

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i2.7619>

Autoinmunidad múltiple en Dermatología*

Multiple autoimmunity in Dermatology.

Esperanza Ávalos-Díaz, Rafael Herrera-Esparza

GENERALIDADES

El sistema inmunitario está integrado por órganos, células y moléculas especializadas para identificar y eliminar a los agentes patógenos, se encarga de reconocer “lo propio” y eliminar lo extraño, tiene función en la reparación de los tejidos y en la vigilancia contra células tumorales, entre otras funciones. La respuesta inmunitaria es inducida por un estímulo antigénico y existen dos tipos: la inmunidad innata, que no es específica y constituye la primera línea de defensa contra organismos patógenos, incluye a las células fagocíticas, a las células NK, a las proteínas del sistema del complemento y a las de “fase aguda”, a las citocinas de la familia de la interleucina 1, del factor de necrosis tumoral y a los interferones tipo I, además de diversos receptores celulares distribuidos en las membranas celulares, por ejemplo los TLRs y otros que reconocen a diferentes ligandos presentes en patógenos e inducen una respuesta de citocinas o quimiocinas proinflamatorias, o una respuesta de interferón I a nivel local. La inmunidad adaptativa, en contraste, es específica, es mediada por receptores antígeno-específicos de linfocitos T (TCR) o linfocitos B (BCR), que se acoplan específicamente a un péptido antigénico que es presentado sobre moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de células dendríticas o macrófagos, el resultado de esta interacción es la activación celular, la expansión clonal y la diferenciación, en el caso de las células TCD4 se transforman en un fenotipo especializado Th1, Th2, Th foliculares, Th17 o T reguladoras, cada uno tiene atributos especiales; las células TCD8 se convierten en células efectoras. En el caso de las células B se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Después de que el antígeno es eliminado o neutralizado,

* Este editorial es un tributo póstumo al doctor Benjamín Moncada (1942-2021), maestro y pionero de la inmunodermatología en México. Profesores e investigadores de la Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

Recibido: enero 2022

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Esperanza Ávalos Díaz
avalosespera@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ávalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. Autoinmunidad múltiple en Dermatología. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (2): 167-170.

la respuesta T o B cesa; sin embargo, deja “una memoria inmunológica” que ante un nuevo reto con el mismo antígeno, produce una respuesta específica, rápida y eficaz.

¿CÓMO SE ADQUIEREN LOS RECEPTORES ESPECÍFICOS?

Las células inmunológicas aparecen en etapas tempranas de la vida intrauterina y provienen del mesodermo hemangioblástico, después surgen los órganos linfoides primarios, transitoriamente el saco vitelino y el hígado, después y en forma definitiva la médula ósea y con los arcos branquiales aparece el timo. En la médula ósea, las células estaminales pluripotenciales por efecto de la IL-7 se transforman en células progenitoras linfoides comunes, las que por acción de la IL-2 se convierten en precursores de linfocitos T, en tanto que la IL-4 las transforma en células precursoras B. Ambas poblaciones adquieren marcadores de superficie específicos, en el caso de las células T expresan CD3 y CD4 (cooperadoras) o CD8 (citotóxicas); en el caso de las células B muestran CD19 y CD20. Los linfocitos exhiben simultáneamente receptores de especificidad, las células T presentan cadenas alfa y beta que integran el receptor de células T (TCR). En el caso de las células B se sintetizan cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, cuya isoforma de membrana funciona como receptor de células B (BCR). Los receptores son codificados por la superfamilia de genes de las inmunoglobulinas que contienen diferentes segmentos genéticos (C-VD)), los segmentos variables (V), tienen enorme capacidad de recombinación mediante mecanismos enzimáticos, debido al “reordenamiento somático” o por “hipermutación somática”, pueden producirse millones de variaciones en su secuencia polipeptídica, estos receptores interactúan por complementariedad con los péptidos antígenicos específicos, dicha “estereoselectividad” origina la especificidad y la diversidad de la

respuesta inmunitaria. Debemos recordar que un receptor equivale a una célula y después de activada se reproduce y genera una clona (“selección clonal” propuesta por Burnet). Debido a que los receptores son generados al azar existe la posibilidad de que se produzcan receptores autoinmunitarios capaces de reconocer a proteínas propias o autoantígenos, las células con receptores autoinmunitarios son eliminadas antes de salir a la circulación periférica por un proceso de “selección negativa”, las células T desarrollan este proceso en el timo, mientras que las células B en la médula ósea, a esto se le llama tolerancia central.

¿CÓMO SE RECONOCE LO PROPIO?

El sistema inmunitario tiene alto grado de reconocimiento para las moléculas propias o para reconocer a las moléculas extrañas, la capacidad de discriminación antigénica está basada en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Snell y después Medawer demostraron el rechazo de alotransplantes, posteriormente Dusset observó la aglutinación de glóbulos blancos por el suero de pacientes transfundidos, finalmente Benacerraf descubrió que los genes Ir controlaban la respuesta inmunitaria, que en realidad corresponden al complejo principal de histocompatibilidad o MHC, ahora conocemos sus genes y polimorfismo, su capacidad para rechazar tejidos y su asociación con enfermedades autoinmunitarias, hablando conceptualmente, es “la capacidad para el reconocimiento de lo propio”.

TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Es el conjunto de mecanismos centrales o periféricos que previenen la respuesta inmunitaria contra un antígeno en particular, el sistema inmunitario generalmente tolera a los “antígenos propios o autoantígenos”. Entre los principales

mecanismos de tolerancia destacan la selección negativa, en este proceso se eliminan las células autorreactivas particularmente por apoptosis. Otro, es la “anergia” que corresponde a un estado de “inactividad” en el que a pesar de que hay células autorreactivas, no pueden causar daño. Otra vía de tolerancia muy importante es mediante células reguladoras, las células Treg expresan el controlador transcripcional Foxp3 y el receptor CTLA4 que regulan o suprimen señales coestimuladoras o a otras células del sistema inmunitario. Las células Breg impiden la expansión de células T patogénicas mediante la producción de IL-10, IL-35 y TGF- β . Otro mecanismo que favorece la tolerancia corresponde a los “sitios de inmunoprivilegio”, existen algunas localizaciones del organismo, como el ojo, el cerebro y otras, que tienen condiciones de circulación especial, como la barrera hematoencefálica o, bien, áreas que expresan altas concentraciones de citocinas supresoras que previenen la respuesta inmunitaria, cuando se rompen estas barreras, o fallan los mecanismos reguladores o el proceso de selección negativa es insuficiente se rompe la tolerancia inmunológica.

AUTOINMUNIDAD

Es un fenómeno multifactorial por ruptura de la tolerancia inmunológica que en ocasiones termina en enfermedad, es inducida por factores del medio ambiente, por ejemplo la luz UV en el caso de lupus, de igual forma las hormonas sexuales como los estrógenos favorecen la autoinmunidad, enfermedad más frecuente en mujeres; la expresión de ciertos alelos del MHC está ligada a enfermedades autoinmunitarias, autoinflamatorias o ambas, las infecciones o algunos fármacos y otros factores pueden inducir la pérdida de la tolerancia inmunológica, que resulta en una respuesta patológica mediada por células autorreactivas o autoanticuerpos contra uno o varios autoantígenos.

FENOTIPOS AUTOINMUNITARIOS

Las células autorreactivas pueden reaccionar contra un antígeno ubicado específicamente en un órgano o tejido, produciendo una enfermedad localizada llamada “órgano-específica”, por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto o el pénfigo o, bien, la respuesta puede estar dirigida contra un antígeno ubicuo común a varios tejidos, como en el lupus eritematoso que se acompaña de inflamación generalizada o sistémica. Con esta base, Witebsky y Rose en 1957 intentaron clasificar las enfermedades autoinmunitarias, posteriormente fue reformada por Rose y Bona y hasta la fecha constituye una herramienta clínica importante para entender la expresión clínica de estas enfermedades. En ocasiones no es posible identificar claramente un antígeno, entonces la enfermedad se considera autoinflamatoria, por ejemplo, la psoriasis.

Tuvimos el privilegio de trabajar en autoinmunidad órgano-específica en los grupos de los doctores Luis Díaz, quien experimentalmente reprodujo lesiones de pénfigo en ratones con IgG de pacientes con pénfigo y con el Dr. Noel Rose (1927-2020) considerado el padre de la autoinmunidad, él reprodujo la tiroiditis autoinmunitaria al inmunizar conejos con extractos de tiroides, en este contexto hemos dedicado nuestra vida profesional a tratar de entender la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias.

AUTOINMUNIDAD MÚLTIPLE

Un parteaguas en el estudio de este tipo de enfermedades fue la descripción en 1925 de Francis E Senear y Barney Usher, acerca de un pénfigo poco frecuente con lesiones eritematosas distribuidas en alas de mariposa asociada con lesiones ampollosas con Nikolsky positivo, esto fue llamado pénfigo eritematoso y después síndrome de Senear Usher, ellos describieron dos enfermedades (pénfigo y lupus) en un solo

paciente; a partir de esa descripción surgieron publicaciones que reafirmaban la ocurrencia de varias enfermedades autoinmunitarias en un mismo paciente.

En México aparecieron reportes de autoinmunidad múltiple, citamos algunos ejemplos representativos, en 1995 Pérez y colaboradores describieron una cohorte de pacientes con enfermedad autoinmunitaria tiroidea asociada con síndrome de Sjögren (*Am J Med* 99 (5): 480), en 2005 Rocío-Orozco y colaboradores reportaron la asociación del HLA-DRB1*04 en pacientes con vitíligo y enfermedad tiroidea (*J Am Acad Dermatol* 52: 182); en el mismo año Tirado-Sánchez y su grupo reportaron un caso de penfigoide, vitíligo y enfermedad tiroidea (*Dermatol Online J* 2005; 11: 20). Por otro lado, nuestro grupo demostró que los pacientes con Senebar-Usher tenían autoanticuerpos múltiples, descartamos la reactividad-cruzada y demostramos la existencia de familias de autoanticuerpos de pénfigo y de lupus, aparentemente asociados con un mecanismo de dispersión de epítopes (*Autoimm Dis* 2012;

296214). Además, reportamos que el vitíligo es una de las enfermedades dermatológicas frecuentemente asociada con autoinmunidad múltiple (*Biomed Rep* 2016; 5: 176). Recientemente describimos un par de gemelos monocigóticos con vitíligo y tiroiditis y diversos autoanticuerpos asociados con HLA-DRB1*04-DQB1*03:02 (*J Transl Autoimm* 2021; 6: 100132), con base en este hallazgo excepcional de autoinmunidad múltiple, analizamos algunos mecanismos, como los relacionados con el manejo estereoquímico de varios antígenos por una sola molécula del MHC a través de diferentes residuos o, bien, por una protección defectuosa de un dominio no canónico de CLIP de la cadena invariante, lo que podría favorecer la interacción de la molécula clase II con varios autoantígenos, otra posibilidad podría deberse al cambio de un residuo (glicina) en la propia molécula del MHC.

En conclusión, la autoinmunidad múltiple tiene mecanismos moleculares complejos, a pesar de que su diagnóstico en la práctica clínica cotidiana es sencillo.

Congreso de la Sociedad Mexicana de Tricología, A.C.

- Dentro de las actividades de dermaJAL 2022, se realizará el tercer congreso de la Sociedad Mexicana de Tricología con 4 invitados internacionales y 17 nacionales
- Habrá actividades académicas y comerciales con la industria farmacéutica
- Concursos interactivos y talleres
- Los socios de la Sociedad Mexicana de Tricología (SMDT) tienen acceso directo al Congreso
- Habrá precio especial para miembros del Colegio dermaJAL y residentes
- Los dermatólogos egresados interesados están invitados a formar parte de la Sociedad Mexicana de Tricología
- El programa académico e inscripciones se anuncian en tricologia.org.mx. Informes: sociedaddetricologia@gmail.com