

Dermatitis atópica: patogenia y diagnóstico (Parte 1)

Dra. Mar Begara (España)

Introducción

La Dermatitis atópica (DA) es la enfermedad crónica de la piel más frecuente en la infancia. Su incidencia ha aumentado entre 2 y 3 veces en los países industrializados durante las últimas tres décadas. De hecho, se estima que entre el 5 y el 30% de las consultas efectuadas en Pediatría de Atención Primaria se deben a problemas dermatológicos y que alrededor del 10-15% de los pacientes atendidos en las consultas de Dermatología es menor de 16 años, siendo la DA el diagnóstico individual más frecuente. En el 60% de los pacientes, se inicia en el primer año de vida, fundamentalmente en los primeros seis meses, en el 85% en los primeros 5 años y sólo un 10% inician la enfermedad después de los 7 años. Por otra parte la DA causa un gran impacto en la calidad de vida del paciente y de su familia.

La dermatitis atópica se puede considerar una enfermedad compleja, en la que desempeñan importantes funciones la interacción gen-gen y gen-ambiente. En la DA existe asociación familiar, encontrando en un 70-80% de los niños antecedentes familiares o personales de enfermedades atópicas. Generalmente, la asociación genética se relaciona con genes que codifican proteínas importantes de la barrera epidérmica y de la función inmunitaria^{1,2}.

En la nomenclatura de consenso recomendada por la *World Allergy Organization* (WAO), el término *atopia* está muy vinculado a la presencia de IgE específica frente a alérgenos, determinados por RAST o Inmunofluorescencia; pero hay varios fenotipos dentro de la DA. Se habla de DA extrínseca (asociada a IgE, alérgica, o DA en sentido estricto), cuando existe aumento de IgE, lo que ocurre en casi el 80% de los pacientes con DA; y de DA intrínseca (no alérgica, o no asociada a IgE), cuando no se da esta asociación, que es en el 20-30% de los casos de restantes. La IgE no es el factor fundamental en la patogenia de la DA, siendo un factor secundario a la alteración de la barrera, en algunos tipos de DA. Hoy se considera la DA una enfermedad asociada a predominio de la estimulación Th2.

En la patogenia de la dermatitis atópica intervienen tres factores fundamentales:

- 1.** Alteración de la barrera epidérmica.
- 2.** Desregulación inmunitaria.
- 3.** Alteración de la microbiota.

Alteración de la barrera epidérmica

En la DA, tanto en la piel sana como en la piel con lesiones, se encuentra alterada la permeabilidad epidérmica, existiendo un alto nivel de pérdida de agua transdérmica (TEWL), y relacionándose

el nivel de gravedad de la DA con el nivel de TEWL. La pérdida de la función de barrera de la epidermis favorece la penetración de alérgenos, irritantes, y microorganismos, desencadenando respuestas inmunitarias como la liberación de citoquinas proinflamatorias, con aumento de la sensibilización también a aeroalérgenos, que desempeñan un papel potencial en el desarrollo del asma y rinoconjuntivitis alérgicas (*Figura 1*).

La disrupción de la barrera epidérmica puede darse por múltiples razones: alteración de las proteínas epidérmicas, problemas en la diferenciación de los queratinocitos (proceso dirigido por un conjunto de genes del complejo de diferenciación epidérmica (EDC)³), alteraciones en los lípidos o de las proteasas. Por ejemplo, se ha visto que la mutación del gen *Filagrina*, que codifica para una proteína agregante de los filamentos de queratina, componente fundamental del estrato córneo, es uno de los mayores factores de riesgo genético para la aparición de la DA. Los pacientes con mutación de este gen tienen formas de inicio más precoz, más graves y persistentes, y más riesgo de sensibilizaciones, dermatitis de contacto, infecciones por virus Herpes, alergias a alimentos y asma grave. El déficit de Filagrina supone una disfunción de la barrera epidérmica, con posterior desarrollo de respuestas predominantes Th2 (y expresión de citoquinas como IL-4 e IL-13). Paralelamente, la falta de Filagrina se asocia con una disminución del manto ácido y con ello de la actividad de enzimas que procesan los lípidos, como la esfingomielinasa ácida. Por otro lado, se ha observado en las lesiones de DA una alta concentración de proteasas de serina, como las calicreínas, por desajuste entre la proteasas y sus inhibidores, como el inhibidor de la Tripsina (LEKTI) cuya carencia provoca la degradación excesiva de la Desmogleina y otras proteínas, aumentando la permeabilidad de la barrera.

Cabe destacar asimismo que distintos factores ambientales como la sequedad excesiva, el aumento o disminución de la temperatura/humedad así como la exposición a sustancias irritantes, sensibilizantes o capaces de inducir prurito, también pueden afectar a la barrera epidérmica y contribuir al empeoramiento de la DA. También ciertos microorganismos, como virus del herpes, hongos y, fundamentalmente bacterias, pueden complicar la evolución de estos pacientes. Por ejemplo, se ha visto que *Staphylococcus aureus* tiene una proteasa que degrada las enzimas procesadoras de lípidos y los péptidos antimicrobianos, aumentando la permeabilidad de la barrera.

Desregulación inmunitaria

Es una constante, en todos los pacientes, observar alteraciones de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa.

A nivel cutáneo, el sistema inmune innato está compuesto por 3 componentes principales:

- ▶ Barrera anatómica/física: compuesta por el estrato córneo y las uniones intercelulares. Tal y como ya hemos comentado, está alterada.
- ▶ Inmunidad celular: ejercida por las células de Langerhans presentadoras de antígenos, los queratinocitos, los mastocitos y los polimorfonucleares.
- ▶ Elementos secretorios: los péptidos antimicrobianos, citoquinas y quimiocinas.

En cuanto a alteraciones del sistema inmune adaptativo, se incluyen en la DA alteraciones de linfocitos T y aumento en los niveles de IgE (contribuyendo a ello además las infecciones cutáneas). Concretamente, los estudios más recientes relacionan la DA con distintas subpoblaciones de células T CD4+.

Los linfocitos Th1 median la producción de interleucina-2 (IL-2), interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral (TNF), que activan los macrófagos y favorecen la reacción de hipersensibili-

dad retardada. Los Th2 liberan IL-4, IL-5 e IL-13, que promueven el reclutamiento de eosinófilos y activan las células B. En situación normal, existe un equilibrio entre ambas subpoblaciones Th1/Th2 celulares, ya que cada una de ellas ejerce una acción inhibitoria sobre la otra. En la DA existe un predominio de las células Th2, por lo que en estos pacientes hay una mayor producción de IL-4 y disminución de IFN- γ , lo que desencadena una mayor producción de IgE. De hecho, se ha visto en estudios con ratones que la sobreexpresión de IL-4 en ratones es capaz de originar por sí sola lesiones de DA, prurito, alteraciones del microbioma y aumento de IgE. Por ello la dermatitis atópica se considera una enfermedad sistémica, donde la alteración inmunitaria bastaría para alterar la barrera epidérmica (de dentro a fuera, en contra de la teoría de la alteración de la barrera como causa fundamental primaria, o de fuera a dentro). De hecho, la disrupción de la barrera produce por sí misma la producción de citoquinas como TARC y TSLP en los queratinocitos, promoviendo el prurito.

Las citoquinas de tipo Th2 como la IL-4 y la IL-13 inhiben además la producción de péptidos antimicrobianos (AMP) como las defensinas y catelicidinas, producidos por las células epiteliales, macrófagos y neutrófilos en respuesta a citoquinas inflamatorias como TNF- α y la IL-1⁴. La disminución de estas últimas facilita la colonización por microorganismos como *Staphylococcus aureus*, así como favorece otras infecciones cutáneas por virus. Por ejemplo, el eccema variceliforme (infección diseminada por virus herpes) es una complicación de la DA.

En la DA también se han observado otras características celulares, como el aumento de las células linfoides innatas de tipo II, capaces de interactuar con células como los mastocitos y eosinófilos, o como una capacidad aumentada de las células de Langerhans a estimular linfocitos T indiferenciados y de memoria hacia un patrón de secreción de citoquinas característico Th2. Asimismo, se han observado niveles más elevados de IL-31 e IL-33.

Si bien, pese a que las lesiones agudas de DA se caracterizan por lesiones de eccema, edema y vesiculación, con un predominio de células Th2, en las lesiones crónicas ligadas a engrosamiento cutáneo y liquenificación existe un cambio en el tipo de infiltrado con predominio de células Th1^{5,6} (Figura 1).

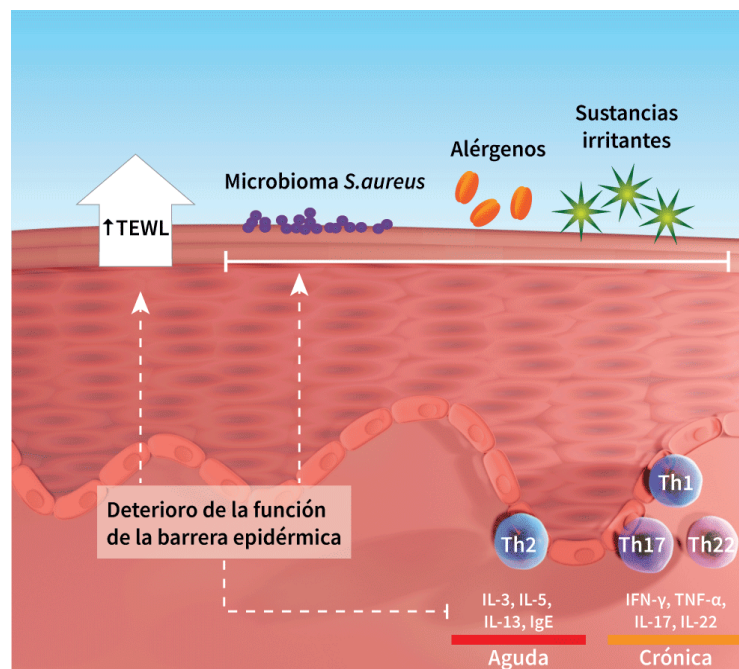


Figura 1: Alteración de la permeabilidad epidérmica y desregulación inmunitaria en la dermatitis atópica. Alteraciones en las proteínas, lípidos o proteasas que regulan la integridad de la barrera epidérmica pueden ocasionar un aumento de la permeabilidad. Este aumento favorece a su vez la penetración de sustancias o microorganismos que favorecen el daño y activan respuestas inmunológicas. Figura basada y adaptada de Bolognia, J., Schaffer, J. & Cerroni, L. Dermatología. (Elsevier, 2018).

Alteración de la microbiota

El microbioma cutáneo consta de una población compleja y altamente diversificada de bacterias patógenas y comensales, hongos, y virus, que tienen un papel fundamental en la homeostasis cutánea. Sin embargo, en los pacientes con dermatitis atópica la diversidad del microbioma cutáneo está disminuida.

Además, dos microorganismos han sido fundamentalmente implicados en la patogenia de la DA: *Staphylococcus aureus* y *Malassezia furfur*. Se ha propuesto que estos microorganismos pueden influir en la DA a través de dos mecanismos: 1) inducción de hipersensibilidad, mediada por IgE, y 2) mediación de reacciones de superantígenos. Desde el punto de vista práctico, el papel de *S. aureus* en el empeoramiento de la DA es un hecho real que se constata con la buena respuesta de estos pacientes al tratamiento antibiótico, si bien, el problema radica en evitar una nueva colonización. El género *Malassezia*, ha sido implicado en la patogenia de la DA, concretamente en una forma peculiar que se caracteriza por afectar preferentemente en las zonas de la cabeza y cuello en jóvenes adultos. En estos pacientes se ha demostrado la presencia de anticuerpos IgE frente a *Malassezia*: tienen pruebas cutáneas positivas frente a extractos de esta levadura y responden de forma rápida a los antimicóticos.

La microbiota intestinal también merece mención en la dermatitis atópica, pues el intestino permeable se considera hoy un factor clave en el desarrollo de la enfermedad. La microbiota intestinal es la fuente más importante de estimulación inmune. Su equilibrio, y desarrollo adecuado es uno de los factores claves en el desarrollo del sistema inmune y en el establecimiento de un adecuado balance Th1/Th2. Factores como cierta medicación, desequilibrios en sistemas antioxidantes, nutrición, higiene alteran la microbiota. También existen estudios que al analizar la relación entre la microbiota intestinal en la infancia y la atopía han observado menos diversidad y menos anaerobios en algunos pacientes con DA⁷⁻¹².

El nacimiento por parto natural o por cesárea también tiene una importante relación con la composición de la microbiota intestinal. Precisamente, se ha sugerido que el nacimiento por cesárea modifica la composición de la flora intestinal con predominio de *Clostridium*, Enterobacterias distintas a *E.coli* y *Klebsiella*, siendo asimismo tardía la aparición de Bifidobacterias. Este hecho aumentaría el riesgo de padecer DA. De hecho, algunos estudios han observado que el tratamiento de la madre en el último mes de embarazo y del niño en sus primeros 6 meses con *Lactobacillus rhamnosus* LGG, disminuye el riesgo de alergia y DA en niños seguidos hasta los 11 años, al aumentar la tolerancia influyendo en los niveles de IL-10 y TGF-beta.

Diagnóstico de la dermatitis atópica

En la dermatitis atópica la afectación de la piel no tiene unas características típicas, por lo que su diagnóstico de basa en su asociación a una serie de síntomas y rasgos clínicos, siendo su distribución, el intenso prurito y su carácter persistente o recurrente claves para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades cutáneas¹³. Los criterios más universalmente aceptados para establecer el diagnóstico de DA son los establecidos en 1983 por Hanifin y Rajka¹⁴.

La lesión básica es el eccema mal delimitado, que se acompaña de intenso prurito. Las lesiones se clasifican según el tiempo de evolución en: agudas (eritema, vesiculación, exudado, excoriación), subagudas (pápulas eritematosas, descamación, excoriación) y crónicas (liquenificación, engrosamiento de la piel, pápulas fibróticas, aumento de pliegues)¹³.

También pueden clasificarse según la localización, que depende a su vez de la edad del paciente. Se distinguen de allí las manifestaciones clínicas típicas y atípicas:

- ▶ DA típica: Se divide a su vez en 3 etapas: la del lactante, la infantil y la del adolescente-adulto.
 - La del lactante suele aparecer entre el tercer y quinto mes en la mayor parte de los casos, se localiza generalmente en las mejillas y mentón, y suele cursar en forma de brotes hasta los 2 años. Se caracteriza por placas eritematoedematosas, vesiculosas y exudativas.
 - La infantil suele afectar a los pliegues flexurales, nuca, dorso de pies y manos. El aspecto es en este caso de liquenificación con lesiones papulomatosas por rascado.
 - La del adolescente-adulto se suele dar a partir de los 10 años mayormente en la cara, cuello, parte alta del tórax y hombros, grandes pliegues o dorso de las manos. Muchos pacientes evolucionan bien antes de los 20 años.
- ▶ La DA atípica: Las formas atípicas pueden ser en forma de eczema dishidrótico, dermatitis plantar juvenil, pitiriasis alba, prurigo, queratosis folicular...¹⁵

Ni la histología ni ninguna otra prueba de laboratorio son específicas de la enfermedad. Los antecedentes familiares y personales de atopia pueden ser de ayuda a la hora de realizar el diagnóstico.

La determinación de la IgE suele mostrar un nivel aumentado, pero hay que tener en cuenta que un 20% de los atópicos pueden mostrar determinaciones normales y, al revés, otras patologías e incluso individuos sanos pueden mostrar una elevación de IgE. Cabe destacar que alrededor del 30% de los niños que comienzan esta enfermedad en las primeras semanas o meses de vida (comienzo precoz) desarrollará rinitis alérgica o asma, constituyendo la llamada marcha atópica y siendo factores de riesgo para su desarrollo la edad de inicio temprana, la severidad, un pobre control de esta y unos niveles elevados de IgE. También, aproximadamente el 50% de los niños con dermatitis puede estar sensibilizados a alérgenos alimentarios (principalmente leche de vaca, huevo, cacahuete y trigo). Es por tanto importante valorar la existencia de una alergia alimentaria o ambiental en niños y adolescentes con dermatitis atópica refractaria a tratamiento farmacológico y con historia clínica sugestiva. Los lactantes y preescolares están más frecuentemente sensibilizados a alimentos (principalmente huevo), mientras que los niños por encima de los cinco años de edad y los adultos presentan con mayor frecuencia sensibilización a aeroalérgenos.

En cuanto a la valoración de la gravedad, puede utilizarse el SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) diseñado por el *European Task Force on Atopic Dermatitis*, como herramienta de referencia en el seguimiento y evaluación de los casos de DA, pues adjudica una puntuación al nivel de gravedad de la enfermedad.

Por último, cabe destacar, entre las complicaciones frecuentemente observadas en los casos de dermatitis atópica, las sobreinfecciones por estafilococo, principalmente *Staphylococcus aureus*, el eczema herpético (erupción variceliforme de Kaposi), el *Molluscum contagiosum* o las infecciones por hongos, principalmente dermatofitos.

En la próxima newsletter de septiembre...

Dermatitis atópica: perspectivas desde la medicina integrativa y enfoque de tratamiento con microinmunoterapia (Parte 2)

Bibliografía

1. Anderson, B. *The Netter Collection of Medical Illustrations - Integumentary System*. (Saunders, 2012).
2. Bologna, J., Schaffer, J. & Cerroni, L. *Dermatología*. (Elsevier, 2018).
3. Abhishek, S. & Krishnan, S. P. *Epidermal differentiation complex: A review on its epigenetic regulation and potential drug targets*. *Cell Journal* 18, 1–6 (2016).
4. Rivas-Santiago, B., Sada, E., Hernández-Pando, R. & Tsutsumi, V. *Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas*. *Salud pública Méx* 48, 62–71 (2006).
5. Van Beelen, A. J., Teunissen, M. B. M., Kapsenberg, M. L. & De Jong, E. C. *Interleukin-17 in inflammatory skin disorders*. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 7, 374–381 (2007).
6. Loser, K. & Beissert, S. *Regulatory T cells: Banned cells for decades*. *Journal of Investigative Dermatology* 132, 864–871 (2012).
7. Song, H., Yoo, Y., Hwang, J., Na, Y. C. & Kim, H. S. *Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137, 852–860 (2016).
8. Meijer, K., De Vos, P. & Priebe, M. G. *Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: What relevance for health?* *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 13, 715–721 (2010).
9. Forbes, J. D., Van Domselaar, G. & Bernstein, C. N. *The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases*. *Frontiers in Microbiology* 7, (2016).
10. Wu, G. D. & Lewis, J. D. *Analysis of the human gut microbiome and association with disease*. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 774–777 (2013).
11. Vaughn, A. R., Notay, M., Clark, A. K. & Sivamani, R. K. *Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health*. *World J. Dermatology* 6, 52–58 (2017).
12. Thrash, B., Patel, M., Shah, K. R., Boland, C. R. & Menter, A. *Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: Part II*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 68, 211.e1-211.e33 (2013).
13. Jaume, M. E. & Guerra Pérez, T. *Dermatitis atópica*. *Protoc diagn ter pediatr* 2, 161–175 (2019).
14. Hanifin, J. M. & Rajla, G. *Diagnostic features of AD*. *Acta Dermatovener (Stockholm) Suppl* 92, 44–47 (1980).
15. Querol Nasarre, I. *Dermatitis atópica*. *Rev. Pediatría Atención Primaria* 11, 317–329 (2009).