

Barrera epidérmica en dermatitis atópica

Epidermal barrier in atopic dermatitis.

Florinda María Busi.¹

1. Residente de cuarto año de Dermatología, Universidad del Valle.

Correspondencia:

Florinda María Busi.

Email: polybusi@yahoo.com

Recibido: Noviembre 5 de 2008.

Aceptado: Diciembre 3 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La barrera epidérmica interactúa con el medio ambiente y sirve de barrera física, crucial para la homeostasis fisiológica. Una de sus más importantes funciones es la protección de la invasión de agresores externos y la permeabilidad cutánea. Se requiere de un equilibrio en la integridad estructural y bioquímica para defenderse de factores endógenos o exógenos potenciales de causar daño. Además, existen condiciones genéticas o adquiridas determinantes en la composición molecular de dicha barrera epidérmica y de sus propiedades. La dermatitis atópica (DA), una dermatosis inflamatoria crónica, compleja genéticamente, y con un fuerte componente medioambiental, ha sido estudiada ampliamente como patología modelo en la disrupción de la barrera cutánea. Se caracteriza por tener un aumento en la proliferación y alteración en la diferenciación epidérmica, que incluye cambios en la composición de los lípidos, en la expresión de queratinas y proteínas estructurales; entre ellas la filagrina, que tiene un importante papel en la conformación de la envoltura cornificada y en la humectación de la piel. Se revisará la función de la barrera epidérmica, las alteraciones encontradas en DA, los disturbios en la barrera inmune, antimicrobiana y la influencia de factores genéticos y medioambientales en esta patología.

PALABRAS CLAVE: Barrera Epidérmica, Dermatitis Atópica, Filagrina.

Summary

The epidermal barrier interfacing the environment, serves as a physical barrier that is crucial for physiological homeostasis. One of its most important function is the protection of invasion harmful organisms and the skin permeability. A balance is required between structural and biochemical integrity for endogenous and exogenous influences, that are potential harmful. Furthermore there are determinanted genetics and acquired conditions in molecular composition and in properties of this epidermal barrier. Dermatitis atópica (DA), a chronic inflammatory dermatosis, genetically complex, and with a strong environmental component, has been extensively studied like a model disease of disruption of the skin barrier. Characterized by increased epidermal proliferation and disturbed differentiation, including changes in lipid composition, in keratins and structural proteins expression like filaggrin, with an important role in the cornified envelope conformation and in skin humectation.

This review focuses on the epidermal barrier function, alterations finding in DA, disturbed immune barrier, antimicrobial barrier and the influence of genetics and environmental factors in this pathology.

KEY WORDS: Epidermal Barrier, Atopic Dermatitis, Filaggrin.

Barrera epidérmica

La piel está compuesta por diferentes tipos de capas protectoras. Incluye una barrera física, el estrato córneo; la barrera bioquímica o antimicrobiana del sistema inmune innato, compuesta por lípidos, ácidos, lisozimas y péptidos antimicrobianos y la barrera inmune que comprende el sistema inmune humoral (inmunoglobulinas) y celular (linfocitos, células dendríticas, macrófagos).¹ La capa córnea, la capa más externa de la epidermis, es una barrera protectora que impide la invasión de microorganismos y partículas antigénicas. Su formación resulta del proceso de proliferación y diferenciación de los queratinocitos, que inicia en la capa basal, y se caracteriza por una alteración en la expresión de proteínas, que depende de la localización de la célula en la epidermis y el sitio anatómico de la piel.^{2,3}

En los queratinocitos ocurren numerosas reacciones bioquímicas durante la transición de la capa basal hacia el estrato espinoso, el granuloso y finalmente al estrato córneo, que incluyen la síntesis de queratinas basales (K5 y K14) y suprabasales (K1 y K10), y de proteínas asociadas a la envoltura cornificada.⁴ Las células pierden su núcleo, el DNA es degradado, las organelas plasmáticas y el contenido celular susceptible de proteólisis son destruidos, se pierde el potencial de síntesis de proteínas, y se diferencian a corneocitos herméticamente empaquetados en una elástica e impermeable capa, el estrato córneo. La envoltura cornificada está compuesta por diferentes proteínas: filagrina, loricrina, tricohialina, proteínas pequeñas ricas en prolina, involucrina, filamentos intermedios de queratina. Estas proteínas están entrecruzadas por acción de las transglutaminasas.

La diferenciación terminal es un proceso altamente coordinado en el cual los queratinocitos alteran la ex-

presión de sus genes para permitir la producción de una barrera impermeable en la superficie externa de la piel. Se necesita un equilibrio preciso entre la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos, y variaciones en estos procesos, así como anomalías genéticas en los genes que codifican las proteínas componentes de la envoltura cornificada pueden llevar a una estratificación y queratinización anormales.⁵

En la superficie intracelular de las membranas plasmáticas de las células de las capas espinosa y granulosa la involucrina y la envoplaquina se entrecruzan para formar la envoltura cornificada. Este proceso inicia en la membrana plasmática interdesmosomal y es seguido por la adición de elafin, proteínas ricas en prolina y loricrina. La membrana plasmática, rica en fosfolípidos, es reemplazada por una capa que contiene ceramidas, y que se une de manera covalente con la involucrina, la envoplaquina y la periplaquina a través de uniones hidroxiéster por acción de la transglutaminasa.¹

La síntesis de lípidos ocurre dentro de los queratinocitos de las capas epidérmicas nucleadas. Son almacenados en cuerpos lamelares llamados también cuerpos de Odland (organelas derivadas del aparato de Golgi), que son ultraestructuralmente visibles a nivel de la capa espinosa superior y en la capa granulosa. El contenido de los cuerpos lamelares es secretado en los espacios intercelulares de la interfase capa granulosa-capla córnea.⁶ Contienen principalmente fosfolípidos, glucosilceramidas y colesterol, así como enzimas hidrolíticas que convierten fosfolípidos, glucosilceramidas y esfingomielinas en ácidos grasos libres y ceramidas. Los lípidos del estrato córneo están compuestos por cantidades equivalentes de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres. Las ceramidas derivan de la hidrólisis de las esfingomielinas por acción de la enzima esfingomielinasa.⁷ (FIGURA 1).

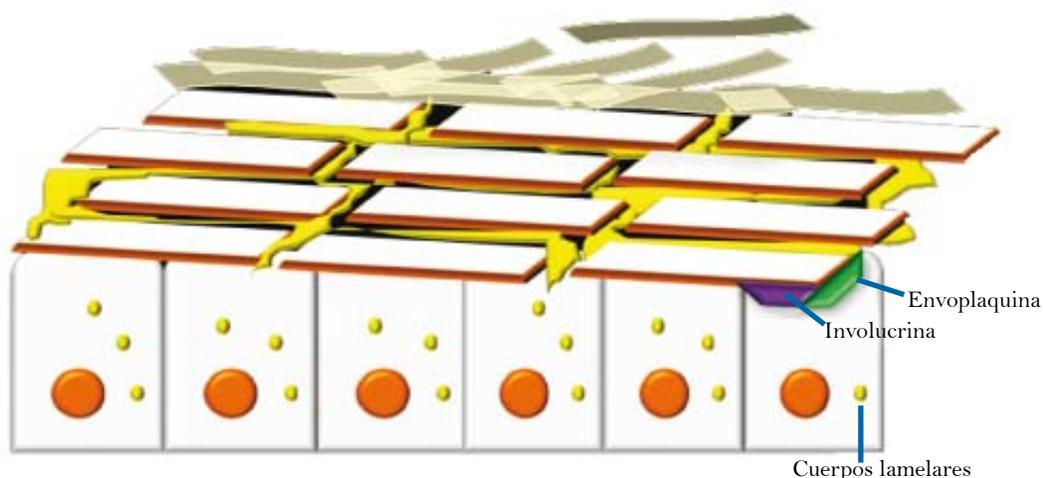


FIGURA 1:
Barrera epidérmica.

Alteraciones en la barrera epidérmica en dermatitis atópica (DA)

Permeabilidad Cutánea

La capa córnea es una efectiva barrera de permeabilidad: impide la penetración de sustancias nocivas, agentes químicos, microorganismos y alérgenos. También minimiza la pérdida transepidérmica de agua (TEWL), protegiendo así de la deshidratación. Si se disminuyen las capas de corneocitos y los lípidos epidérmicos, se aumentará la TEWL y la entrada de sustancias agresivas.

La TEWL, como marcador de función de barrera, se encuentra dos veces aumentada en la piel no afectada de pacientes con dermatitis atópica y cuatro veces aumentada en las lesiones de estos mismos, comparado con la piel de controles normales. La capa externa de la barrera epidérmica en estos pacientes también está alterada y permite la penetración de sustancias nocivas, especialmente alérgenos como ácaros del polvo casero, polen, caspa de gatos, que inician una respuesta inmune.

En los pacientes con dermatitis atópica también hay alteración en la composición de lípidos del estrato córneo. Existe una disminución en los lípidos totales, fosfolípidos y colesterol, así como un aumento en ácidos grasos libres y esteroides. La disminución en los fosfolípidos refleja un decremento en el contenido de esfingolípidos, específicamente esfingomiélin. También se ha encontrado disminución de ceramidas en piel no afectada y en lesiones de pacientes con DA.⁸

Ácidos grasos esenciales

Durante más de setenta años se ha sabido que la deficiencia de n-6 ácidos grasos libres esenciales (EFA) conlleva procesos inflamatorios en la piel en animales y humanos. En DA no hay deficiencia del ácido linoleico, pero se ha propuesto que la conversión de ácido

linoleico en γ ácido linoleico podría estar alterada. Por esto se han desarrollado terapias tópicas y sistémicas de administración del γ ácido linoleico. Los estudios han mostrado resultados contradictorios⁹.

Proliferación y diferenciación epidérmica

El eccema representa una dermatitis descamativa con cambios epidérmicos visibles tanto clínica como histológicamente. En DA existe un aumento en la proliferación epidérmica tanto en la piel no lesional como en la piel afectada. Este aumento en la proliferación se acompaña de disturbios en la diferenciación.

Filagrina

La filagrina es una proteína intracelular que se genera durante el proceso de cornificación a partir de su precursor profilagrina, un polipéptido de 500 kDa altamente fosforilado, rico en histidina y que se almacena en los gránulos de queratohialina (FIGURA 2). La profilagrina es funcionalmente inactiva y es procesada proteolíticamente a filagrina durante su transición de la capa granulosa a los corneocitos.^{10,11} La filagrina inicialmente agrega los filamentos de queratina en fibrillas de queratina (de ahí su nombre, filaggrin: filament aggregation protein), y su proteólisis durante la descamación origina ácidos grasos aminados: ácido transurocánico y pirrolidón carboxílico. Estos metabolitos actúan como osmolitos, atrayendo agua a los corneocitos y aportando así a su hidratación¹²⁻¹³.

La caspasa 14 es la enzima proteolítica que media el proceso de profilagrina a filagrina *in vivo* y por eso es indispensable en la maduración de la epidermis y la formación del estrato córneo.

Se ha demostrado que en ratones carentes de caspasa 14 existe una perturbación en la función de barrera, demostrada por un aumento en la pérdida transepidérmica de agua, que afecta la osmolaridad y la humectación, así como disminuye la capacidad para prevenir el fotodaño inducido por la irradiación ultravioleta B¹⁴⁻¹⁵.

El gen que codifica la filagrina, FLG, se encuentra en el cromosoma 1q21 dentro del llamado complejo de diferenciación epidérmica, una región que también alberga genes de otras diferentes proteínas que se expresan durante la diferenciación terminal de los queratinocitos. Consiste en un dominio N-terminal S100 unido al calcio, seguido de un dominio B y una región central organizada en tándem de unidades repetidas del polipéptido de filagrina, cada uno de aproximadamente 35 kDa. Son divididos proteolíticamente y seguidos de desfosforilación.

Existen diez polipéptidos de filagrina homólogos y sólo ligeramente diferentes genéticamente¹⁶.

Mediante inmunohistoquímica se ha observado dismi-

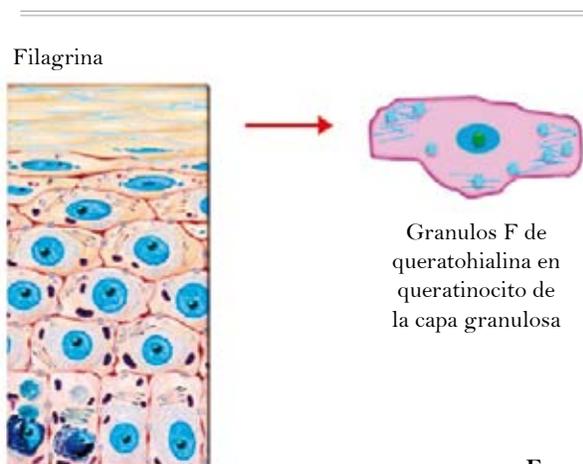


FIGURA 2

nución en la expresión de filagrina en la piel de pacientes con ictiosis vulgar (IV) y en dermatitis atópica. Smith y col. demostraron que la IV es causada por mutaciones de pérdida de función en el gen FLG, y en particular, dos mutaciones comunes de codones de terminación prematura (PTC), R501X y 2282del4. Estos investigadores demostraron que la IV es una enfermedad semidominante con una penetrancia incompleta (90% en homocigotos). Los heterocigotos presentan leve descamación o no tienen manifestaciones, mientras los homocigotos o heterocigotos combinados presentan una forma grave de la enfermedad con piel descamativa, seca y alteraciones en la función de barrera.¹⁷⁻²²

Mutaciones en FLG predisponen a DA

La dermatitis atópica es una enfermedad compleja genéticamente, con un fuerte componente medioambiental. La asociación clínica entre IV y DA es bien conocida, aunque la genética en DA no ha sido descifrada totalmente, y las bases moleculares aún son desconocidas para estas condiciones comunes. Además de la asociación clínica entre IV y DA, la piel de los pacientes con DA también tiene un decremento en la expresión de FLG. Se ha demostrado la relación de la DA con un locus en 1q21 (así como con otros diferentes locus) y la relación entre un particular alelotipo FLG y el fenotipo de piel seca.

En un estudio pionero se encontró que las mutaciones originadas por PTC, p.R501X y c.2282del4, eran muy comunes en la población general y ocurrían en aproximadamente el 10% de los individuos europeos. Los autores demostraron que la DA se manifestaba en portadores heterocigotos para estas mutaciones en FLG con un riesgo relativo para DA de 3.1, lo cual implica una relación causal. Esta demostración inicial de las mutaciones en FLG en DA también se ha encontrado en otras poblaciones que incluyen diferentes países europeos, Japón y China. Estudios posteriores han demostrado específicamente que estas mutaciones predisponen a un inicio temprano de DA, la cual persiste en la edad adulta.

La importancia de la filagrina en el desarrollo de la DA también se ha sugerido en casos de DA no asociados con mutaciones específicas en FLG. La inflamación de la piel en DA se asocia con un aumento en la expresión de citoquinas, como IL4 e IL13; ambas reducen la expresión del gen y la proteína filagrina en los queratinocitos. Además, aunque parece que aproximadamente el 50% de todos los casos de DA pueden ser explicados por la presencia de al menos un alelo FLG nulo, un defecto adquirido en la filagrina podría también estar presente en ciertos individuos cuya DA es debida a otras alteraciones heredadas o adquiridas.²³⁻³³

Mutaciones en FLG: Asociación de DA y asma

DA hace parte del complejo de enfermedad atópica junto con asma y rinitis alérgica. Los pacientes exhiben con frecuencia elevaciones en los niveles de IgE y eosinofilia. La frecuencia de enfermedad atópica en los países industrializados ha aumentado continuamente y ahora afecta acerca del 20% de algunas poblaciones. Una importante observación realizada en los estudios es que las mutaciones en FLG en pacientes con DA se asocian también con asma, aunque sólo con asma en combinación con DA y no con asma sola. La deficiencia en la filagrina en la IV y DA resulta en anomalías en la barrera epidérmica, y estos hallazgos sugieren la posibilidad de que el asma en personas con DA sea secundaria a una sensibilización por un defecto primario en la barrera epidérmica.^{24, 34-37}

Esta hipótesis de que una alteración en la función de la barrera epidérmica esté implicada en el desarrollo de asma en ciertos pacientes con DA se apoya en la observación de la ausencia de filagrina en la mucosa bronquial.³⁸ Existen datos recientes que demuestran una asociación entre mutaciones en FLG y DA con altos niveles séricos de IgE y sensibilización alérgica concomitante.³⁹

Hay entonces un nuevo paradigma en el cual los mecanismos moleculares responsables de defectos cutáneos primarios se extienden más allá de alteraciones en la función de barrera hacia alergias sistémicas.

Un interrogante importante es por qué en el contexto de mutaciones similares en FLG en IV y DA son tan diferentes estas enfermedades fenotípicamente. Además, ¿por qué sólo algunos pacientes (50%) de los que tienen estas mutaciones y DA desarrollan asma y alergias sistémicas? Es probable que existan modificaciones adicionales en estos genes aún por esclarecer y que factores medioambientales contribuyan al fenotipo clínico en DA. En este contexto se debe tener en cuenta que existen otros locus genéticos identificados en ciertos pacientes con DA en el análisis del eslabonamiento. Aparentemente la complejidad genética y los cambios en el ambiente son razones, al menos en parte, para el espectro fenotípico de la DA.⁵

Mutaciones en FLG: Otras asociaciones clínicas

PSORIASIS: Diversos informes han concluido que no existe asociación entre las mutaciones p.R501X y c.2282del4 y el fenotipo de la psoriasis.⁴⁰⁻⁴²

ALOPECIA AREATA (AA): El análisis de una cohorte de 449 pacientes con alopecia areata encontró que existía una asociación significativa entre alopecia areata y pacientes con DA que tenían mutaciones en FLG. Los por-

tadores de estas mutaciones se asociaron con la forma más grave de alopecia areata, lo que sugiere que estas anomalías genéticas podrían también ser modificadores de la gravedad en la presentación clínica de la alopecia areata. No se reveló asociación de las mutaciones en FLG con AA sin combinación de DA⁴³.

ICTIOSIS LIGADA AL X (ILX): En un estudio de casos se examinaron dos hermanos con ILX. Uno presentaba las típicas escamas finas, mientras el otro tenía una descamación más pronunciada. Ambos eran portadores de la mutación en el gen de la sulfatasa esteroidea STS, pero el paciente con mayor gravedad de la enfermedad también era portador heterocigoto de la mutación p.R501X. Los autores concluyeron que una disrupción en la diferenciación epidérmica en diferentes vías, en este caso por mutaciones en STS y FLG, pueden incrementar la gravedad del fenotipo en ILX, y el grado de la expresión de la filagrina podría también actuar como un modificador genético en otras enfermedades de la piel, heredadas o adquiridas⁴⁴.

Involucrina y citoqueratinas

Mediante inmunohistología y Western Blott se han determinado las queratinas y proteínas epidérmicas en DA. Usando el marcador Ki-67 se encuentran células nucleadas dos veces por encima del nivel normal en piel no lesional y un aumento cinco veces del nivel de estas células nucleadas en la piel afectada. Mediante inmunotinción en piel no lesional, y especialmente en piel lesionada, se ha encontrado una expresión prematura de involucrina desde la parte media de la capa espinosa. Sin embargo, la cantidad de involucrina encontrada es menor que en personas sin DA y esta puede ser la razón de la disminución de uniones hidroxiceramidas con la envoltura cornificada.

La intensidad de la tinción para la filagrina fue mucho menor tanto en piel no lesional como afectada de DA, y en la piel afectada la filagrina no alcanza el nivel de la capa córnea, lo cual es importante para la capacidad de unión al agua y puede explicar resequead de la piel en estos pacientes.

La inmunotinción para citoqueratina K5 en pacientes sanos se restringió a la capa basal. En la piel no lesional de DA la tinción se extendió hacia capas suprabasales pero continuó más intensa en la capa basal. En la piel afectada la tinción para K5 se distribuyó equitativamente en todas las capas nucleadas. La citoqueratina K6, asociada a proliferación, sólo se expresó en la piel lesional, mientras la K10 asociada a diferenciación suprabasal se expresó en la parte superior de la capa espinosa y en la capa granulosa de la piel afectada, pero su concentración se redujo en la parte inferior de la capa espinosa. La queratina K16 asociada a proliferación mostró intensa

tinción en la parte media y superior de la capa espinosa en la piel no lesional, y en todas las capas suprabasales de la piel lesional. K17 asociada a inflamación se encontró en todas las capas suprabasales de la piel lesional. La disrupción de la barrera epidérmica induce la expresión de citoqueratinas K6, K16, K17, y la expresión suprabasal de K10, mientras produce una reducción en la expresión de citoqueratinas basales K5 y K1⁴.

Deficiencias en involucrina, envoplaquina, periplaquina y alteración de la barrera epidérmica

La envoltura cornificada (EC) se forma por las uniones cruzadas entre proteínas y lípidos por acción de la transglutaminasa en las capas epidérmicas externas. Las tres proteínas que primero se incorporan son la involucrina, la envoplaquina y la periplaquina. La involucrina se une con todas las demás proteínas de la EC y es el principal sustrato para la transglutaminasa 1, que media las uniones ω -hidroxiceramidas. Es codificada por el cromosoma 1q21. La envoplaquina y la periplaquina pertenecen a la familia de proteínas plaquina y son codificadas por genes distintos a los pertenecientes al complejo de diferenciación epidérmica.

En estudios previos la pérdida en la expresión de cualquiera de estas proteínas no comprometió significativamente la función de barrera de los ratones: los animales fueron viables, fértiles, y no tuvieron anomalías obvias en la piel. De modo similar, ratones deficientes de lorricrina, que comprende cerca del 80% de la masa proteica de la EC, tuvieron sólo un leve eritema transitorio. Estos estudios indican que la composición precisa de las proteínas de envoltura no es un factor determinante para su función y supone la existencia de mecanismos compensatorios fuertes para la pérdida individual de estas proteínas. Para estudiar la función combinada de estas proteínas se realizó un estudio en el que se generaron ratones deficientes de los genes para la involucrina, la envoplaquina, la periplaquina. Estos ratones tuvieron un retardo en la formación de la barrera epidérmica durante el desarrollo embrionario y presentaron hiperqueratosis postnatal con una acumulación anormal de células cornificadas, lo cual resultó en una descamación anormal. La EC se formó pero fue ultraestructuralmente anormal, con disminución en el contenido de lípidos y menor integridad mecánica. La expresión de proteasas se redujo y el inhibidor de proteasa, serpina 1b, se intensificó resultando en una disminución general de la actividad proteolítica epidérmica. Enzimas como la transglutaminasa 1 y proteínas estructurales como la filagrina requieren de un proceso proteolítico para alcanzar su actividad biológica, y la descamación es facilitada por la degradación de las proteínas de los

corneodesmosomas. En estos ratones se observó defectos en el procesamiento de la filagrina y retraso en la degradación de desmogleína 1 y corneodesmosina. La morfología anormal de los corneodesmosomas fue una consecuencia directa de la ausencia combinada de estas proteínas. El decremento en la actividad de proteasas en la epidermis de estos animales fue responsable del retardo en la descamación de los corneocitos. La pérdida de involucrina, envoplaquina y periplaquina fue predictor de los disturbios en la formación de la EC. Estas proteínas son sustrato para la unión covalente de ω -hidroxiceramidas y hubo una reducción en la incorporación de lípidos a las capas cornificadas por ausencia de sustrato y no por defectos en la biosíntesis lipídica. En conclusión, estos datos suponen que polimorfismos en involucrina, envoplaquina, periplaquina pueden contribuir a la susceptibilidad de enfermedades como IV y DA.⁴⁵

Barrera bioquímica

La barrera bioquímica o el sistema inmune innato contiene diversos péptidos antimicrobianos conocidos como catelicidinas (LL-37), β -defensinas, psoriasinas y RNase7. Algunos de estos péptidos como las catelicidinas y β -defensina-2 y -3 están presentes en cantidad insignificante en la piel normal, pero se acumulan en piel afectada por enfermedades inflamatorias como psoriasis. Se ha demostrado que no existe aumento en β -defensina-2 y-3, y LL-37 en DA comparado con piel normal, en contraste con psoriasis. Puede haber una falta intrínseca en la activación de péptidos antimicrobianos en D que explica las frecuentes infecciones bacterianas vistas en estos pacientes, mientras en psoriasis son raras. La causa del defecto en la activación de estos péptidos en DA es desconocida.⁴⁶⁻⁴⁷

Medio ambiente y barrera epidérmica

El aumento en la incidencia de DA podría explicarse por una disfunción de barrera causada por cambios en el estilo de vida o en el clima. El estrés psicológico parece que aumenta la irritabilidad de la piel.⁴⁸ El uso excesivo de jabón, detergentes y champú puede producir irritación de la piel y afectar la función de barrera. El aire acondicionado y una inadecuada ventilación aumentan la exposición a antígenos ambientales como ácaros del polvo casero y polen. Los antígenos pueden también penetrar la barrera intestinal de los bebés que son alimentados prematuramente con proteínas animales. También se ha dicho que la piel de estos pacientes se puede hacer vulnerable a la sensibilización por la exposición a la polución atmosférica.

Tasa aumentada de infecciones

La barrera antimicrobiana también está comprometida en estos pacientes. La colonización por *Estafilococo aureus* es alta en la piel afectada, pero la piel clínicamente normal también tiene recuentos altos de colonias.^{49,50} Las infecciones secundarias manifestadas como impétigo, folliculitis, abscesos o celulitis, son complicaciones frecuentes en el manejo de esta enfermedad. Además la colonización por *Estafilococo aureus*, productor de superantígenos, exacerba la enfermedad con aumento generalizado de IgE y producción de IgE específica dirigida contra exotoxinas de estafilocócicas.^{50,51}

Los pacientes con DA también son susceptibles a infecciones cutáneas virales que incluyen molusco contagioso y herpes simple. Las infecciones recurrentes por herpes simple en estos pacientes pueden inducir eccema herpético (EH).⁵² El EH también ocurre en S. Wiskott-Aldrich, S. Netherton, enfermedad de Darier y enfermedad de Hailey-Hailey. Estas son enfermedades monogénicas cuyas mutaciones llevan a defectos epidérmicos que incluyen defectos en la función de barrera cutánea. Es probable que alteraciones en la función de barrera epidérmica en DA sean cruciales para el desarrollo del EH.⁴

En un estudio de pacientes atópicos y pacientes atópicos con EH se encontró gran disminución en la expresión de catelicidina en la piel de los pacientes atópicos que tuvieron eczema herpético, y aunque los pacientes con DA también presentaron niveles disminuidos de este péptido, los individuos con los niveles más bajos de catelicidina fueron susceptibles a padecer EH.

La falta de esta molécula podría servir como biomarcador de pacientes a riesgo de infecciones virales cutáneas diseminadas. También se encontraron niveles séricos mayores de IgE en pacientes con EH comparados con los pacientes con DA sin EH. La IgE sérica también podría servir como marcador de los niveles de catelicidina en la piel de atópicos y atópicos con EH.⁵³

Los dermatofitos y diversas especies de *Malassezia* infectan a los individuos atópicos y pueden estimular la producción de IgE específica.⁵⁴ De este modo, la falla en la barrera de permeabilidad favorece infecciones secundarias y recíprocamente la colonización de patógenos y la infección agravan la anomalía de la barrera epidérmica.

Genética y alteración de la barrera epidérmica

Se ha propuesto que existe una barrera epidérmica genéticamente defectuosa como causa de DA y atopia respiratoria. Un incremento en la exposición postnatal a irritantes y alérgenos en individuos predispuestos podría

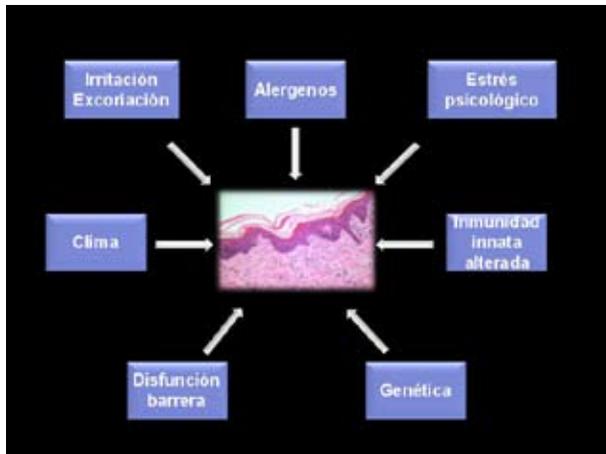


FIGURA 3: Factores implicados en la patogénesis de dermatitis atópica.

llevar a la activación de células TH2 y favorecer el desarrollo de una respuesta de IgE.⁵¹ La ictiosis vulgar, una entidad AD, con una expresión epidérmica defectuosa de filagrina, ocurre en 20-37% de los pacientes con DA.⁵⁵ Concomitantemente se ha encontrado DA en el 30% de los pacientes con ictiosis vulgar.⁵⁶ El síndrome de Wiscott-Aldrich, ligado al cromosoma x, involucra deficiencias inmunológicas, bajo recuento plaquetario y eccema atopiforme.⁵⁷ En el síndrome de Netherton mutaciones en el gen SPINK5 producen disminución en la actividad del inhibidor de serina proteasa y clínicamente los pacientes presentan afecciones cutáneas similares a DA.⁵⁸

Recientemente Cooksen planteó que el mapeo genético en asma y DA apuntaba a un papel crucial de la diferenciación terminal del epitelio en la patogénesis de ambas enfermedades.⁵⁹ Estudios de enlace genético de DA y psoriasis han detallado la importancia del cromosoma 1q21. Esta región cromosómica contiene una colección de genes conocidos como complejo de diferenciación epidérmica. Muchos de estos genes tienen aumentada su expresión en la piel de pacientes con DA y psoriasis.

Muy recientemente, Palmer *et al.* identificaron dos variantes genéticas de pérdida de la función en el gen que codifica la filagrina (R510X y 2282del4), que se asociaron en un alto grado de significancia con asma, ocurridas en el contexto de DA. Estas variantes genéticas fueron encontradas en el 9% de las personas de origen europeo.²⁴

Implicaciones terapéuticas

Los tratamientos con corticoesteroides, ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus y radiación UV han demostrado reducción en la inflamación así como recuperación de la función de barrera. La aplicación de cremas y ungüentos

que contienen lípidos, hidrocarburos (petrolato), ácidos grasos, ésteres de colesterol y triglicéridos estimula la reparación de la barrera e incrementa la hidratación del estrato córneo. Se ha visto que el petrolato aumenta la reparación de la permeabilidad de la barrera cutánea después de una disrupción artificial.^{60,61} También se ha descrito mejoría con el uso de emolientes únicamente.⁶² La aplicación de cremas que tengan una mezcla de los tres grupos de lípidos: ceramidas, colesterol, ácidos grasos libres mejora la función de barrera y la hidratación del estrato córneo.^{63,64} Sin embargo, aún faltan más estudios para determinar la significancia de las ceramidas y de otros lípidos en el beneficio terapéutico.

La demostración de la presencia de mutaciones en el gen de la filagrina en IV y DA acelera el diseño de nuevos medicamentos dirigidos a restaurar la expresión de la filagrina y así mejorar la función de barrera epidérmica. Como la mayoría de las mutaciones son debidas a PTC, estas condiciones son potenciales blanco de nuevas estrategias terapéuticas que permitan leer a través de los codones y den paso a la transcripción completa de la proteína.⁵

Referencias

- Schwarz T. Skin immunity. *Br J Dermatol.* 2003;149 (Suppl66): 2-4.
- Shwayder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther.* 2005;18: 87-103.
- Bouwstra JA, Ponc M. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys.* 2006; Acta 1758: 2080-95.
- EhProksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci.* 2006; 43: 159-69.
- McGrath J, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med.* 2008; 14: 20-7.
- Marekov LN, Steinert PM. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem.* 1998;273:17763-70.
- Robson KJ, Stewart ME, Michelsen S, Lazo ND, Downing DT. 6-Hydroxy-4-sphingenine in human epidermal ceramides. *J Lipid Res.* 1994;35: 2060-8.
- Ogawa H, Yoshiike TJ. A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. *Dermatol Sci.* 1993; 5:197-204.
- Van Gool CJ, Zeegers MP, Thijs C. Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis-a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Br J Dermatol.* 2004;150 :728-40.
- Uitto J, Richard G, McGrath JA. Diseases of epidermal keratins and their linker proteins. *Exp Cell Res* 2007; 313: 1995-2009.
- Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a

- model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005; 6: 328-40.
12. Presland R, Rothnagal J, Lawrence O. Profilaggrin and the fused S100 family of calcium-binding proteins. En: Elias PM, Feingold K, editors. *Skin barrier*. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 111-40.
 13. Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol*. 1986;115:84-92.
 14. Denecker G, Hoste E, Gilbert B, Hochepeid T, Ovaere P, Lipsens S. Caspase-14 protects against epidermal UVB photo-damage and water loss. *Nat Cell Biol*. 2007;9: 666-74.
 15. Nicotera P, Melino G. Caspase-14 and epidermis maturation. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 621-2.
 16. Gan SQ, McBride OW, Idler WW, Markova N, Steinert PM. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry* 1990;29: 9432-40.
 17. Fleckman P, Brumbaugh S. Absence of the granular layer and keratohyalin define a morphologically distinct subset of individuals with ichthyosis vulgaris. *Exp Dermatol* 2002;11: 327-36.
 18. Compton JG, DiGiovanna JJ, Johnston KA, Fleckman P, Bale SJ. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. *Exp Dermatol* 2002; 11: 518-26.
 19. Zhong W, Cui B, Zhang Y, Jiang H, Wei S, Bu L. Linkage analysis suggests a locus of ichthyosis vulgaris on 1q22. *J Hum Genet* 2003; 48: 390-2.
 20. Ginger RS, Blachford S, Rowland J, Rowson M, Harding CR. Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 235-41.
 21. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38:337-42.
 22. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1770-5.
 23. Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res* 1996;288; 442-6.
 24. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38: 441-6.
 25. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007;39: 650-4.
 26. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007;127:564-7.
 27. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Eppelen JT, Hoffjan S. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:722-4.
 28. Weidinger S, Rodriguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, Illig T. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:724-6.
 29. Irvine AD. Fleshing out filaggrin phenotype. *J Invest Dermatol* 2007;127: 504-7.
 30. Nomura T, Sandilands A, Akiyama M, Liao H, Evans AT, Sakai K. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 434-40.
 31. Gruber R, Janecke AR, Fauth C, Utermann G, Fritsch PO, Schmuth M. Filaggrin mutations p.R501X and c.2282del4 in ichthyosis vulgaris. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:179-84.
 32. Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 2008 Jun;128(6):1436-41.
 33. Howell D, Eui Kim B, Gao P, Grant A, Boguniewicz M, DeBenedetto A. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.
 34. Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1200-2.
 35. Marenholz I, Nickel R, Schendorf F, Schulz F, Esparza J, Kerscher T. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:866-71.
 36. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 64-8.
 37. McLean WH, Hull PR. Breach delivery: increased solute uptake points to a defective skin barrier in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127: 8-10.
 38. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118: 1386-8.
 39. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 214-9.
 40. Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Liao H, Lee SP, Allen MH, Hull P. Filaggrin null alleles are not associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127; 1878-82.
 41. Weichenthal M, Ruether A, Schreiber S, Nair R. Filaggrin R501X and 2282del4 mutations are not associated with

- chronic plaque-type psoriasis in a German cohort. *J Invest Dermatol* 2007;127:1535-7.
42. Hüffmeier U, Traupe H, Oji V, Lascorz J, Ständer M, Lohmann J. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are not major susceptibility factors for psoriasis vulgaris or psoriatic arthritis in German patients. *J Invest Dermatol* 2007; 127:1367-70.
 43. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, Redler S, Hanneken S, Eigelshoven S. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2539-43.
 44. Liao H, Waters AJ, Goudie DR, Aitken DA, Graham G, Smith FJ. Filaggrin mutations are genetic modifying factors exacerbating X-linked ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2007; 127:2795-8.
 45. Sevilla L, Nachat R, Groot K, Klement J, Uitto J, Djian P. Mice deficient in involucrin, envoplakin, and periplakin have a defective epidermal barrier. *The Journal of Cell Biology* 2007; 179:1599-612.
 46. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1151-60.
 47. De Jongh GJ, Zeeuwen PL, Kucharekova M, Pfundt R, van der Valk PG, Blokx W. High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125 :1163-73.
 48. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol* 2001;117:309-17.
 49. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:1-9.
 50. Elias P, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008 (Article in press).
 51. Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999;41:177-80.
 52. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DY. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:40-3.
 53. Howell M, Wollenberg A, Gallo R, Flaig M, Streib JE, Wong C. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:836-41.
 54. Ramirez de Knott HM, McCormick TS, Kalka K, Skandamis G, Ghannoum MA, Schluchter M. Cutaneous hypersensitivity to *Malassezia sympodialis* and dust mite in adult atopic dermatitis with a textile pattern. *Contact Dermatitis* 2006;54: 92-9.
 55. Uehara M, Hayashi S. Hyperlinear palms: association with ichthyosis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1981;117: 490-1.
 56. Mevorah B, Marazzi A, Frenk E. The prevalence of accentuated palmoplantar markings and keratosis in atopic dermatitis, autosomal dominant ichthyosis and control dermatological patients. *Br J Dermatol* 1983;112:679-85.
 57. Ochs HD. The Wiskott—Aldrich syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20:61-86.
 58. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, Crumrine D, Lissens W, Jayakumar A. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in netherton syndrome. *J Invest Dermatol* 2006;109:326-33.
 59. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004; 4 978-88.
 60. Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias PM. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:387-96.
 61. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol* 1999;140:264-7.
 62. Tabata N, O'Goshi K, Zhen YX, Kligman AM, Tagami H. Biophysical assessment of persistent effects of moisturizers after their daily applications: evaluation of corneotherapy. *Dermatology* 2000;200:308-13.
 63. Chamlin SL, Frieden IJ, Fowler A, Williams M, Kao J, Sheu M. Ceramide-dominant, barrier repair lipids improve childhood atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;137:1110-2.
 64. Berardesca E, Barbaresi M, Veraldi S, Pimpinelli N. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study. *Contact Dermatitis* 2001;45:280-5.