobre población. Se estima que el número de casos en humanos es de alrededor de 300 millones⁵, sin embargo, la prevalencia varía mucho según el país y las condiciones climáticas y sanitarias.

El *S. scabiei* var. *canis* y el *S. scabiei* var. *hominis*, son indistinguibles morfológicamente. Por muchos años, las poblaciones de *S. scabiei*, asociadas a un huésped, han sido clasificadas taxonómicamente en variedades indistinguibles morfológicamente, con un alto grado de especificidad por el huésped y un bajo grado de infectividad cruzada⁴. Muchos intentos de infestaciones cruzadas experimentales entre perros y humanos han fracasado. Sin embargo, algunos trabajos han logrado transferir natural y experimentalmente *S. scabiei* var *canis* a conejos. La transferencia experimental de *S. Scabiei* var. *canis* a ratas, cobayos o cerdos, solamente ha producido infestaciones temporales. Estas variaciones en el grado de preferencia del *S. scabiei* por los huéspedes ha determinado que la mono especificidad permanezca como un hecho controvertido⁶.

Investigadores chinos han detectado diferencias geográficas entre Sarcoptes que afectan poblaciones de humanos en diferentes regiones del mundo⁷. Si bien las diferencias genéticas son pequeñas e insuficientes para hablar de subespecies, está claro que no se trata de una población única panmictica, hay subpoblaciones con más afinidad por una especie que por otra. Es por ello que se prefiere no hablar de subespecies de Sarcoptes, sino que de clados subpoblaciones o haplotipos, con mayor o menor afinidad por una especie⁸.

La importancia de conocer la relación filogenética entre variedades de *S. scabiei* es amplia, ya que facilita encontrar estrategias más efectivas para el control y tratamiento de las infestaciones en humanos y animales⁴.

Independientemente de la posible existencia de subespecies dentro de Sarcoptes scabiei, cuando un huésped es afectado por un ácaro adaptado a este huésped (es decir, procedente de un individuo infestado de la misma especie), las manifestaciones clínicas son mucho más intensas que cuando se produce una infestación con ácaros procedentes de otra especie hospedadora⁹. La transmisión de los ácaros sarcópticos de caninos a humanos son frecuentes, sin embargo este tipo de infestación suele ser clínicamente moderada y auto limitante, a menos que los individuos afectados se encuentren inmunosuprimidos⁹.

En medicina veterinaria se conoce la importancia de la inmunocompetencia del huésped en el desarrollo de la demodicosis (sarna demodélica)¹, pero existe poca información sobre la importancia del estado inmunológico del perro infestado con *S. scabiei* en la gravedad del cuadro clínico.

LA SARNA SARCÓPTICA CANINA

Manifestaciones clínicas

La forma ordinaria o clásica se caracteriza por intenso prurito asociado a erupciones maculopapulares, papulocostrosas, escamas y alopecia, que afectan la piel periocular, los márgenes de pabellones auriculares, codos, corvejones, zona ventral esternal y abdominal. Con el tiempo las lesiones pueden generalizarse^{1,2} (Figuras 1,2,3).



Figura 1. Alopecia y lesiones maculopapulares en la cara de un perro mestizo con sarna sarcóptica .

¹Directora Instituto Dermatológico Veterinario IDERVET. www.idervet.cl



Figura 2. Alopecia y costras en la parte externa del pabellón auricular de un perro cocker spaniel con sarna sarcóptica .



Figura 3. Sarna sarcóptica generalizada, con alopecia, pápulas y costras en la parte posterior del perro.

Hay autores que hacen referencia a la evidencia clínica de la existencia de perros portadores asintomáticos que viven en la misma casa con perros con sarna sarcóptica, clínicamente evidente^{1,10}.

Se describen casos de perros con sarna sarcóptica, que tienen una presentación clínica de menor intensidad, atípica, caracterizada por prurito con lesiones localizadas y pocos o nulos signos clínicos¹¹. Según algunos autores, este tipo de presentación, clínicamente moderada de la sarna sarcóptica canina, se debería al uso de ectoparasicidas de efecto insecticida-acaricida, que se aplican con un volumen y frecuencia bajos y que tendrían un efecto parcial contra Sarcoptes¹¹.

Un trabajo con 60 perros con sarna sarcóptica clínica, tratados con milbemicina, con diferentes frecuencias de aplicación, demostró que los perros tratados con una frecuencia menor a la recomendable, lograban una mejoría clínica aparente, pero no una eliminación completa de parásitos¹².

La forma clásica u ordinaria de sarna sarcóptica, así como los casos con prurito y lesiones leves o nulas, imitan la presentación clínica de otras dermopatías pruriginosas como la dermatitis atópica, la alergia alimentaria y la dermatitis alérgica a las pulgas, lo que lleva a que muchos perros infestados con *S. scabiei* sean diagnosticados y tratados erróneamente¹¹.

En los seres humanos, se describe una forma clínica de escabiosis denominada “sarna noruega”, porque fue descrita por primera vez en un leprosario de Noruega, en el año 1848¹³. Esta forma de presentación de la escabiosis, se diferencia de la sarna ordinaria o clásica por la gran cantidad de ácaros que se desarrollan en la piel del paciente y el desarrollo de costras hiperqueratóticas, que pueden ser descamativas o gruesas y adherentes y, por ello, se denomina también “sarna costrosa” (Figuras 4,5). Este tipo de presentación clínica de la escabiosis humana se encuentra, principalmente, en personas con un sistema inmune alterado y no cursa con un prurito intenso, como en el caso de la forma clásica. Se ha descrito en individuos afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), por el virus T-linfotrópico tipo I (HTLV-I), debilitadas por procesos crónicos, endocrinopatías, enfermedades inmunomedidas, tratamientos quimioterápicos, con retraso mental, demencia o con problemas neurológicos, condiciones que les impiden percibir la sensación de prurito¹⁴.



Figura 4. Severas lesiones costrosas generalizadas en el cuerpo de un paciente anciano con sarna costrosa. (Gentileza del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar).



Figura 5. Vista cercana del brazo del mismo paciente mostrando gruesas costras adherentes e intenso eritema.



Figura 6. Perro Golden retriever con costras gruesas y lesiones maculopapulares en el codo.



Figura 7. Perro Yorkshire de 10 años de edad con sarna sarcóptica severa y crónica y costras gruesas, adherentes, que cubren parte del pabellón auricular, casi completamente alopecico.



Figura 8. Sarna costrosa generalizada (noruega) en un perro mestizo (Gentileza del Dr. Francesco Albanese : vetfra1@yahoo.it)



Figura 9. Vista cercana del perro anterior mostrando la intensa hiperqueratosis y el gran tamaño de las costras adheridas.

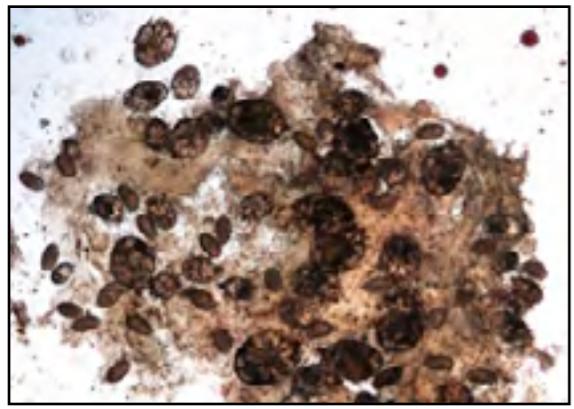


Figura 10. Numerosos ácaros y huevos en un raspado cutáneo de un perro con sarna costrosa (40X). (Gentileza del Dr. Francesco Albanese : vetfra1@yahoo.it)

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la sarna sarcóptica requiere de la identificación de un ácaro, huevos o material fecal del ácaro en raspados cutáneos superficiales. Aunque este método es altamente específico, su sensibilidad es muy baja en la sarna clásica (20-50%)¹. Los perros infestados desarrollan una respuesta inmune celular a antígenos del ácaro y esta inmunidad adquirida, aunque no es absoluta, limitaría la multiplicación masiva y la expansión de los ácaros, lo que podría explicar la baja sensibilidad diagnóstica del raspado cutáneo¹⁵.

La mayoría de los perros manifiestan un reflejo otopodal positivo, que consiste en que el perro intenta rascarse con la pata trasera cuando se frota el pabellón auricular ipsilateral.

La especificidad del reflejo otopodal, para diagnosticar sarna sarcóptica en el perro, ha sido determinada en 93,8% y la sensibilidad en 81,8%, el valor predictivo positivo en 57% y el negativo en 98%.¹⁶ Esta prueba puede ser negativa si no hay lesiones en la oreja¹.

Actualmente, la disponibilidad del test de ELISA puede ayudar al diagnóstico más preciso de la sarna sarcóptica. Esta prueba tiene una sensibilidad del 84,2% al 92% y una especificidad del 89,5% al 96%. La seropositividad se manifiesta tres a cinco semanas después de la infestación. El tratamiento lleva a una negativización de los anticuerpos en el suero en un plazo de uno a 4,5 meses¹⁷.

Recientemente, se han desarrollado técnicas de PCR de elevada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la sarna sarcóptica en diferentes especies animales. Sin embargo, estas técnicas no se encuentran todavía disponibles para el uso rutinario en la clínica de pequeños animales¹⁸.

LA RESPUESTA INMUNE EN LA ESCABIOSIS

Mecanismos del *S. scabiei* para contrarrestar la respuesta protectora del huésped.

Todos los estadios de vida activo del ácaro (larvas, ninfas y adultos) son parásitos obligados; que requieren del fluido extracelular del huésped (plasma) para vivir. Si bien los ácaros excavan túneles dentro de la epidermis del hospedador, sus antígenos se extienden por la misma epidermis y por la dermis, generando respuestas humorales y celulares que resultan en lesiones cut

En el humano, los síntomas clínicos de una infestación primaria (sensibilización) se demoran en manifestarse y pueden no ser evidentes por 4-8 semanas¹⁹. Los perros infestados con *S. scabiei* manifiestan un patrón similar al humano, los síntomas se desarrollan 2-5 semanas después de la infestación primaria^{15,20,21}. Sin embargo, tanto en humanos como perros sensibilizados a los ácaros, las reacciones inflamatorias e inmunes a una segunda infestación aparecen más rápido^{4,19}.

Sarcoptes scabiei tiene un largo proceso evolutivo con huéspedes vertebrados y ha desarrollado muchos mecanismos para modular las defensas de éstos para eliminarlo. Existe evidencia de que los ácaros producen sustancias que retrasan el inicio de las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped. Presumiblemente, este retraso le da tiempo a la población de ácaros para establecerse en el huésped antes de que se induzca una respuesta defensiva potente¹⁹.

Algunos trabajos de investigación han demostrado que moléculas de extractos obtenidos tanto de ácaros vivos como muertos, que se desarrollan en equivalentes de piel humana, tienen la capacidad de modular la función de varios tipos de células de la sangre (monocitos, células dendríticas

y linfocitos circulantes) y de la piel (queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales dérmicas microvasculares), que están involucradas en las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped hacia los ácaros¹⁹.

Investigadores demostraron que humanos sensibilizados y no sensibilizados con un extracto de *Sarcoptes scabiei* (De Geer), producían gran cantidad de IL-10. La IL-10 tiene efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, por lo que su mayor producción en la escabiosis puede tener un rol importante en la reducción de las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped, retrasando, tal como ya se dijo, la aparición de los signos clínicos²².

Se han realizado diversos trabajos para medir el efecto de los extractos de *S. scabiei* en la actividad secretora de citoquinas de diversos subconjuntos de células⁴. Sin embargo, los resultados han sido variables y parecieran depender de muchos factores, tales como el uso de monocultivos o de equivalentes de piel humana. Por ejemplo, en un trabajo de investigación se demostró que los extractos de ácaros suprimían la secreción de IL-8 en células endoteliales dérmicas, queratinocitos y fibroblastos. Sin embargo, esta citoquina aumentaba en equivalentes de piel humana expuestas a *S. scabiei* var canis²³.

Se ha demostrado que *S. scabiei* produce un factor de inhibición de la migración macrofágica (FIM), una citoquina proinflamatoria que se encuentra en la saliva del ácaro y sería producida al inicio de la infestación, inhibiendo la capacidad de los macrófagos de migrar hacia las zonas en que se encuentra²⁴.

Todo lo anterior indica que hay múltiples factores de los ácaros que juegan un rol en la respuesta inflamatoria retardada a la infestación primaria, característica de la sarna sarcóptica. Esto le ofrecería al ácaro una ventaja importante para evadir la respuesta innata y adaptativa de los huéspedes.

Respuesta inmune innata de la piel al *S. scabiei*

Las células de la epidermis, queratinocitos, células dendríticas y células de Langerhans (CLs) son las primeras células en responder al ácaro y a sus productos. La respuesta inflamatoria innata y las subsiguientes respuestas adaptativas de la piel del huésped constituyen la primera línea de defensa contra los ácaros en la piel. Los ácaros estimulan las CLs y las células dendríticas con moléculas en sus huevos, heces, saliva y otros productos como enzimas y hormonas. Según algunos autores, la saliva del ácaro sería la fuente principal de las

moléculas moduladoras de la respuesta inflamatoria e inmune²⁵. A medida que los productos de los ácaros penetran la dermis, estimulan a otras células, incluyendo fibroblastos, células endoteliales de la microvasculatura y células efectoras, como las CLs, macrófagos, mastocitos y linfocitos. Se supone que las CLs y otras células dendríticas toman y procesan los antígenos de los ácaros en la piel y los transportan al tejido linfático regional donde se inicia la respuesta inmune adaptativa mediante la activación de linfocitos B y T²⁶.

Utilizando como modelo equivalentes dermoepidérmicos humanos, inoculados con *S. scabiei* var canis, , un grupo de investigadores encontraron que los queratinocitos (posiblemente fibroblastos) producían IL-1a e IL-1b, como respuesta a los productos de los ácaros y a su estímulo físico en la piel. Puesto que la IL-1a y la IL-1b constituyen potentes inductores de la inflamación y los queratinocitos están entre las primeras células efectoras que se enfrentan a los ácaros y a sus productos, los autores plantean que estas células podrían ser iniciadoras claves en la respuesta inflamatoria/inmune a la sarna sarcóptica²⁷.

Respuesta inmune humoral al *S. scabiei*

Existe evidencia, en publicaciones científicas, que la infestación con *S. scabiei*, tanto en humanos como en caninos, induce la producción de anticuerpos específicos circulantes. Sin embargo, los resultados de estas investigaciones han sido bastante contradictorios. Esta disparidad podría estar relacionada con fallas en la sensibilidad de las pruebas, o con diferencias en el momento de la toma de muestras de sangre u otros factores desconocidos que pueden afectar la respuesta inmune del huésped²⁸.

IgA

Los resultados de diferentes trabajos de investigación sobre los niveles séricos de IgA total, en pacientes humanos y en caninos con sarna sarcóptica, son muy variables. Algunos trabajos han encontrado una disminución significativa en los valores séricos de IgA total en pacientes humanos con sarna ordinaria en comparación con los controles²⁹. Resultados similares se obtuvieron en una investigación con perros con sarna sarcóptica, en la cual, la concentración de IgA sérica total de los perros afectados, antes del tratamiento, fue significativamente más baja que la de los controles sanos. En contraste, la IgA sérica total de los controles positivos a otras dermatosis era significativamente más elevada que la de los controles sanos, lo que era sugerente de que la inflamación cutánea per se no era la causa de la reducción de la IgA sérica total

en el grupo afectado con *S. scabiei*. Después de un tratamiento exitoso, la IgA sérica de los perros con sarna sarcóptica aumentaba significativamente, lo que, según los autores, era indicativo, como en los humanos, que la concentración más baja de IgA era el resultado de la infestación con *S. scabiei*^{29,30}. En contraste con los resultados anteriores, en un trabajo de investigación se encontró que el 64% de los pacientes humanos con sarna costrosa tenían valores elevados de IgA total³¹.

Resultan interesantes los resultados de una investigación con pacientes con escabiosis ordinaria y costrosa. En este trabajo se demostró que los niveles de IgA específica, que se unían a una proteasa recombinante del sarcoptes, se encontraban significativamente más elevados en los individuos con ambos tipos de presentación clínica²⁸. La IgA es importante en la inmunidad de las membranas mucosas, tanto en secreciones externas como en las intestinales y respiratorias. Se ha demostrado que las proteasas del *S. scabiei* se localizan en el intestino del ácaro y en sus heces, lo que sugiere que estarían involucradas en la digestión del ácaro y en la excavación de la epidermis. Este autor sugiere que el aumento de IgA específica, observada en los pacientes con escabiosis, se debería al aumento de la secreción de proteasas por los ácaros, en la piel de los individuos afectados.

IgE e IgG

En animales existe evidencia de que se produce un aumento de anticuerpos circulantes específicos en el huésped infestado con *S. scabiei* y una respuesta rápida a la reinfección, acompañado de una desaparición y una reducción significativa del número de ácaros. Se observó que, perros infestados con *S. scabiei* var canis, tenían niveles séricos más elevados de IgE e IgG específicos frente a Sarcoptes, comparado con los controles¹⁵.

En humanos, se han obtenido resultados similares, si bien, las investigaciones indican diferencias sustanciales entre la respuesta humoral en la sarna ordinaria y la sarna costrosa o noruega. Se ha demostrado, que los pacientes con sarna costrosa presentan niveles significativamente más elevados de IgE total y de IgE e IgG₄ específicos que los sujetos con sarna ordinaria y los controles sanos³².

Si bien existe una respuesta humoral intensa en la sarna costrosa, estos anticuerpos no juegan un papel protector, lo que podría explicarse por el hecho de que los altos niveles de anticuerpos no van acompañados de infiltración de células B en las lesiones cutáneas, lo que no sucede en los individuos con sarna ordinaria¹⁴.

En el *Vombatus ursinus*, marsupial de Australia y Tasmania, se demostró también que, los individuos con sarna paraqueratótica grave, carecían de células plasmáticas y linfocitos B en la dermis comparados con animales con sarna menos severa³³.

En un trabajo de investigación se demostró que, en los caninos, los huéspedes resistentes a la sarna sarcóptica manifiestan una respuesta celular celulomediada y una respuesta de anticuerpos circulantes más débil que los huéspedes no resistentes^{21,34}. Esto podría ser indicativo de que los perros con manifestaciones clínicas de sarna sarcóptica más severas, con mayor formación de costras, número de ácaros y con una respuesta protectora más débil frente al sarcoptes, tienen una mayor producción de IgE que los perros con manifestaciones clínicas localizadas, menos graves o clásicas. Sin embargo, no hay trabajos de investigación en los cuales se compare la respuesta inmune humoral en perros en relación a la gravedad de los signos clínicos y/o al número de ácaros.

Respuesta inmune celular

La integridad funcional del sistema inmune recae en gran parte en la acción de las citoquinas, proteínas solubles pequeñas que regulan la respuesta inmune, induciendo o inhibiendo la producción de otras citoquinas y sus respectivos receptores, así como activando los mecanismos de transducción de señales en células blanco o sobre ellas mismas.

Se han llevado a cabo numerosas investigaciones orientadas a aclarar el rol de las citoquinas en la escabiosis humana. Sin embargo, en perros, los reportes científicos sobre este tema son escasos. La hipótesis Th1/Th2 sugiere que las células cooperadoras Th1 y Th2 expresan diferentes patrones de citoquinas y llevan hacia diferentes caminos en la respuesta inmune. Las células Th1 dirigen hacia la inmunidad celular contra virus y otros patógenos intracelulares, estimulan la hipersensibilidad cutánea retardada y atacan las células cancerosas. Se caracterizan por la producción de las citoquinas interferón-γ (IFN-γ) e interleuquina-2 (IL-2). Los linfocitos Th2 se caracterizan por la producción de interleuquina-4 (IL4) e interleuquina-5 (IL5), relacionadas con la inmunidad humoral y la protección contra patógenos extracelulares tales como los parásitos multicelulares³⁵.

En los perros, los mecanismos de secreción de citoquinas por parte de los linfocitos T juegan un rol muy importante en la respuesta inmune del huésped contra el *S. scabiei*^{15,36}. Se ha demostrado que, en los perros con sarna sarcóptica, se produce

una sobreproducción de IL-4 e IL-5, lo que indicaría que la dominancia en la respuesta Th2 podría ser un factor determinante en la inmunopatología de la sarna sarcóptica canina. La IL-4 y probablemente otras citoquinas Th2, activan los linfocitos T, las células cebadas y los eosinófilos, todos los cuales pueden producir anticuerpos que juegan un rol fundamental en la inducción de la sintomatología alérgica. Por otra parte, la IL-5 generada por células Th2 alergeno-reactivas, atraen y activan eosinófilos. El intenso prurito, característico de la sarna sarcóptica canina, podría ser el resultado de una sobreproducción de las citoquinas IL-4 e IL-5 y de una elevada producción de IgE en los perros afectados. La IgE induce la degranulación de mastocitos y la liberación de mediadores pruriginosos como la histamina, proteasas, etc. Por otra parte, la IL-4 y la IL-5 activan la producción de mediadores pruriginosos, por parte de eosinófilos o linfocitos T (IL-31, proteasas)³⁶.

En pacientes humanos, se ha descrito una respuesta polarizada Th2, no protectora, en la sarna costrosa o noruega, con eosinofilia y niveles muy elevados de IgE. Estos pacientes presentan niveles más elevados de IL-4, IL-5 e IL-13 y niveles más bajos de IFN-γ comparado con los pacientes con sarna ordinaria^{4,14,28}. También se ha demostrado que, en humanos, si bien se secretan altos niveles de IL-4, después de la primera exposición a extractos de los ácaros, después de la inmunización o de una nueva exposición, la respuesta de IL-4 desciende y aumenta la secreción de IFN-γ por linfocitos Th1³⁷.

En perros también se ha demostrado algo similar, los que no desarrollan una respuesta protectora a la infestación secundaria con ácaros, manifiestan altos títulos de anticuerpos anti-Sarcoptes y un infiltrado celular más débil que los perros protegidos^{15,20,21}. Este hecho apoya la idea de que la respuesta inmune protectora en la sarna sarcóptica de los perros es de tipo celular (Th1) y que la respuesta inmune no protectora es de tipo humoral (Th2)^{21,38}.

Investigadores australianos encontraron un predominio de linfocitos T CD8+ y una ausencia de linfocitos B en la piel de un grupo de aborígenes australianos afectados con la forma costrosa de escabiosis, si bien, en la sangre, la proporción de células B y T estaba dentro de rangos normales. Estos resultados sugieren que la activación de linfocitos T CD8+ en la sarna sarcóptica induciría una desregulación de la apoptosis de queratinocitos, lo que estimularía la hiperproliferación epidérmica. Esto, combinado con la falta de células B en la sarna costrosa, contribuiría a que el sistema inmune no pueda responder en forma adecuada y se produzca un crecimiento incontrolable de parásitos^{14,32}.

No se han hecho estudios en perros que indiquen, específicamente, una dominancia de linfocitos Th1 en la forma clásica de sarna sarcóptica y una respuesta sesgada de tipo Th2 en las formas más costrosas. Sin embargo, algunos autores han demostrado una variación en la expresión de TNF-α en perros con sarna sarcóptica. El TNF-α es secretado por los linfocitos Th1, se asocia con la inmunidad celular y es una citoquina proinflamatoria de efectos benéficos en la remodelación de la respuesta defensiva del huésped. Según estos autores, una disminución en la expresión del TNF-α en perros con sarna sarcóptica, contribuiría a aumentar la proliferación de ácaros y a un agravamiento de los signos clínicos.³⁶ Este hecho, podría ser indicativo de un sesgo hacia una respuesta inmune de tipo humorla (Th2) en los casos clínicamente más graves y con mayor cantidad de ácaros en la sarna sarcóptica canina, que corresponden a casos con mayor formación de costras¹³, tal como ya se ha demostrado en la escabiosis humana.

Los linfocitos T reguladores (T_{reg}), constituyen una subpoblación de linfocitos CD4+ que secretan principalmente una citoquina denominada factor de crecimiento b (TGF-b). El TGF-b actúa como un potente inmunosupresor, mediante la regulación de la proliferación y supervivencia de muchas células del sistema inmune, a través de la inducción de apoptosis celular en diferentes tipos de células, incluyendo los linfocitos B. Se ha demostrado una sobre producción de TGF-b en perros con sarna sarcóptica³⁶. Otros trabajos han demostrado que los ácaros sarcópticos inducen una sobre producción de citoquinas inmunosupresoras, tales como la IL-10 y el TGF-b, lo que aceleraría la apoptosis de las células inmunes y deprimiría la respuesta inmune protectora del huésped, permitiendo la supervivencia de los ácaros en la piel^{24,25}.

Un grupo de investigadores norteamericanos agregaron una tercera subclase, independiente de células T cooperadoras, denominadas Th17. Los linfocitos Th17 secretan IL-17a, IL-17F, IL-21 e IL-22 y se les asocia con inmunidad contra patógenos extracelulares, son altamente pro inflamatorios y las células Th17, con especificidad para autoantígenos, llevan a reacciones severas de autoinmunidad en modelos animales³⁹. En un trabajo de investigación, en el cual se utilizó un modelo porcino para investigar la inmunopatología de la escabiosis humana, se demostró que los cerdos con sarna costrosa presentaban un aumento de células T secretoras de IL-17. Sin embargo, se comprobó que la IL-17 no parece formar parte de la respuesta inmune protectora contra el *S. scabiei*, ya que los cerdos con sarna ordinaria y los controles no infestados, presentaban niveles similares en la piel de células productoras de IL-17. En cambio,

los niveles de IL-17 en la piel de cerdos con sarna costrosa eran muy elevados, no así los niveles periféricos de IL-17, lo que sugiere que las células T secretoras de IL-17 cumplirían un rol importante en el desarrollo de la sarna costrosa, localmente en la piel⁴⁰.

FACTORES DE RIESGO EN LA SARNA SARCÓPTICA CANINA

Se han encontrado evidencias de la influencia de la edad de los perros en la probabilidad de contraer sarna sarcóptica. Los perros menores de dos años tendrían una probabilidad significativamente mayor de infestarse con sarna sarcóptica que perros mayores de esa edad. Esto podría deberse a que los perros más jóvenes son más sociables y les gusta explorar ambientes, con lo cual tienen más riesgo de exponerse al *S. scabiei* por contacto directo o fomites⁴¹. En humanos, también se ha visto una mayor prevalencia de escabiosis en grupos etarios preescolares y escolares, atribuible también a una mayor probabilidad de contacto y socialización^{42,43}.

Otra causa que explicaría la mayor susceptibilidad de los cachorros y perros jóvenes al *S. scabiei* fue dada por investigadores que demostraron que el 58% de los perros tienen en el suero pequeñas cantidades de IgE e IgG contra proteínas del *S. scabiei* var *canis*, antes de haber sido expuestos al ácaro, posiblemente debido a la reactividad cruzada con epitópes antigenicos de los ácaros del polvo. Los perros jóvenes tienen menos probabilidad de haber desarrollado esta inmunidad²⁰. En otra investigación, se encontró que el 88% de los perros que había sido infestados con *S. scabiei*, demostraban tener una inmunidad protectora cuando eran reinfectados. Esto indicaría que los perros más viejos tienen más probabilidad de tener mejor inmunidad frente al *S. scabiei*, ya que han estado más expuestos al ácaro¹⁵.

En el humano la sarna noruega ha sido asociada a terapia con corticoides en dosis inmunosupresoras o como resultado del uso prolongado de preparados tópicos fluorados de alta potencia^{44,45}.

En caninos hay poca evidencia del efecto de drogas inmunosupresoras en la presentación clínica y el diagnóstico de la sarna sarcóptica. Recientemente, se llevó a cabo una investigación con 79 perros con un diagnóstico final de sarna sarcóptica, de los cuales 49 habían recibido drogas inmunomoduladoras ((corticosteroides, ciclosporina, azatioprina o maleato de oclacitinib).

En este trabajo, se encontró un 20,5%

más de raspados positivos, en los perros tratados con drogas inmunomoduladoras, que en aquellos que no habían recibido esa terapia. Aunque estos resultados parecen clínicamente relevantes, no fueron estadísticamente significativos. Tampoco se encontró una relación significativa entre la aplicación de drogas inmunomoduladoras y la extensión de las lesiones en los caninos estudiados. Los autores sugieren que el número de perros incluidos en el estudio y la incompleta información de los registros médicos pudieron haber afectado la potencia de las pruebas estadísticas⁴⁶.

El primer caso de sarna costrosa o noruega en perros fue descrito en 1981 y su autor lo atribuyó a la inmunosupresión causada por una terapia prolongada con corticosteroides⁴⁷.

En una investigación, realizada en Italia, desde el año 1999 al 2013, se identificaron 20 perros con lesiones costrosas, similares a las descritas en la sarna costrosa del hombre, en los cuales la observación microscópica del raspado superficial de la piel mostró un número de ácaros superior a cinco por campo microscópico (aumento 40X) (Figura 10). Las lesiones clínicas eran costras gruesas y compactas que afectaban principalmente la cabeza pero que tenían la tendencia a generalizarse (Figura 8,9). En todos los perros estudiados se evidenció una baja intensidad de prurito, lo que es similar a lo que sucede en el humano con este tipo de sarna. En el 60 % de los casos fue posible identificar una enfermedad subyacente, mientras que en el 40% no se identificó ninguna patología concomitante¹³.

El hipotiroidismo se ha asociado con frecuencia con pioderma recurrentes y con demodicosis del perro adulto, debido a alteraciones de la inmunidad cutánea⁴⁸, pero no hay mucha información relacionando a esta endocrinopatía con la sarna sarcóptica. El año 1995 se publicó un caso de sarna costrosa en una perra Collie, de 12 años de edad, con hipotiroidismo concurrente. La resolución de los signos clínicos se logró con terapia acaricida y con corrección del hipotiroidismo. La autora sugiere que esta endocrinopatía podría predisponer al desarrollo de la sarna costrosa⁴⁹.

CONCLUSIONES

En humanos, hay muchos trabajos de investigación que demuestran que la gravedad clínica en la sarna sarcóptica estaría asociada con diferencias en el tipo y magnitud de las respuestas humorales y celulares a las proteínas de los ácaros. La evidencia indica que la sarna costrosa o noruega se produce como resultado del desbalance de linfocitos Th1/Th2; con una respuesta inmunitaria polarizada hacia los linfocitos Th2.

Es muy posible que la gran variación en la gravedad de los signos clínicos en la sarna sarcóptica canina, en el número de ácaros y en el desarrollo de portadores asintomáticos, esté relacionado con variaciones en la reacción inmunológica del huésped a los antígenos del ácaro. No hay estudio en caninos orientados, específicamente, a conocer la relación entre la inmunocompetencia del perro afectado con sarna sarcóptica, la gravedad del cuadro clínico y la carga parasitaria. Sin embargo, se ha demostrado que en los perros con sarna sarcóptica, la sobreproducción de TGF-β y de citoquinas Th2 específicas como la IL-4 y la IL-5 y la reducción de la expresión de la citoquina TNF-α, contribuyen a la inmunosupresión de los perros infestados. Todo esto podría ser indicativo de un sesgo hacia una respuesta inmune de tipo humorar (Th2) inmunosupresora, en perros con formas más severas de sarna sarcóptica; con intensa formación de costras y gran número de ácaros al examen microscópico, tal como sucede en humanos con sarna noruega.

Esto sugiere que el estado inmunológico del perro con sarna sarcóptica debería ser tomado en cuenta al realizar el diagnóstico y el tratamiento de los individuos afectados, en especial en aquellos casos en los cuales se visualizan gran cantidad de ácaros en el examen microscópico y cuando hay un alto grado de desarrollo de costras. Sería recomendable, en estos casos, realizar exámenes complementarios que permitan identificar alguna enfermedad subyacente; causante de la inmunosupresión del individuo afectado y del desarrollo exacerbado de los ácaros.

Referencias bibliográficas

1. Scott, DW, Miller WH, Griffin CE. Canine scabies. In: Small Animal Dermatology 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:476-483.
2. Curtis CF. Current trends in the treatment of Sarcoptes, Cheyletiella and Otodectes mite infestations in dogs and cats. Vet Dermatol; 2014, 15:108-114.
3. Currier RW, Waltin SF, Currie BJ. Scabies in animals and humans: history, evolutionary perspectives and modern clinical management. Ann N Y Acad Sci; 2011, Aug;1230:E 50-60.
4. Mounsey KE, McCarthy JS, Walton SF. Scratching the itch: new tools to advance understanding of scabies. Trends Parasitol; 2013, Jan;29(1):35-42.
5. Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world—its prevalence, complications and management. Clin Microbiol Infect ; 2012, 18: 313–323.
6. Holt DC, Fischer K. Novel insights into an old disease: recent developments in scabies mite biology. Curr Opin Infect Dis; 2013, Apr;26(2):110-5.
7. YaE Zhao, ZhiGuo Cao, Juan Cheng, Li Hu, JunXian Ma, YuanJun Yang, XiaoPeng Wang, JiHui Zeng, TianPing Wang. Population identification of Sarcoptes hominis and Sarcoptes canis in China using DNA sequences. Parasitol Res 2015 Mar 31;114(3):1001-10.
- 8.. Andriantsoanirina V, Ariey F, Izri A, Bernigaud C, Fang F, Charrel R, Foulet F, Botterel F, Guillot J, Chosidow O, Durand R. Sarcoptes scabiei mites in humans are distributed into three genetically distinct clades. Clin Microbiol Infect; 2015 Dec;21(12):1107-14.
9. Bandi KM, Saikumar C. Sarcoptic mange: a zoonotic ectoparasitic disease. J.Clin Diagn.Res; 2013, 7(1): 156-157.
10. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Perivascular diseases of the dermis. In Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis. 2nd ed. London, Blackwell Science, 2005, pp. 216-210.
11. Pin, D, Bensignor E , Carlotti, DN, Cadiergues MC. Localised sarcoptic mange in dogs: a retrospective study of 10 cases. The Journal of Small Animal Practice; 2006, 47(10): 611-614.
12. Bourdeau P, Blumstein P, Ibisch C. Treatment of sarcoptic mange in the dog with milbemycin oxime: comparison of four protocols. In Proceedings of the 14th Annual Congress of the European Society of Veterinary Dermatology, Pisa, Italy,1997.
13. Leone F, Albanese F, Caporali C. Rogna sarcoptica con aspetti clinici simili alla scabbia crostosa (“scabbia norvegese”) dell'uomo in 20 cani: aspetti clinici e parassitologici. Veterinaria; 2014, 28, (4): 41-45.
14. Walton SF, Beroukas D, Roberts-Thomson P, Currie BJ. New insights into disease pathogenesis in crusted (Norwegian) scabies: the skin immune response in crusted scabies. Br j Dermatol; 2008, 158(6):1247-55.
15. Arlian LG, Morgan MS, Rapp CM, Vyszenski-Moher DL. The development of protective immunity in canine scabie; *Vet Parasitol*; 1996, 62 (1-2):133-42.
16. Mueller RS, Bettenay SV, Shipstone M. Value of

- the pinna-pedal scratch reflex in the diagnosis of canine scabies. *Veterinary Record*; 2001, 148:621-623.
17. Lower KS, Medleau LM, Hnilica K, Bigler B. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) for the serological diagnosis of sarcoptes mange in dogs. *Vet Dermatol*; 2001, 12 (6): 315-320.
18. Samer Angelone-Alasaad, AnnaRita Molinar Min1 , Mario Pasquetti , Abdulaziz N. Alagaili, Stefano D'Amelio , Federica Berrilli , Vincent Obanda , Mohamed A. Gebely , Ramón C. Soriguer and Luca Rossi.Universal conventional and real-time PCR diagnosis tools for Sarcoptes scabiei Parasites & Vectors (2015) 8:587.
19. Mellanby, K. The development of symptoms, parasite infestation and immunity in human scabies. *Parasitology*, 1944 35: 197–206.
20. Arlian LG, Morgan MS. Serum antibody to Sarcoptes scabiei and house dust mite prior to and during infestation with *S. scabiei*. *Vet. Parasitol*; 2000, 90:315–326.
- 21 . Arlian LG, Morgan, MS, Vyszenski-Moher DL, Stemmer BL. Sarcoptes scabiei: The circulating antibody response and induced immunity to scabies. *Exp. Parasitol*;1994,78:51-63 78.
22. Elder BL, Arlian LG, Morgan MS. Sarcoptes scabiei (Acari: Sarcoptidae) mite extract modulates expression of cytokines and adhesion molecules by human dermal microvascular endothelial cells. *J Med Entomol*; 2006, 43(5):910-915.
23. Mullins JS, Arlian LG, Morgan MS. Extracts of Sarcoptes scabiei De Geer downmodulate secretion of IL-8 by skin keratinocytes and fibroblasts and of GM-CSF by fibroblasts in the presence of proinflammatory cytokines. *J. Med. Entomol*; 2009; 46:845–851.
24. Cote NM, Jaworski DC, Wasala NB, Morgan MS, Arlian LG. Identification and expression of macrophage migration inhibitory factor in Sarcoptes scabiei. *Exp Parasitol*; 2013, 135(1):175-81.
- 25 Morgan MS, Arlian LG, Markey MP. Sarcoptes scabiei mites modulate gene expression in human skin equivalents. *PLOS ONE (Seriada en línea)* 2013;8(8):e71143. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733868/> Consultado en Noviembre 2016.
26. Morgan MS, Arlian LG. Response of Human Skin Equivalents to Sarcoptes scabiei. *J Med Entomol*; 2010, 47(5): 877-883.

27. Arlian LG, Vyszenski-Moher DL, Rapp CM, Hull BE. Production if IL-1 alpha and IL-1 beta by human skin equivalents parasitized by *Sarcoptes scabiei*. *J Parasitol*; 1996, 82(5),719-723.
28. Walton SF. The immunology of susceptibility and resistance to scabies. *Parasite Immunology*; 2010, 32:532-540.
29. Falk ES, Serum immunoglobulin values in patients with scabies. *Br J Dermatol*; 1980,102 (1): 57-61
30. Thoday, K.L. Serum immunoglobulin concentrations in canine scabies. *Veterinary Dermatology Volume 2. Proceedings of the Second World Congress of Veterinary Dermatology*, Montreal, Canada, May 1992, 211-227.
31. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect* 2005; 50: 375–381.
32. Walton SF, Pizzutto S, Slender A, Viberg L, Holt D, Hales BJ, Kemp DJ, Currie BJ, Rolland JM, O’Hehir R. Increased allergic immune response to Sarcoptes scabiei antigens in crusted versus ordinary scabies. *Clin Vaccine Immunol*; 2010, 17 (9): 1428-1238.
33. Skerratt LF. Cellular response in the dermis of common wombats (*Vombatus Ursinus*) infected with Sarcoptes scabiei var. wombat. 2003. *J Wildl Dis*;39 (1):193-202.
34. Arlian LG, Rapp CM, Morgan MS. Resistance and immune response in scabies-infested hosts immunized with *Dermatophagoides* mites. *Am J Trop Med Hyg*; 1995.52(6):539-45.
35. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev*; 2003. 8(3): 223-46.
36. Singh SK, Dimri U, Sharma B, Saxena M, Kumari P. Assessment if the cytokine profile in peripheral blood mononuclear cells of naturally Sarcoptes scabiei var.canis infested dogs. *Veterinaty parasitology*; 2014. 206:253-257.
37. Lalli PN, Morgan MS, Arlian LG. Skewed TH1/ TH2 immune response to Sarcoptes scabiei *Journal of Parasitology*; 2004. 90(4):711-714.
38. Arlian LG, Morgan MS, Estes SA, Walton SF, Kemp DJ, Currie BJ. Circulating IgE in patients with ordinary and crusted scabies. *J Med Entomol*; 2004,41(1):74-7.
39. Betteli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell Trilogy. *Curr Opin Immunol*; 2007 Dec.19(6): 652-7.
40. Liu X, Walton SF, Murray HC, King M, Kelly A, Holt DC, Currie BJ, McCarthy JS, Mounsey KE. Crusted scabies is associated with increased IL-17 secretion by skin T cells. *Parasite Immunol*; 2014, 36(11):594-604.
41. Feather L, Goigh K, Flynn RJ, Elsheikha HM. A retrospective investigation into risk factors of sarcoptic mange in dogs. *Parasitol Res*; 2010 107(2):279-83.
42. Downs AM, Harvey I, Kennedy CT. The epidemiology of head lice and scabies in the UK. *Epidemiol Infect*; 1999 , 122(3): 471–477.
43. Lassa S, Campbell MJ, Bennett CE. Epidemiology of scabies prevalence in the U.K. from general practice records. *Br J Dermatol*; 2011, 164(6):1329-34.
44. Millard LG. Norwegian scabies developing during treatment with fluorinated steroid therapy (abstract). *Acta Derm Venereol*; 1977, 57(1):86-8.
45. Binić I, Janković A, Jovanović D, Ljubenović M. Crusted (Norwegian) Scabies Following Systemic and Topical Corticosteroid Therapy. *J Korean Med Sci*; 2010, 25(1):188-91.
46. Souza C, Torres S, Koch S, Rendahl A, Verocai G. Can immunosuppressive therapy facilitate the diagnosis and affect the clinical signs of canine scabies? A retrospective study of 79 cases. *Vet Dermatol*; 2016 27(3):160-e40.
47. Anderson RK. Norwegian scabies in a dog a case report. *Journal of the American Animal Hospital Association*(abstract); 1981, 17(1): 101-104.
48. Duclos DD, Jeffers JG, Shanley KJ. Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990). *J Am Vet Med Assoc*; 1994, 15, 204(4):616-619.
49. Jackson HA. A case of concurrent Sarcoptes scabiei infestation and hypothyroidism in a dog. *Vet Dermatol*;1995, 6, (1) :21-25.