

Superantígenos

Superantigens

Guillermo González Rodríguez

RESUMEN

LOS SUPERANTÍGENOS (SAG) fueron bautizados así por White y colaboradores en 1989, para referirse a un grupo de proteínas producidas por bacilos y virus.¹ Estos SAG son reconocidos por su capacidad de estimular la división de linfocitos T y aumentar la secreción de citoquinas, y con ellas participar de manera muy directa en la etiopatogenia de varias enfermedades de la piel, como el síndrome de shock tóxico, la toxicoinfección alimentaria, la escarlatina, el eritema perineal recurrente, la endocarditis, el síndrome eritemato-descamativo rebelde del VIH, la fiebre reumática, la psoriasis en gotas, la enfermedad de Kawasaki, la dermatitis atópica, el linfoma cutáneo de células T y el síndrome de Reiter.

Palabras clave: Superantígeno, linfocitos T, síndrome de shock tóxico.

SUMMARY

The "superantigens (SAG)" were described by White and col in 1989, making reference to a protein group produced by bacillus and virus (1). These SAG are known by their capacity of stimulating the division of T Lymphocytes and increase secretion of cytokines, participating in a direct way in the etiopathogeny of many skin diseases like Toxic Shock Syndrome, alimentary toxic infection, scarlatina, recurrent perineal erythema, endocarditis, HIV rebel erythematous-scaly syndrome, rheumatic fever, Psoriasis in drops, Kawasaki disease, Atopic dermatitis, Cells T cutaneous lymphoma and Reiter syndrome.

Key words: Superantigens, T Lymphocytes, Toxic Shock Syndrome.

SUPERANTÍGENOS

Los superantígenos fueron descritos por White y colaboradores en 1989, quienes dieron ese nombre a un grupo de proteínas producidas por bacilos y virus que presentan una gran capacidad de estimular la división de linfocitos T y aumentar la secreción de citoquinas.^{1,2} Su capacidad para estimular las células T es muy alta, si se compara con la clásica estimulación antigénica, además que no se necesita de la previa inmunización del huésped. Actualmente se define a los SAG como proteínas inductoras de una gran respuesta inmune, ya que se activan en un 5% a 30% de los linfocitos T y actúan a concentraciones femtomolares. Tienen sitios de unión a dos receptores del sistema inmune: a las cadenas β del receptor de células T (TCR) y a las cadenas α y β de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Este mecanismo de los SAG ha sido propuesto como un factor que contribuye en la patogénesis de varios procesos inflamatorios agudos y crónicos como el shock tóxico, la artritis reumatoidea, la psoriasis y la dermatitis atópica (DA), entre otras.³ (Figuras 1 y 2).

RESPUESTA CLÁSICA

La clásica respuesta inmunológica está regulada por una serie de factores y pasos lentos que el huésped limita a una respuesta de muy baja intensidad, necesaria y precisa para eliminar la noxa externa, tratando de conservar su función y estructura natural. Las proteínas antigénicas extrañas son procesadas por las células presentadoras de antígenos (CPAs), convirtiéndolas en pedazos de proteínas conocidas como epitopes y así ser presentadas a las células CD4+ para su subsiguiente estimulación inmune. Las proteínas extrañas, parcialmente digeridas y transformadas en fragmentos de pépticos, son trasladadas a la superficie de las CPAs para unirse al sistema mayor de histocompatibilidad. Solamente aquellas células T que tienen HLA idéntico y cuyos receptores tengan el mismo patrón de carga de epitopes, pueden ser activadas. En esta sencilla reacción inmunológica del huésped, la estimulación antigénica ini-

Superantígenos

Los SAg se saltan muchos procesos inconfundibles del sistema de respuesta inmune. Ellos no son procesados por las células presentadoras de antígenos; se ligan directamente al CMH II por fuera de los surcos de enlaces y, sin embargo, son capaces de interactuar con las células T en una acción no específica. En cambio, un antígeno convencional requiere ser reconocido de forma específica con la unión a las regiones variables e hipervariables de la cadena α y β y por todos los cinco elementos de las células T receptoras ($V\alpha$, $J\alpha$, $J\beta$, $D\beta$, $V\beta$); el reconocimiento para superantígenos siempre depende de $V\beta$.^{1-3,7} (Fig 2). Esta interacción del SAg con las células T permite la activación de entre el 5% al 30% del total de la población de células T, mientras que un antígeno convencional activa aproximadamente del 0.001% al 0.1% del total de células T. Esta gran escala de activación de células T por los SAg conlleva una producción masiva de citoquinas, especialmente el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleuquinas 1 (IL-1) e interleuquinas 6 (IL-6).^{1,2}

MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE SUPERANTÍGENOS

La mayor parte de los superantígenos son toxinas de origen bacteriano. Fundamentalmente se destaca el *estafilococo aureus* con las clásicas enterotoxinas A, B, C (variantes C1, C2, C3), D, E y las de las recientemente descubiertas G, H, I y las toxinas del shock tóxico (TSST-1) con su variante bovina, las toxinas exfoliativas EFA y ETB.² Las enterotoxinas constituyen una familia de polipéptidos de ocho cadenas con un bucle típico disulfuro, el cual puede contribuir a la actividad emética de estos SAg. Las toxinas exfoliativas A y B, también llamadas exfoliantes o epidermolíticas, son proteínas biológicamente relacionadas pero inmunológicamente distintas. Estas toxinas están relacionadas en la patogenia del síndrome de piel escaldada estafilocócico.

Los SAg producidos por los *estafilococos piogenes* incluyen las clásicas toxinas eritrogénicas A y C, también llamadas exotoxinas pirógenas A y C, y las de más reciente descubrimiento son la SPEF, el SAg estreptocócico (SSA), mitógeno del *S. pyogenes* (SPM) y SPM-2, SME2, SEPG, SPEH, SPEJ y SME2-2. La proteína M del estreptococo tiene propiedades de SAg.

Las enterotoxinas del *clostridium perfringens* (CPET), involucradas en el envenenamiento por alimentos, se ha reportado que actúan como SAg al inducir la proliferación importante de células T humanas que expresan cadenas $V\beta$ 6-9 y $V\beta$ 22 en sus TCR.

Entre los microorganismos gram negativos conocidos que producen SAg está la *Yersinia pseudotuberculosis*, que causa enteritis y linfadenitis mesentérica. Hasta el momento se han reportado tres variantes de estas proteínas mitoquénicas. La *Yersinia enterocolitica* también se ha documentado que produce SAg.²

El micoplasma artritis produce un SAg llamado MAM, una toxina que no tiene homología con los SAg de estafilococo o del estreptococo.

Aunque es evidente que otros virus pueden codificar para superantígenos, la mayoría de datos experimentales se han basado en el estudio del virus de tumor mamario, el cual produce SAg endógeno, a pesar de reportes que sugieren la actividad de ciertas proteínas virales producidas por el VIH, herpes virus, Epstein-Barr y el virus de la rabia que actúan como SAg. Aún falta mucho por investigar.²

Debemos tener en cuenta que, dentro de una misma especie, no todas las cepas poseen la capacidad de producir dichas toxinas e incluso las que poseen dicha capacidad no siempre las producen, puesto que para ello precisan de un contorno ambiental adecuado.⁷

Así, se han visto implicados diferentes factores que influyen en la etiopatogenia de las enfermedades producidas por SAg. Estos factores se pueden resumir en tres grupos: gérmenes/toxinas; características del foco infeccioso y susceptibilidad individual, y las complejas combinaciones que se pueden producir entre ellas, que se van a traducir en un amplio espectro de presentación de formas clínicas.⁷

SUPERANTÍGENOS Y ENFERMEDAD DE PIEL

El prototipo de la enfermedad mediada por los superantígenos es el síndrome de choque tóxico (TSS), en el que el 50% de los casos no menstruales y el 25% de los casos menstruales son provocados por la toxina TSST-1. El otro 25% del TSS se produce por los superantígenos SEB y SEC. Los linfocitos T $V\beta$ 2 se incrementan durante la fase aguda del síndrome, lo que causa un aumento en la liberación de L1-2, TNF- α e interferón $-\gamma$ por linfocitos y macrófagos.¹⁹

En relación con la epidemiología:

- El 95% de los casos de TSS de pacientes en período de menstruación está relacionado con la utilización de ciertos tampones de alta absorbencia, que contribuyen a que el epitelio cervicovaginal sea colonizado por el estafilococo productor de toxina.

Superantígenos

- Un 40% de los TSS en pacientes que no tienen la menstruación provienen de infecciones producidas por el estafilococo, ya sea después de cirugía, por el uso del diafragma, posinfluenza y en el síndrome descamativo recalcitrante que acompaña al sida.²

La presentación clínica del TSS se caracteriza por fiebre alta, malestar general, mialgias, cefalea, rash e hipotensión. Son frecuentes el rash eritematoso sobre el tronco y las extremidades, el eritema y la descamación de las palmas y las plantas, así como el eritema de membranas mucosas y conjuntivas. En fases tempranas de la enfermedad generalmente hay leucocitosis con bandemia; posteriormente puede existir linfopenia, y trombocitopenia; y hay datos de laboratorio que la correlacionan con la hipoperfusión y el daño orgánico, pudiéndose desarrollar una coagulación intravascular diseminada. Anticuerpos contra TSST-1 no se detectan o se encuentran a títulos bajos en pacientes con TSS en relación con sujetos sanos, lo cual sugiere que la ausencia de inmunidad a la toxina puede ser un factor de riesgo para el TSS.²

El síndrome del choque tóxico producido por las toxinas del *estreptococo del grupo A* (SPEA, SPEB) puede manifestarse de forma más dramática y con resultados letales. Puede entrar al cuerpo a través de la piel, causando dolor en el sitio de infección, lo cual siempre precede a los síntomas. Posteriormente progresa a fascitis necrotizante o miositis, o la infección puede localizarse en la pelvis o en el abdomen; el rash sólo se presenta en el 10% de los casos, y pueden evolucionar a choque o falla orgánica múltiple. Frecuentemente se encuentran niveles muy altos de CPK, lo que refleja la necrosis muscular. La progresión de la enfermedad es rápida por la gran destrucción tisular. La muerte ocurre en menos de 24 horas de iniciado el cuadro.²

En vista de la evolución tan rápida del TSS producido por las toxinas del estreptococo, el diagnóstico debe sospecharse por clínica, por el aislamiento del *estreptococo del grupo A* en un sitio normalmente estéril, si hay hipotensión y compromiso multisistémico. Su tratamiento debe consistir en la instauración de antibióticos, la restitución de líquidos y un adecuado soporte cardiovascular.

Las enterotoxinas del *estafilococo aureus* (SEB y SEC-1) causan intoxicación alimenticia manifestada por dolor abdominal agudo, vómito y diarrea posterior a la ingesta de comida contaminada con *S. aureus*.

Es posible también la participación del SAg en la patogénesis de algunas formas de psoriasis, ya que esta enfer-

medad en edad pediátrica está precedida generalmente de faringitis estreptocócica con un incremento en los niveles de antiestreptolisinas, y las lesiones de la piel presentan un infiltrado de células TCD4 y CD8 Vβ2+.²

SUPERANTÍGENOS Y DERMATITIS ATÓPICA

Aunque el factor exacto patogénico en DA permanece sin ser elucidado, es claro que son múltiples los factores que contribuyen a la etiopatogenia de ella: inflamación local con monocitos y células T, degranulación de mastocitos, inmunidad humoral y celular alterada, historia familiar de atopia, y últimamente la función de los superantígenos.^{1,8} El papel preciso de cada uno de estos elementos, así como la contribución de factores exógenos como alérgenos o infección, están por determinarse.^{1,2,8-12}

La colonización bacteriana ha sido bien establecida en varios estudios como un disparador o un factor exacerbante en DA.^{1,6,8,10,12,13,18} El *estafilococo aureus* ha sido aislado en más del 90% de las pieles afectadas de atopia. Más de la mitad de las cepas de *estafilococo aureus* aisladas de estos pacientes han mostrado que segregan toxinas, principalmente exotoxinas del *estafilococo aureus A* (SEA), exotoxinas del *estafilococo B* (SEB) y toxinas del shock estafilococo tóxico (TSST-1).^{1,2,3,6,13,14} Así mismo el SEB, aplicado directamente en la piel de sujetos normales o en piel sana de pacientes atópicos produce eritema e induración. Es muy interesante ver que pequeñas cantidades (nanogramos) de superantígenos son necesarias para disparar una reacción inflamatoria *in vivo* cuando el queratinocito expresa antígenos leucocitarios humanos de la región DR (HLA-DR).⁵ Muchos pacientes con DA presentan una inmunoglobulina E (IgE) específica directa contra las toxinas estafilocócicas encontradas en su piel. Basófilos y mastocitos de pacientes con antitoxina IgE segregan histamina al exponerse a estas toxinas, pero no lo hacen al responder a toxinas a las cuales ellas no tienen IgE específicas.⁶ El superantígeno induce expresión de las células T mensajeras por vía de los receptores de antígenos de linfocitos cutáneos (CLA), estimulando la producción de interleuquina 12 (IL-12).¹⁴ (Fotos 1 a 3).

Autores como Leung⁶ han propuesto que SAg secretados por estafilococos en la superficie de la piel penetran la piel inflamada y estimulan las células de Langerhans epidérmicas y macrófagos, produciendo IL-1, factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-12. La producción local de IL-1 y TNF induce la expresión de E-selectina en el endotelio vascular, permitiendo un flux inicial de CLA + células T

Superantígenos



Foto 1. Dermatitis Atópica

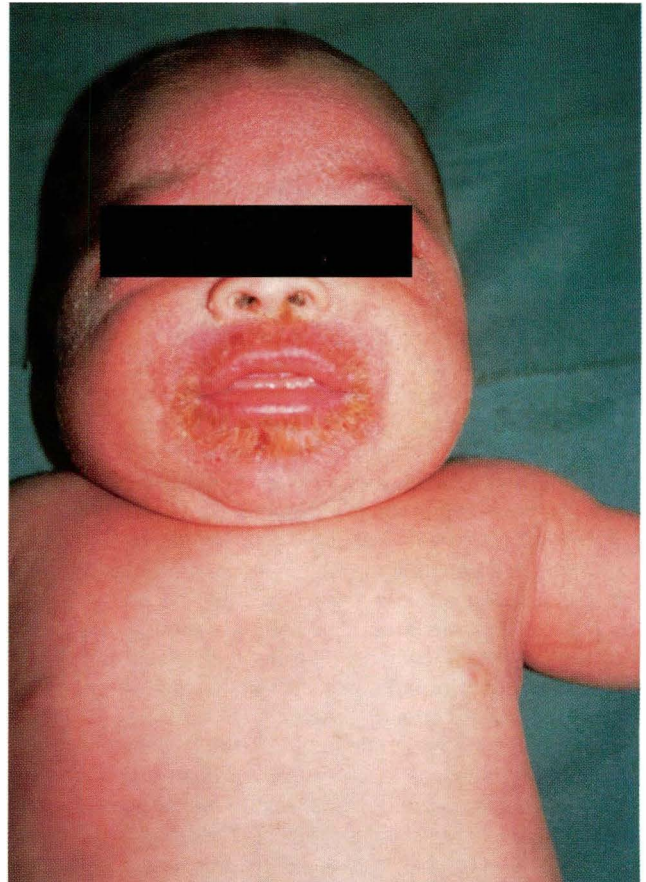


Foto 2. Eczema perioral

memoria/efectoras. La secreción local de IL-12 puede aumentar la expresión de CLA en aquellas células activadas por alérgenos o SA y, de este modo, aumentar la eficiencia de las células T, lo que recircula la piel. Las células de Langerhans, estimuladas por toxinas, segregan IL12, migran hacia los nódulos linfáticos asociados con la piel y actúan como células presentadoras de antígenos, sobre-regulando la expresión de CLA, y creando de este modo células T de memoria adicionales. La presencia del superantígeno en la piel lesionada de DA nos hace predecir que se expandirán células T con TCR-V β en la piel inflamada, lo mismo que CLA circulantes.⁶ Todos estos mecanismos tienden a amplificar la inflamación local en la DA y a crear un medio favorable para la colonización del estafilococo en la piel. Otro papel atribuido a los superantígenos microbianos, principalmente el producido por el *estafi-*



Foto 3. Sobreinfección bacteriana

Staphylococcus aureus, es la prolongación de la supervivencia de los monocitos-macrófagos. Se ha demostrado que, al incubar monocitos de sangre periférica de pacientes con DA con toxina del shock tóxico toxina-1 (TSST-1), se produjo una disminución significativa de la apoptosis de monocitos y una estimulación en la producción de citoquinas que aumentan la supervivencia: el factor de estimulación colónica macrófagos-granulocitos (GM-CSF), IL1 β y TNF- α . En este experimento se encontró que GM-CSF era la citoquina responsable de la inhibición de la apoptosis y perpetuaba la cronicidad de la inflamación. El evento inicial en la colonización bacteriana requiere de la "adherencia" del *estafilococo aureus* a la piel; si éste se pega firmemente a la piel hay un riesgo mayor de infección. Las moléculas de superficie responsables de esta adherencia son conocidas como "adhesinas".¹⁵ Durante los últimos años importantes adhesinas estafilocócicas han sido identificadas como responsables de la interacción inicial entre la bacteria y las células epiteliales de los diferentes tejidos. Se incluyen proteínas ligantes de fibronectina A y B, proteínas ligantes de fibrinógeno y adhesinas de colágeno. Se ha establecido bien que los ligantes tisulares para algunas de estas adhesinas estafilocócicas (fibronectina y colágeno) son regulados positivamente por citoquinas pro-inflamatorias como TNF α y factores de crecimiento de células T.⁶ Se ha visto que el tratamiento sólo con esteroides tópicos reduce las cantidades de *estafilococo aureus* en la lesión de DA, pero estos esteroides son mucho más efectivos si los combinamos con antibióticos tópicos. El esteroide no afecta directamente el crecimiento de la bacteria; lo que sí se sabe es que la piel inflamada incrementa la adherencia del estafilococo, provocando su mayor colonización. Se ha demostrado un incremento de la adhesión del *estafilococo aureus* al queratinocito de la piel del paciente atópico, característica que no presenta esta bacteria por sí sola.⁶

Varias especies de hongos (*Cándida albicans*, *Tricophyton*, *Malassezia furfur* y *P. ovale*) han sido implicados como factores causales de la patogenia de la DA. Al *Pitirosporum ovale*, un organismo lipofílico que puede colonizar la piel principalmente de niños y adultos jóvenes, se le ha encontrado una Ig E específica hasta en un 49% de los pacientes con DA,^{6,14} hecho que ha sido corroborado con el mejoramiento clínico de estos pacientes, al ser tratados con ketoconazol.¹⁴ El *Malassezia furfur* se ha detectado en el 70% de pacientes con DA sensibilizados al *Malassezia*, pero se necesitan más

estudios en mayores grupos poblacionales para evaluar el papel de este hongo en la patogenia de la DA.

SUPERANTÍGENOS Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Esta vasculitis sistémica que se presenta en niños pequeños tiene muchas características del TSS. Se presenta en tres fases:

1. La aguda o febril. Fiebres altas de 7 a 14 días con hiperemia conjuntival, lengua en fresa, labios rojos con fisuras, edema de manos y pies, rash cervical y linfadenopatías generalizadas.
2. Fase subaguda. Se inicia al desaparecer la fiebre y dura menos de 25 días, con una descamación de los dedos de manos y pies, artritis, artralgias y trombocitosis.
3. Fase de convalecencia donde desaparecen los signos y la velocidad de sedimentación globular.^{2,16,17}

La enfermedad se acompaña de alteraciones cardíacas en un 20% a 50% de los pacientes. Durante la fase aguda los pacientes presentan frecuentemente elevación de las células T V β 2 y V β 8.1, las cuales regresan a la normalidad en la etapa de convalecencia. Cultivos de la piel y membranas de pacientes con Kawasaki han reportado estafilococo aureus y estreptococos pyogenes productores de TSST-1 y de SPED/SPECE, respectivamente. El tratamiento con dosis altas de gammaglobulina intravenosa es dramáticamente efectivo junto con salicilatos.

CONCLUSIONES

Los SAg son proteínas producidas por microorganismos, que tienen la capacidad de activar a las células T en una forma indiscriminada, lo cual inicia una liberación masiva de citoquinas principalmente pro-inflamatorias, que juegan un papel importante en la patogénesis de varias enfermedades desencadenadas por los superantígenos. Estos SAg parecen desencadenar una respuesta muy variable en cada huésped, en el momento de cada huésped y en el medio donde el microorganismo productor del SAg se encuentre. El conocimiento del SAg como desencadenante de estas enfermedades ha llevado al uso de nuevos tratamientos; sin embargo, el reconocimiento de los SAg en otras enfermedades continúa siendo tema de investigación.^{2,7}

Superantígenos**Bibliografía**

1. Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J. Am Acad Dermatol* 1998; 39: 383- 398.
2. Gómez GP, Espinosa SE. Superantígenos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2004; 13: (1)
3. Rosen H. Superantigens . *International Journal of Dermatol.* 1997 Jan ; 36(1) : 14-6.
4. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial Peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002 Oct 10; 347(15):1151-60.
5. Cooper KD, Stevens SR. T cells in atopic dermatitis . *J Am Acad Dermatol* 2001 Jul;45(1 Suppl) : S10-S2.
6. Leung DY. Atopic dermatitis and the immune system: the role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jul;45(1 Suppl) :S13-6.
7. Nagore E, Sánchez JM, Febrer MI. Exantemas probablemente mediados por Superantígenos. A propósito de dos observaciones. *Actas Dermosifilog* 1999; 90:31-36.
8. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Dec;49(6): 1088-95.
9. Tamayo L, Montoya C. Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica. *Rev. Asoc Col.Dermatol* 2003;11:13-28.
10. Krafchik BR. Eczematous disorders. En: Laurence F, Eichenfield LF, Nancy B, Esterly. *Textbook of Neonatal Dermatology*, Philadelphia, W.B. Saunder Co 2001.
11. Diepgen TL. Atopic dermatitis: the role of environmental and social factors, the European experience. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jul;45 (1 Suppl):S 44 -8.
12. Lever R. The role of food in atopic eczema. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jul;45(1 Suppl) : S57- 60.
13. Leung DY. Immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Inmunol and Allergy clinic of Nort Am.* 2002;22:8-18.
14. Jones SM. Triggers of atopic dermatitis. *Inmunol Allergy Clinic of Nort Am* 2002;22: 22-36.
15. Nancy Castro Salgado. Algunas consideraciones respecto a alteraciones de las moléculas de adhesión. *Rev. Asoc. Col Dermatol* 2001; 9(1): 417-20.
16. Rojas RE, Cisneros GN, Martínez Cairo. Superantígenos en la enfermedad Humana. *Rev Alergia Méx* 1997; 44(3):77-82.
17. Nordwig S, Birger K NS, Elizabeth A. Staphylococcal in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:67-72.
18. Donald L . Superantigens, steroid insensitivity and innate immunity in atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl.* 2005, 215:11-15.
19. Faulkner L, Cooper A, Fantino C, Altmann DM, Srisakandan S. The mechanism of superantigen-mediated toxic shock: not a simple Th1 cytokine storm. *J Immunol.* 2005 Nov 15;175(10):6870-7.

