



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Papel del Sistema Inmunitario en la Epidermólisis Ampollar Adquirida

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2017

Autor: Laura González Santos

Módulo: Biología, Fisiología y Clínica

Tutor: Dr. Esther Caparrós Cayuela

Índice

Resumen.....	3
Introducción	4
Epidermólisis Ampollosa: Antecedentes.....	6
Características de la enfermedad	7
Presentaciones Clínicas	9
Pruebas Diagnósticas.....	10
Enfermedades asociadas a la EAA.....	13
Tratamiento	13
Materiales y Métodos.....	16
Resultados y Discusión	18
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24

Resumen

Las enfermedades de la piel afectan a un porcentaje muy elevado de personas y tienen un componente social importante porque suelen provocar cierto rechazo a causa del aspecto de las lesiones. Este trabajo centra su estudio en la epidermólisis ampollar adquirida, a través del análisis de artículos científicos obtenidos de bases de datos médicas. Concretamente el objetivo es explicar el papel que desempeña el sistema inmunitario en esta patología.

Se trata de una enfermedad rara que puede aparecer a cualquier edad, tampoco muestra predilección por sexo, etnia ni región geográfica. El colágeno tipo VII, el componente principal de las fibrillas de anclaje, es el antígeno diana de este trastorno autoinmune. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos IgG que provocan lesiones ampollosas, debido a la separación de la unión dermoepidérmica. Presenta cinco formas de presentaciones clínicas, por lo que su pronóstico es variable lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento. La principal dificultad para combatir esta enfermedad es la escasez de evidencia en la calidad de los diversos tratamientos.

Introducción

La piel es un órgano complejo que protege al ser humano de su ambiente y, al mismo tiempo, permite la interacción del organismo con el ambiente circundante. Es mucho más que un escudo estático e impenetrable contra las agresiones externas. Se considera que es una estructura dinámica y compleja integrada por células, tejidos y elementos de la matriz extracelular que median una variedad de funciones: la piel constituye una barrera física de permeabilidad, protección contra los agentes infecciosos, termorregulación, responsable de la percepción sensorial, protección contra la luz ultravioleta, reparación de las heridas y regeneración y apariencia física externa. Estas diferentes funciones están mediadas por una o varias de sus tres principales regiones – la epidermis, la dermis y la hipodermis.

Mientras que la epidermis y su capa más exterior, el estrato córneo, constituyen una gran parte de la barrera física que proporciona la piel, la integridad estructural de la piel como un todo está constituida principalmente por la dermis y la hipodermis. La actividad antimicrobiana es llevada a cabo por el sistema inmunitario innato y las células dendríticas presentadoras de antígenos de la epidermis, las células inmunitarias circulantes que migran desde la dermis y las células presentadoras de antígenos de la dermis¹.

El sistema inmunitario proporciona la segunda y tercera líneas de defensa contra patógenos invasores; la primera es la barrera epitelial, es decir, la piel y las mucosas, que forma un revestimiento completo y recubre las superficies del cuerpo. Una vez que esta barrera física se altera, o incluso cuando algunas sustancias extrañas son capaces de penetrar la barrera intacta, pero aún no lo llevan a cabo, pueden activarse la segunda y la tercera líneas de defensa; éstas son los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.

El sistema inmunitario innato es inespecífico y está compuesto por 1) sistema del complemento; 2) grupos de células llamadas macrófagos y neutrófilos, sistema de macromoléculas de origen sanguíneo conocido como que fagocitan invasores; 3) células asesinas naturales (células NK), que destruyen células tumorales e infectadas con virus, bacterias y parásitos².

El sistema inmunitario adaptativo muestra cuatro propiedades distintas: especificidad, diversidad, memoria y reconocimiento propio y no propio, es decir, la capacidad para distinguir entre estructuras que pertenecen al organismo y las que son extrañas. Los linfocitos T, los linfocitos B y las células presentadoras de antígenos (APC) inician y participan en la respuesta inmunitaria adaptativa. Estas células se comunican unas con otras mediante moléculas de señalamiento denominadas citocinas, que se liberan en respuesta a encuentros con sustancias extrañas llamadas antígenos.

El reconocimiento por el sistema inmunitario de una sustancia como extraña estimula una secuencia compleja de reacciones que dan por resultado la producción de inmunoglobulinas, o anticuerpos, que se unen al antígeno, o bien la inducción de un grupo de células especializadas en destruir la sustancia extraña o la célula propia alterada².

Las enfermedades autoinmunitarias varían ampliamente en lo que respecta a los tejidos que atacan y a los síntomas que causan. Algunas se concentran en un órgano o tipo de célula particular, otras actúan de forma sistémica. En la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias la incidencia difiere entre las mujeres y los hombres; las mujeres están afectadas con más frecuencia. Una característica que define a estas enfermedades es la presencia de anticuerpos y linfocitos T específicos contra los antígenos expresados por el tejido diana. Estos antígenos se llaman autoantígenos y constituyen un subgrupo de los antígenos propios; los efectores de la inmunidad adaptativa que los reconocen se denominan autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos. Los mecanismos de reconocimiento del antígeno y de la función efectora en la autoinmunidad son los mismos que los que se usan en la respuesta a los patógenos y a los antígenos del ambiente³.

Hay autoanticuerpos a los que se califica como naturales, porque aparecen de una manera espontánea, sin relación directa con ningún acontecimiento inmunizante. Los autoanticuerpos naturales son predominantemente del isotipo IgM (baja afinidad), presentan una reacción

cruzada con los antígenos bacterianos comunes, por lo que se les ha implicado en la protección natural frente a las infecciones bacterianas, También se han considerado como agentes transportadores, responsables de la eliminación de productos de desecho del organismo. En cualquier caso, se cree que los autoanticuerpos naturales son inofensivos, es decir, no provocan reacciones capaces de lesionar los tejidos.

Los autoanticuerpos IgG (alta afinidad) reflejan un proceso patogénico, están implicados en la producción de una enfermedad autoinmune. Para ser considerados patogénicos, los autoanticuerpos han de cumplir:

- Los niveles de autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad deben, en general, correlacionarse.
- La eliminación del autoanticuerpo debe mejorar la enfermedad.
- En el tejido dañado, los autoanticuerpos deben ser detectados, junto a un posible antígeno.
- En sistemas experimentales, los autoanticuerpos deben ser capaces de causar las lesiones que se les atribuye producir *in vivo*.
- También deben producirse unas lesiones análogas si se produce una adecuada inmunización que origine unos anticuerpos similares^{4, 5, 6}.

Epidermólisis ampullosa: Antecedentes

La epidermólisis ampullosa engloba un heterogéneo grupo de trastornos ampullosos congénitos producidos por mutaciones en los genes que codifican los componentes de la unión dermoepidérmica. La unión dermoepidérmica (UDE) es una zona de la membrana basal cuya función principal es adherir la epidermis con la dermis y viceversa, para proporcionarles resistencia contra las fuerzas externas. La UDE puede subdividirse en el complejo hemidesmosoma-filamento de anclaje, la membrana basal propiamente dicha y las fibrillas de anclaje^{2, 7}.

Los primeros casos de una enfermedad ampullosa adquirida con características clínicas parecidas a las de la epidermólisis ampullosa distrófica hereditaria fueron descritos por Elliot en 1895⁷. A principios de la década de

1970, antes de la era de la inmunopatología cutánea, Roenigk y cols. propusieron los criterios clínicos iniciales para la EAA⁷. Pocos años después, los estudios de microscopia de inmunofluorescencia descubrieron que los pacientes con EAA tienen anticuerpos anti-ZMB (membrana basal epitelial), como los pacientes que sufren penfigoide ampolloso (PA).

A principios de la década de 1980, los estudios de microscopia inmunoelectrónica separaron la EAA del PA, al demostrar que los depósitos de IgG en la EAA se localizaban en la región de la sublámina densa. En la década de 1990, con el empleo de técnicas inmunopatológicas sofisticadas, se observó que los autoanticuerpos de EAA se unen al colágeno de tipo VII, el componente principal de las fibrillas de anclaje⁷.

Características de la enfermedad

La epidermólisis ampollar adquirida (EAA) es una dermatosis ampollar subepidérmica de origen autoinmune, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos IgG contra la región amino-terminal de los dominios no colagenosos del colágeno VII, el principal componente de las fibrillas de anclaje situadas en la unión dermoepidérmica, bajo la lámina densa⁸. La EAA no muestra predilección por sexo, etnia ni región geográfica. Sin embargo, se ha documentado que predomina más en individuos de raza negra y en coreanos². Esta es una enfermedad rara que presenta un índice estimado de 0,19-0,26 nuevos casos/millón habitantes/año⁹.

Los pacientes poseen autoanticuerpos de las subclases IgG1 e IgG4 dirigidos contra el colágeno de tipo VII del interior de las fibrillas de anclaje, localizadas en la unión dermoepidérmica. Provocando una escasez de fibrillas de anclaje normales en la zona de la membrana basal que separa la epidermis de la dermis y una escasa adhesión dermoepidérmica^{2, 9}.

El colágeno VII tiene una masa molecular de 290 kDa, está compuesto por tres cadenas alfa idénticas. Cada una de las cuales está formada por un gran extremo amino no colágeno globular, denominado NC-1 (dominio 1 no colágeno). En el extremo carboxilo de las cadenas alfa, hay un segundo dominio no colágeno globular conocido como NC-2 (dominio 2 no colágeno)⁹.

Los autoanticuerpos de los pacientes con EAA se unen a numerosos epítomos antigénicos, predominantemente situados dentro del dominio NC-1 del colágeno VII. Sin embargo, ha habido evidencias recientes que indican la presencia de otros dominios que son blancos potenciales para dichos autoanticuerpos. Como los epítomos antigénicos menores encontrados en el dominio NC-2. Hasta el momento, no está claro si este amplio reconocimiento de epítomos es de relevancia patogénica o se debe a la extensión de epítomos no patogénicos. Estos datos sugieren que la Epidermólisis Ampollar Adquirida puede presentar un espectro más amplio y heterogéneo de reactividades de autoanticuerpos de lo que se suponía anteriormente, un hecho que debe tenerse en cuenta al diseñar pruebas para esta enfermedad¹⁰.

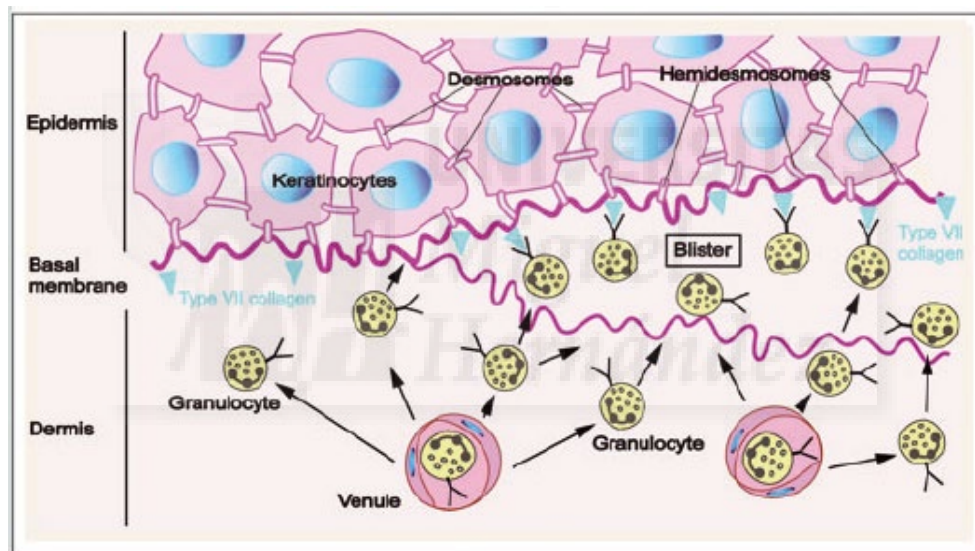


Figura 1: Formación de ampollas en el interior de la membrana basal. Extraído del artículo “Autoimmunity against type VII collagen in inflammatory bowel disease. Gheorghe Hundorfean, Markus F. Neurath, Cassian Sitaru, 2009”⁹

Presentaciones Clínicas

Si bien todavía se define el espectro clínico de la EAA, hay por lo menos cinco presentaciones clínicas:

- Presentación clásica → Corresponde a una enfermedad ampollar no inflamatoria, que cura con cicatrización y formación de quistes miliares. Por lo tanto, la forma clásica de EAA es una enfermedad mecanoampollar caracterizada por fragilidad de la piel. Estos pacientes presentan erosiones, ampollas tensas localizadas en piel no inflamada y cicatrices en regiones propensas a traumatismos, como dorso de las manos, nudillos, codos, rodillas y dedos de los pies.
- Presentación similar al penfigoide ampollar → Consiste en una erupción vesiculoampollar inflamatoria, que abarca el tronco y los pliegues cutáneos, además de las extremidades. Las lesiones ampollares son tensas y están rodeadas de piel inflamada o, incluso con urticaria. Se pueden observar grandes zonas de piel inflamada sin ninguna ampolla y sólo eritema o placas de urticaria. Estos pacientes no muestran signos de fragilidad cutánea, cicatrización ni formación de quistes miliares.
- Presentación similar al penfigoide cicatricial → Hay afectación importante de las mucosas que incluyen erosiones y cicatrices en la boca, parte superior del esófago, las conjuntivas, el ano y la vagina. En el pasado se confundía con penfigoide cicatricial, ahora se sabe que son enfermedades distintas debido a los hallazgos inmunológicos.
- Presentación similar al penfigoide de Brunsting-Perry → Es una erupción vesiculoampollar crónica, localizada en la cabeza y el cuello. Se caracteriza por cicatrices residuales, ampollas subepidérmicas y depósitos de IgG en la membrana basal de la unión dermo-epidérmica. Los pacientes presentan autoanticuerpos IgG dirigidos contra las fibrillas de anclaje por debajo de la lámina densa.
- Presentación similar a dermatosis ampollar por inmunoglobulina A → Se manifiesta por una erupción ampollar subepidérmica, infiltrado de

neutrófilos y depósitos lineales de IgA en la zona de la membrana basal detectados por IFD (prueba de inmunofluorescencia directa).

El diagnóstico de EAA se realiza en base a aspectos clínicos, histopatológicos, biopatológicos y genéticos. Pero es a menudo difícil debido a la variedad de presentaciones clínicas que frecuentemente se solapan con otras enfermedades ampollosas de la piel, lo que hace que el diagnóstico de sospecha sea muy difícil en las fases iniciales, y sólo sea posible observando la evolución del paciente. Sin embargo, hay varias pruebas de laboratorio que ayudan en el diagnóstico de EAA^{2, 11}.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la EAA generalmente se hace por inmunofluorescencia directa (IFD), inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando 1M de NaCl o inmunoensayo enzimático (ELISA).

La inmunofluorescencia o técnica de anticuerpos fluorescentes es un procedimiento especializado que consiste en una reacción antígeno-anticuerpo hecha visible por la incorporación de un colorante fluorescente al anticuerpo, y una vez hecha la reacción, se expone a la luz ultravioleta emitida por el microscopio para ser evidenciado por el fenómeno de fluorescencia. Lo interesante de esta reacción es que hay especificidad del anticuerpo para el antígeno¹².

- Inmunofluorescencia directa (IFD) → Es útil para hallar antígenos directamente en la muestra, para lo cual emplea anticuerpos de gran especificidad contra el determinante antigénico que se va a estudiar, marcados con la sustancia fluorescente. Otra aplicación que tiene es la determinación de linfocitos y sus subpoblaciones que, en la mayoría de los casos, utiliza anticuerpos monoclonales marcados¹².
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI) → La técnica consiste en la identificación de los anticuerpos que reconocen estructuras antigénicas celulares nativas. La interacción se evidencia por medio de un

anticuerpo antiinmunoglobulina humana, producido en cepas de ratón, dirigido contra las fracciones constantes (Fc) de las inmunoglobulinas IgG, IgA y/o IgM. Este anticuerpo anti-Ig humano está conjugado a un fluorocromo, pudiéndose observar en el microscopio de epifluorescencia. Por lo tanto, a través de esta prueba se identifica la reactividad de los autoanticuerpos presentes en las muestras de pacientes con enfermedades autoinmunes como es el caso de la EAA¹³.

El inmunoensayo enzimático (ELISA) es uno de los métodos empleados para la detección de antígenos o anticuerpos. Se fundamenta básicamente en dos principios: 1) En el hecho de que moléculas, como las que constituyen los antígenos y los anticuerpos, puedan ser adsorbidas a una fase sólida, sin perder su reactividad inmunológica, y 2) que tanto antígenos como anticuerpos pueden ligarse a una enzima, formando un conjugado con actividad inmunológica y enzimática simultánea. Si bien existen diferentes tipos de ELISA, el más utilizado en el laboratorio para el diagnóstico de autoinmunidad es el ELISA indirecto. Dicha prueba se centra en el reconocimiento de los anticuerpos específicos presentes en las muestras de los pacientes, mediante un anticuerpo dirigido contra la región Fc humana de cualquier isotipo (IgG, IgA o IgM) e inclusive de cualquier subclase (IgG1, IgG2,...). La técnica puede ser cualitativa si sólo se requiere conocer si existen o no anticuerpos con reactividad por determinado antígeno, o cuantitativa si se requiere conocer la cantidad de anticuerpos presentes en las muestras^{12, 13}.

En varios casos clínicos el examen histológico de la piel de pacientes con EAA muestra ampollas subepidérmicas, con una separación clara entre la dermis y la epidermis. Además de observarse una infiltración de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos.

La IFD, realizada en un sitio perilesional, demostró la deposición lineal de IgG y C3 en la zona de la membrana basal. Ocasionalmente también se muestran depósitos de IgA e IgM a lo largo de la membrana basal. Sin

embargo, a partir de los resultados obtenidos en esta prueba no se puede distinguir la EAA del penfigoide ampolloso.

Por otro lado, la realización del IFI 1M NaCl mostró diferencias entre estas dos enfermedades ampollasas. En la EAA los depósitos de autoanticuerpos IgG están presentes en el lado dérmico de la ampolla, mientras que en el penfigoide ampolloso la fluorescencia se observa en el lado epidérmico de la ampolla. Esta prueba únicamente será útil si la IFI es positiva.

El ELISA detecto anticuerpos anti-IgG para el colágeno tipo VII en el suero de pacientes. Es una técnica altamente sensible y específica.

La microscopía inmunoelectrónica es un examen directo realizado en la piel de los pacientes con EAA en el que se muestra la presencia de depósitos inmunes en la zona de las fibrillas de anclaje, justo debajo de la lámina densa. Esta localización es distintiva del resto de enfermedades autoinmunes ampollasas como el penfigoide cicatricial, dado que los depósitos se encuentran en la lámina lúcida^{14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 26}.

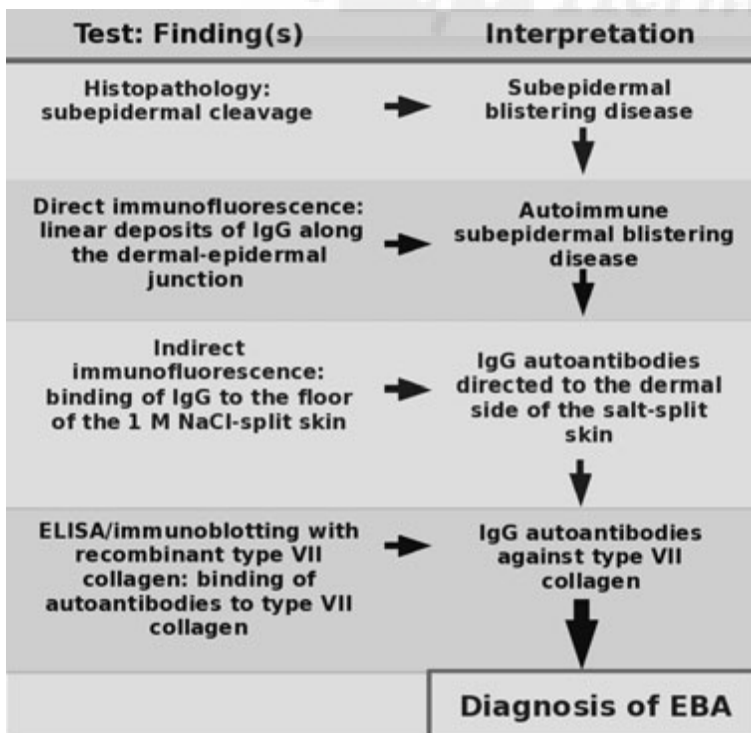


Figura 2: Algoritmo de diagnóstico. Extraído del artículo “Autoimmunity against type VII collagen in inflammatory bowel disease. Gheorghe Hundorfean, Markus F. Neurath, Cassian Sitaru, 2009”⁹

Enfermedades asociadas a la EAA

Innumerables pruebas ponen de manifiesto la asociación existente entre la EAA y las enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Más específicamente, se ha descrito que las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) están presentes en aproximadamente el 30% de los pacientes con EAA, siendo la colitis ulcerosa el trastorno que más frecuentemente se asocia a dicha enfermedad.

Se ha obtenido una evidencia adicional de un vínculo patogénico entre la EII y la EAA en modelos de ratón, tanto en la EAA inducida por transferencia de anticuerpos como en la EAA inducida por inmunización. Además de la formación de ampollas cutáneas, aparecieron ampollas en el esófago, estómago, intestino delgado y colon. Esta lesión del tejido gastrointestinal inducida por anti-colágeno VII es de relevancia funcional, ya que se observó un peso corporal reducido en ratones enfermos. Se puede especular que la unión del colágeno tipo VII al intestino, induce que los autoanticuerpos provoquen inflamación local y consecuentemente se produzca una mal absorción de los nutrientes. El análisis de los informes muestra que en la mayoría de los casos, la aparición de los síntomas gastrointestinales precede o se produce simultáneamente con la EAA.

Es razonable suponer que las manifestaciones cutáneas características de la EAA en las EII son causadas por autoanticuerpos contra el colágeno tipo VII^{9, 14}.

Tratamiento

La sintomatología y complicaciones de la EAA vienen determinadas por los mecanismos de reparación de las ampollas y por la localización de las mismas tanto anatómica como histológicamente. La sobreinfección bacteriana es la principal complicación de todas las formas clínicas, con repercusiones no sólo estéticas, sino incluso del pronóstico vital por el riesgo de septicemia. Las lesiones provocadas por la enfermedad causan un severo daño físico, emocional y financiero al paciente. Como medidas higiénico-dietéticas se incluye evitar roces que causan las heridas, tratar las ampollas, vendar con

apósitos especiales las lesiones y curarlas diariamente para evitar infecciones²⁴.

Debido a la baja prevalencia, no se han realizado ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento de la EAA. Se requiere un enfoque multidisciplinar e individualizado, cuyo objetivo final sea ayudar a los pacientes afectados a vivir de la forma más completa y plena. Además el fenotipo clínico y la gravedad de la enfermedad tienen que ser tomadas en cuenta al seleccionar el tratamiento para los pacientes¹⁴.

El aumento de la comprensión de la patogénesis de las enfermedades ha identificado varias dianas terapéuticas potenciales. Sin embargo, el tratamiento de la EAA es un reto ya que los diferentes fármacos utilizados por lo general no producen una remisión clínica prolongada y pueden tener efectos secundarios peligrosos^{9, 25}.

Los tratamientos utilizados actualmente para EAA son:

- Corticosteroides → La mayoría de los pacientes con EAA son tratados con corticosteroides sistémicos, como por ejemplo metilprednisolona. Se utilizan dosis altas de corticosteroides, por lo que generalmente se combinan con otros agentes inmunosupresores para reducir la dosis de tratamiento. Debido a sus elevados efectos adversos asociados al uso a largo plazo, deben tenerse en cuenta otros fármacos antes de ser prescritos. Los corticosteroides se utilizan como terapia convencional dado que conducen a una mejoría de la EAA, por lo que se consideran eficaces^{11, 14, 22, 25}.
- Metotrexato y azatioprina → Ambos compuestos son inmunosupresores adyuvantes que se utilizan como agentes ahorradores de corticosteroides, pero no hay datos disponibles que documenten esta eficacia. Además, tampoco hay informes sobre un solo uso de estos compuestos en los pacientes con EAA. El metotrexato y la azatioprina deben usarse sólo en el tratamiento de los casos refractarios^{14, 25}.
- Ciclosporina → En todos los pacientes en los que se ha utilizado la ciclosporina, se ha observado una mejoría. En algunos pacientes fue usada como monoterapia, dando lugar a la remisión de la EAA. Por lo

tanto, la ciclosporina es un tratamiento probablemente eficaz contra dicha enfermedad^{14, 25}.

- Colchicina → La mayoría de los informes clínicos indican sus efectos beneficiosos. Muchos expertos recomiendan la colchicina como tratamiento de primera línea en los casos de EAA inflamatoria, debido a su baja incidencia en efectos adversos graves^{11, 14}.
- Dapsona → Varios informes indican el uso de la dapsona (sulfona) en el tratamiento de la EAA. Pero se necesitan reunir más datos antes de sacar conclusiones definitivas sobre su eficacia^{14, 25}.
- Ciclofosfamida → El uso de la ciclofosfamida como tratamiento de la EAA es raro. Por lo que no se ha elaborado ninguna interpretación sobre su eficacia^{14, 25}.
- Inmunoglobulina intravenosa → Las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) son compuestos terapéuticos preparados a partir de IgG, aisladas a partir de suero humano. Además de su uso como terapia de reemplazo estándar en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias, el tratamiento con altas dosis de IVIG se ha establecido como una terapia eficaz y segura para las enfermedades inflamatorias autoinmunes (por ejemplo, *miastenia gravis*). También se ha demostrado que la terapia con IVIG es eficaz y bien tolerada en pacientes con enfermedades autoinmunes de la piel como el caso de la EAA. La IVIG reduce la gravedad clínica e histológica de la enfermedad. La inmunoglobulina actúa modulando la respuesta autoinmune, reduciendo el número de autoanticuerpos y neutralizándolos. Además incrementa la calidad de vida de los pacientes al mejorar la fragilidad cutánea, contribuir en los procesos de cicatrización y disminuir las lesiones^{14, 22, 25}.
- Plasmaféresis e inmunoadsorción → Son limitadas las experiencias descritas con estas modalidades de tratamiento. Los datos actualmente disponibles no permiten llegar a una conclusión sobre la eficacia de estos métodos, aunque se ha observado que su uso mejoró la condición clínica de los pacientes¹⁴.

- Fotoquimioterapia extracorpórea → Este método parece prometedor para el tratamiento de pacientes refractarios de la EAA, pero todavía no existen datos suficientes para probar su efectividad¹⁴.

Materiales y Métodos

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre el diagnóstico, tratamiento y patogénesis de la epidermólisis ampollar adquirida. Esta información ha sido obtenida de la base de datos Medline, a través del buscador PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), siendo la principal base de datos que recoge la bibliografía publicada en el campo de la biomedicina. Se ha de señalar de igual manera la escasez informativa que hay al respecto del tema en cuestión y de la presencia de ruido en las búsquedas, es decir, la presencia de artículos o informaciones erróneas o de un interés nulo para nuestro objetivo.

Los criterios de inclusión que se han utilizado para realizar la búsqueda han sido:

- Se aceptan revisiones sistemáticas o meta-análisis recientes para orientar la búsqueda de aquellos tratamientos más recientes de la EAA.
- Artículos originales basados en ensayos clínicos realizados en pacientes con EAA.
- Artículos publicados en los últimos 10 años.

Y los criterios de exclusión:

- Artículos que no estuviesen escritos en lengua inglesa o española
- Artículos de los que no se tuviera acceso al PDF completo

A continuación, se mencionan las palabras clave utilizadas en cada apartado, unidas por los operadores booleanos “AND” u “OR”, utilizados como conectores de dos o más palabras clave para realizar la búsqueda de forma

más selectiva. Las palabras clave que se han utilizado son descriptores que se obtienen de la base de datos “Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS” (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>). De esta manera, se obtiene el descriptor en español y también su equivalencia en inglés, llamados *Medical Subject Heading* (MeSH).

- Antecedentes:
 - “Background” AND “Epidermolysis Bullosa Acquisita”
- Diagnóstico:
 - “Diagnosis” AND “Epidermolysis Bullosa Acquisita”
- Tratamiento farmacológico:
 - “Drug Therapy” AND “Epidermolysis Bullosa Acquisita”
- Sistema inmunitario:
 - “Immune System” AND “Epidermolysis Bullosa Acquisita”

Resultados y Discusión

La relevancia patogénica de los autoanticuerpos contra el colágeno VII se ha demostrado de manera concluyente *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. A pesar de ello, la fase de la respuesta inmunitaria específica de la EAA, en particular los mecanismos patogénicos de la producción de autoanticuerpos, apenas se han caracterizado. La patogenicidad no puede limitarse únicamente a la piel, ya que se han descrito casos de lesiones de mucosas en pacientes con esta enfermedad^{8, 14, 18}.

Las ideas sobre la pérdida de tolerancia y la producción de autoanticuerpos no pueden proporcionarse mediante modelos de transferencia de autoanticuerpos. Este último se puede investigar en detalle mediante la transferencia de linfocitos a ratones inmunodeficientes. En estos modelos, los linfocitos transferidos derivan de ratones que carecen de ciertos autoantígenos contra dermatosis ampollosas autoinmunes como es el caso de la EAA. A través de estos estudios se ve reflejada la variante inflamatoria humana de la enfermedad, estando asociada con haplotipos de MHC de clase II en particular con HLA-DR2. Estudios realizados en ratones que presentaban EAA inducida por inmunización se obtuvo que el 75% de los ratones que portaban el haplotipo MHC II desarrollaron lesiones clínicas, mientras que sólo el 5% de las cepas de ratones que no portaban dicho haplotipo eran propensas a desarrollar autoanticuerpos y consecuentemente presentar la enfermedad. Esto manifiesta el papel esencial del MHC II en la patogénesis de la enfermedad^{7, 10, 15, 18}.

En principio, los modelos inducidos por inmunización de dermatosis ampollosas autoinmunes permiten investigar los requerimientos celulares y moleculares que conducen a la pérdida de tolerancia y posterior producción de autoanticuerpos. Estos modelos documentaron claramente una dependencia tanto de las células B como de las células T CD4, probándose la presencia de autoanticuerpos específicos contra las células T en regiones del dominio NC-1 del colágeno VII^{8, 10}.

El dominio NC-1 alberga subdominios que comprenden un dominio para la proteína de matriz de cartílago, nueve dominios semejantes a la fibronectina III y un dominio que muestra una alta homología con el factor A de von Willebrand. Este factor es una glucoproteína multimérica que se sintetiza en las células endoteliales y megacariocitos y que se deposita por debajo de la capa de células endoteliales en los vasos. Se ha demostrado que el dominio NC-1 es el inmunodominante reconocido por los autoanticuerpos en casi todos los pacientes con EAA. Este dominio se utilizó para la inmunización de ratones^{8, 10, 18}.

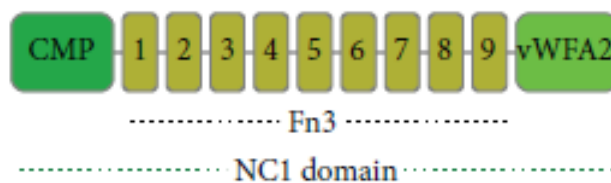


Figura 3: Representa los subdominios del dominio NC-1. Extraído del artículo “Clinical Presentation, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Epidermolysis Bullosa Acquisita. Ralf J. Ludwig, 2013”¹⁸

Se identificaron cepas de ratón que generaron autoanticuerpos frente a dicho dominio, mientras que otros desarrollaron autoanticuerpos y ampollas cutáneas. Curiosamente, la enfermedad EAA se indujo independientemente de las respuestas inmunes desarrolladas a cualquier otra proteína que el propio autoantígeno. Demostrando que los autoanticuerpos dirigidos al dominio NC-1 son capaces de inducir EAA, dado que el colágeno VII alberga múltiples epítomos patógenos relevantes que conducen a la pérdida de tolerancia^{10, 15}.

Para revelar directamente la patogénesis de las células T en la respuesta autoinmune y en la formación de las ampollas en la piel de la EAA experimental, se inmunizaron ratones SJL^{nu/nu} (sin pelo) con el colágeno tipo VII. Lo que indicó que se requerían células T para la inducción de la respuesta autoinmune y/o para el mantenimiento de la producción de autoanticuerpos^{8, 10, 14}.

Para determinar si las células T CD4 y/o CD8 son necesarias para el desarrollo de una respuesta inmune al dominio NC-1 homólogo al factor von Willebrand, se realizaron experimentos separados. Las células T CD4+ reconocen antígenos asociados con moléculas MHC de clase II, mientras que las células T CD8+ identifican antígenos asociados con moléculas MHC de clase I. De acuerdo a otros modelos de enfermedades autoinmunes, la falta del subconjunto de células T CD4 retraso tanto la producción de autoanticuerpos como el inicio de la enfermedad clínica. Como resultado de los experimentos realizados con el subconjunto de células T CD8, se documentó que no son necesarias para la producción de autoanticuerpos en la enfermedad de la EAA^{7, 10, 14, 18}.

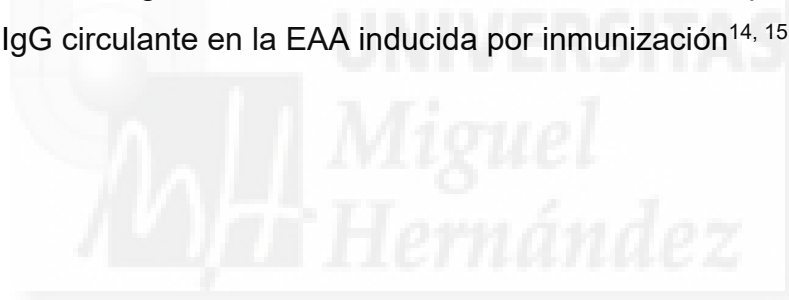
La presentación del antígeno es un fenómeno crucial para la generación de una respuesta inmunitaria adquirida. Hay varias células que pueden presentar antígenos, dependiendo de cómo y dónde se produzca el primer contacto del antígeno con las células del sistema inmunitario. Se investigó que células presentadoras de antígenos (APC) inducían los antígenos específicos para las células T CD4. En el modelo de EAA promovido por inmunización se obtuvo que para que las células T CD4 reconocieran su antígeno específico dependían completamente de la actuación de las células B. Los resultados indican que las células B son cruciales para la pérdida de tolerancia en el modelo experimental de la enfermedad. Además la supresión de células dendríticas y macrófagos provocó una disminución de células T CD4, por lo que su presencia es necesaria para el desarrollo de una respuesta específica. En general, esto indica que se requieren señales de varias APC para conducir a la formación de células T CD4 reactivas al dominio NC-1 del colágeno VII^{7, 10}.

Tras la comparación de la respuesta de autoanticuerpos en ratones sensibles y resistentes a la EAA se demostró la asociación de la enfermedad clínica con la fijación del complemento gracias a la generación de autoanticuerpos anti-colágeno VII. Principalmente la activación del complemento debe a la IgG2. En varios modelos *in vitro* e *in vivo* se ha supuesto que la producción de autoanticuerpos fijadores del complemento

(IgG2) está relacionada con la expresión de citocinas secretadas por células Th1 como es el caso del IFN- γ . El perfil de citocinas del tipo Th1 se asocia con la formación de ampollas en la piel. Por el contrario, y siguiendo esta hipótesis, la resistencia a la inducción de la EAA debe estar relacionada con una respuesta de células Th2, en la que se generan predominantemente autoanticuerpos no patógenos de IgG1 y se secretan citocinas como IL-4. Esto estaría en línea con el aumento significativo observado de IFN- γ , pero no de IL-4, producido por linfocitos de ratones con EAA inducida por inmunización tras la reestimulación *in vitro* con el autoantígeno^{7, 14, 15, 18}.

En general, la lesión tisular inducida por autoanticuerpos en EAA experimental se trata probablemente de un proceso escalonado, que refleja la variante inflamatoria de la enfermedad humana y no representa el espectro clínico completo de la enfermedad. Una vez que los autoanticuerpos son liberados a la circulación su semivida está controlada por el receptor neonatal Fc (FcRn). Este receptor es una clase de MHC-I que, entre otras funciones, protege el IgG del catabolismo. En línea, el bloqueo del FcRn conduce a una mejora de la inducción de la enfermedad. La lesión del tejido se inicia por la deposición de autoanticuerpos en la unión dermoepidérmica. Posteriormente, se puede generar un medio proinflamatorio en la piel, incluyendo la activación del complemento cuyo componente principal es el C3. La falta de activación del complemento puede ser compensada por otros mecanismos, como la activación de los mastocitos. El medio proinflamatorio promueve el reclutamiento de neutrófilos, cuya activación es necesaria para el desarrollo de la enfermedad en ratones SJL susceptibles a la EAA experimental. Las especies de oxígeno reactivo y las enzimas proteolíticas liberadas por los neutrófilos conducen a la formación de ampollas subepidérmicas. El GM-CSF es un factor que estimula la producción de citocinas proinflamatorias en granulocitos y macrófagos. La IL-6 es una citocina segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. La relevancia de IL-6 en contribuir a la patogénesis de la enfermedad inflamatoria se ve apoyada por el efecto que produce la inhibición de esta glucoproteína, Se impide el

desarrollo de la enfermedad inflamatoria *in vivo*, destacándose así su papel proinflamatorio en la lesión de tejidos. El GM-CSF participa en el reclutamiento, migración y activación de neutrófilos en los sitios de inflamación. Experimentos realizados en ratones proporcionaron una fuerte evidencia de las funciones proinflamatorias llevadas a cabo por GM-CSF en la EAA. Tanto el bloqueo genético como farmacológico del GM-CSF condujo a una disminución significativa de la gravedad de la progresión clínica cuando la enfermedad ya estaba establecida. Por lo tanto GM-CSF y neutrófilos desempeñan un importante papel en la formación de autoanticuerpos en EAA experimental. La fijación del complemento y la infiltración de los neutrófilos se ha demostrado que están precedidas por la asociación de los anticuerpos IgG2 en la unión dermoepidérmica. Estas observaciones sugieren que el análisis de la asociación de IgG con la unión dermoepidérmica puede ser un enfoque más sensible para investigar la cinética de la enfermedad, en comparación con el análisis de IgG circulante en la EAA inducida por inmunización^{14, 15, 16, 18}.



Conclusiones

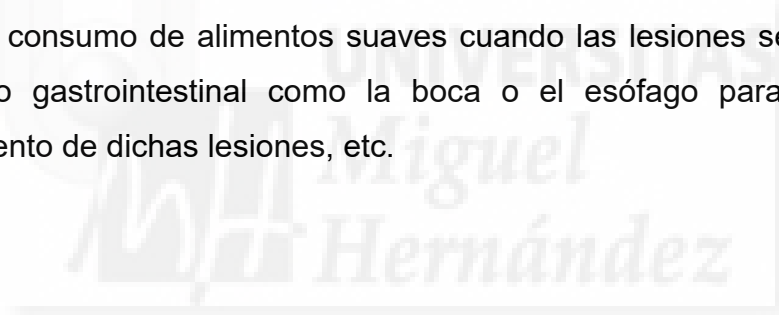
En la actualidad la Epidermólisis Ampollar Adquirida continúa siendo una gran desconocida. Es común confundirla con otras enfermedades similares como es el caso del penfigoide ampolloso. Para ello deben de desarrollarse pruebas diagnósticas más específicas para el reconocimiento de la enfermedad en cuestión. La identificación de los epítomos antigénicos totales mejoraría la detección de la EAA, además de ampliar el campo de las dianas terapéuticas y afianzar la mejoría de las lesiones de los pacientes. Para ello deben de realizarse nuevos ensayos experimentales que proporcionen un reconocimiento arduo de los dominios del colágeno VII que son los blancos potenciales de los autoanticuerpos.

En relación al tratamiento de la EAA se requiere un enfoque multidisciplinar e individualizado debido a la gravedad de la enfermedad. Actualmente hay una gran diversidad de fármacos y terapias para la patogénesis de la enfermedad, sin embargo a pesar de ello los fármacos utilizados no producen una remisión prolongada y además causan innumerables efectos adversos. En un futuro para mejorar la calidad de vida de los pacientes se deben realizar ensayos clínicos de nuevos tratamientos. Además hay una serie de tratamientos que se prescriben para tratar la enfermedad y no se conocen datos suficientes que puedan corroborar su efectividad.

El sistema inmunitario desempeña un papel crucial en el desarrollo de esta enfermedad, pero no se ha logrado describir la totalidad de mecanismos patogénicos de la producción de autoanticuerpos. Anteriormente en los primeros estudios de la EAA se planteaba como una enfermedad que únicamente afectaba a la piel, pero con el avance de las pruebas diagnósticas se ha podido concluir que también afecta a las mucosas. El análisis exhaustivo de los diversos artículos médicos incluidos en la bibliografía me ha permitido observar que se ha conseguido evidenciar casi en su totalidad varios complejos y células inmunitarias presentes en la patogenicidad de la enfermedad pero

cuyo papel no se conoce aún como por ejemplo la cascada de activación del complemento.

La EAA es un padecimiento raro de origen autoinmune caracterizado por fragilidad de la piel, debido a la presencia de autoanticuerpos que reaccionan contra el colágeno VII provocando la separación de la unión dermoepidérmica. Las lesiones provocadas en la piel de los pacientes pueden producir una incapacidad para desempeñar sus empleos debido a la restricción de la movilidad a raíz de la cicatrización, marcar sus vidas sociales y/o causarles enfermedades concomitantes debido a la infección de las heridas. En la clínica se debería de aconsejar llevar a cabo medidas higiénico-dietéticas como vendar las áreas lesionadas por formación de ampollas, aplicar ungüentos antibióticos, sugerir la ayuda de un fisioterapeuta para mantener el rango completo de movimiento en las articulaciones y minimizar las contracturas, proponer el consumo de alimentos suaves cuando las lesiones se encuentren en el tracto gastrointestinal como la boca o el esófago para prevenir el empeoramiento de dichas lesiones, etc.



Bibliografía

1. Leslie P. Gartner, James L. Hiatt. *Texto Atlas de Histología*. Segunda edición. Editorial Mc Graw Hill; 2002
2. Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller, Leffell. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Séptima edición. Editorial Médica Panamericana; 2009
3. Peter Parham. *Inmunología*. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana, 2006
4. Faustina Rubio Campal; Benjamín García Espinosa; Remedios Romero Burguillos. *Técnicas de Inmunodiagnóstico*. Ediciones Paraninfo, 2016
5. Frederic W. Alt, Tasuku Honjo, Andreas Radbruch, Michael Reth. *Molecular Biology of B Cells*. Segunda edición. Editorial Elsevier, 2015
6. Keith Elkon and Paolo Casali. *Nature and functions of autoantibodies*. Nat. Clin. Pract. Rheumatol, 2008
7. Jean L. Bologna, Joseph L. Jorizzo, Ronald P. Rapini. *Dermatología*. Primera edición. Editorial Elsevier; 2004
8. Ana Gabriela Sitaru, Alina Sesarman, Sidonia Mihai, Mircea T. Chiriac, Detlef Zillikens, Per Hultman, Werner Solbach and Cassian Sitaru, *T Cells Are Required for the Production of Blister-Inducing Autoantibodies in Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita*. The Journal of Immunology, 2010
9. Gheorghe Hunderfean, Markus F. Neurath, Cassian Sitaru, *Autoimmunity against type VII collagen in inflammatory bowel disease*. J. Cell. Mol. Med. Vol 14, N° 10, 2009
10. Hiroaki Iwata, Katja Bieber, Benjamin Tiburzy, Navina Chrobok, Kathrin Kalies, Atsushi Shimizu, Sarah Leineweber, Akira Ishiko, Artem Vorobyev, Detlef Zillikens, Jörg Köhl, Jürgen Westermann, Karsten Seeger, Rudolf Manz and Ralf J. Ludwig, *B Cells, Dendritic Cells, and Macrophages Are Required To Induce an Autoreactive CD4 Helper T Cell Response in Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita*. The Journal of Immunology, 2013
11. Jong Hoon, Yeon Hee and Soo-Chan, *Epidermolysis Bullosa Acquisita: A Retrospective Clinical Analysis of 30 Cases*. Acta Dermato-Venereologica, 2011
12. Susana Fiorentino Gómez, María Fernanda Gutiérrez Fernández, Nelly Susana Rueda Ardila, Jairo Antonio Rodríguez Rodríguez. *La Inmunología en el Diagnóstico Clínico*. Primera edición. Centro Editorial Javeriano, 1994
13. José Manuel González de Buitrago, *Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes*. Tercera edición. Editorial Elsevier, 2010
14. Ralf J. Ludwig, *Clinical Presentation, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Epidermolysis Bullosa Acquisita*. Hindawi Publishing Corporation, 2013

15. Christoph M. Hammers, Katja Bieber, Kathrin Kalies, David Banczyk, Christoph T. Ellebrecht, Saleh M. Ibrahim, Detlef Zillikens, Ralf J. Ludwig and Jürgen Westermann, *Complement-Fixing Anti-Type VII Collagen Antibodies Are Induced in Th1-Polarized Lymph Nodes of Epidermolysis Bullosa Acquisita-Susceptible Mice*. The Journal of Immunology, 2011
16. Unni Krishna S. R. L. Samavedam, Hiroaki Iwata, Susen Müller, Franziska S. Schulze, Andreas Recke, Enno Schmidt, Detlef Zillikens and Ralf J. Ludwig, *GM-CSF Modulates Autoantibody Production and Skin Blistering in Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita*. The Journal of Immunology, 2014
17. Marcelo D' Ambrosio Fernandes, Antonio José Tebcherani, Ana Paula Galli Sanchez, Mariana Discacciati Chiminazzo, Valéria Aoki, *Epidermólise bolhosa adquirida inflamatória – Relato de caso*. 2009
18. Michael Kasperkiewicz, Christian D. Sadik, Katja Bieber, Saleh M. Ibrahim, Rudolf A. Manz, Enno Schmidt, Detlef Zillikens and Ralf J. Ludwig, *Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options*. Journal of Investigative Dermatology, volume 136, 2016
19. Mika Sato, Asako Ishitsuka, Yoshinao Shibuya, Hiroyuki Kanoh, Hiroshi Koga, Takashi Hashimoto and Mariko Seishima, *Time-course of the Change in Titre of Antibodies Against Type VII Collagen in a Patient with Epidermolysis Bullosa Acquisita*. Acta Dermato-Venereologica, 2011
20. Megan H. Noe, Mei Chen, David T. Woodley and Janet A. Fairley, *Familial epidermolysis bullosa acquisita*. Dermatology Online Journal, 2008
21. Carolina Balbi Mosqueira, Laura de Albuquerque Furlani, Augusto Frederico de Paula Xavier, Paulo Rowilson Cunha, Alda Maria Penna Galvão, *Imunoglobulina intravenosa para tratamento de epidermólise bolhosa adquirida grave refratária a terapia imunossupressora convencional*, 2010
22. Kana Kawase, Yoko Oshitani, Yoko Mizutani, En Shu, Etsuko Fujine and Mariko Seishima, *Inflammatory Epidermolysis Bullosa Acquisita Effectively Treated with Minocycline*. Acta Dermato-Venereologica, 2014
23. Julio Lopez Bastida, Renata Linertová, Pedro Serrano Aguilar, Manuel Hens Pérez, Manuel Posada de la Paz, Juan Oliva Moreno. *Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España. Investigación financiada por el IMSERSO*, 2012
24. Misa Hirose, Benjamin Tiburzy, Norito Ishii, Elena Pipi, Sabina Wende, Ellen Rentz, Falk Nimmerjahn, Detlef Zillikens, Rudolf A. Manz, Ralf J. Ludwig and Michael Kasperkiewicz. *Effects of Intravenous Immunoglobulins on Mice with Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita*. Journal of Investigative Dermatology, 2014
25. Donna A. Culton and Luis A. Diaz. *Treatment of subepidermal immunobullous diseases*. Clin. Dermatol, 2012
26. Baoqi Yang, Chong Wang, Shengli Chen, Xuechao Chen, Guizhi Zhou, Hongqing Tian, Meiling Yu, Dizhan Zhang, Zhongxiang Shi and Furen

Zhang. *Accuracy of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita*. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 2011

