



Sociedad Argentina de Pediatría

Dirección de Congresos y Eventos



**SEMANA de CONGRESOS
y JORNADAS NACIONALES 2017**

Fisiopatología de la dermatitis atópica.

- Andrea Santos Muñoz
- Hospital Aleman de Buenos Aires



ANDREA SANTOS MUÑOZ
- DERMATOLOGÍA GENERAL E INFANTIL -

+ Algunas notas introductorias:

- Enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por intenso prurito y lesiones eczematosas recurrentes.
- Afecta 1/5 de la población en países desarrollados.
- 60% casos antes del 1er año de vida pero puede aparecer en cualquier momento
- 70% de los pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedades atópicas.
- Un padre atópico duplica la posibilidad de ser atópico y los dos padres atópicos aumenta 5 veces el riesgo de ser atópico
- Exposición temprana a endotoxinas, jardines maternas, familias numerosas y mascotas protegerían de la atopía (hipótesis de higiene)
- No hay relación entre el momento de introducción de la alimentación solida o la alimentación de la embarazada con el riesgo de DA.
- Historia familiar de atopía y mutación del gen de la filagrina (FLG) son los factores de riesgo mayores para la DA





Patogenia de DA

- Enfermedad compleja:
 - Anormalidades de la barrera cutánea
 - Alteraciones en la respuesta inmune:
 - Alteración en la inmunidad innata
 - Respuesta Th2 adaptativa aumentada
 - Alteración del Bioma cutáneo

Inside-outside (alteración inmunológica)
VS
outside-inside (alteración de barrera)?





Patogenia de DA

- Enfermedad compleja:
 - Anormalidades de la barrera cutánea
 - Alteraciones en la respuesta inmune:
 - Alteración en la inmunidad innata
 - Respuesta Th2 adaptativa aumentada
 - Alteración del Bioma cutáneo

Inside-outside (alteración inmunológica)
VS
outside-inside (alteración de barrera)?





Patogenia de DA: barrera cutánea.

- Alteración de la BC es la característica de la DA.
- El estrato corneo protege de estímulos ambientales, alérgenos, irritantes, infecciones y previene TEWL.
- La alteración de la BC es la causa principal de secreción de mediadores proinflamatorios.
- Mutaciones del gen de la Filagrina (FLG) son los responsables principales de esta alteración.





Patogenia de DA: barrera cutánea.

- La función de barrera se focaliza en el estrato córneo que consiste en ladrillos de corneocitos embebidos en filamentos de queratina e inmersos en una matriz de productos de degradación de la FLG.
- El **déficit de FLG** es el mayor determinante de la alteración de la BC
- Otros factores:
 - disbalance en la actividad proteasas/antiproteasas (LEKTI)
 - Alteraciones genéticamente determinadas de las tight junction dentro del estrato granuloso.
 - Colonización microbiana.
 - Liberación de citoquinas proinflamatorias.
- +
 - Alteración genética de la BC con aumento de TEWL.





Patogenia de DA: genética

- Concordancia de 80% en gemelos monocigóticos
- Locus relacionado con la BC: Cr 1q21 , complejo de diferenciación epidérmica. Incluye FLG.
- Mutación del gen de FLG se asocia con DA de inicio temprano y con dermatitis de las manos y los pies del adulto.





Patogenia de DA: genética.

- 32 loci susceptibles relacionados con DA.
- Principal factor de riesgo: **mutación del gen de la FLG.**
- No todos los pacientes con DA tienen esta mutación.
- Necesaria pero no suficiente para causar DA.
- La filagrina es fundamental en la integridad de la BC y sus productos de degradación forman el factor humectante natural, contribuyen a la mantención del pH y preservan la función de barrera del estrato corneo.
- La inflamación también altera la función de la FLG: IL-4, IL-13, TNF and IL- 25 reducen la expresion de FLG.



+ Patogenia de DA: filagrina.

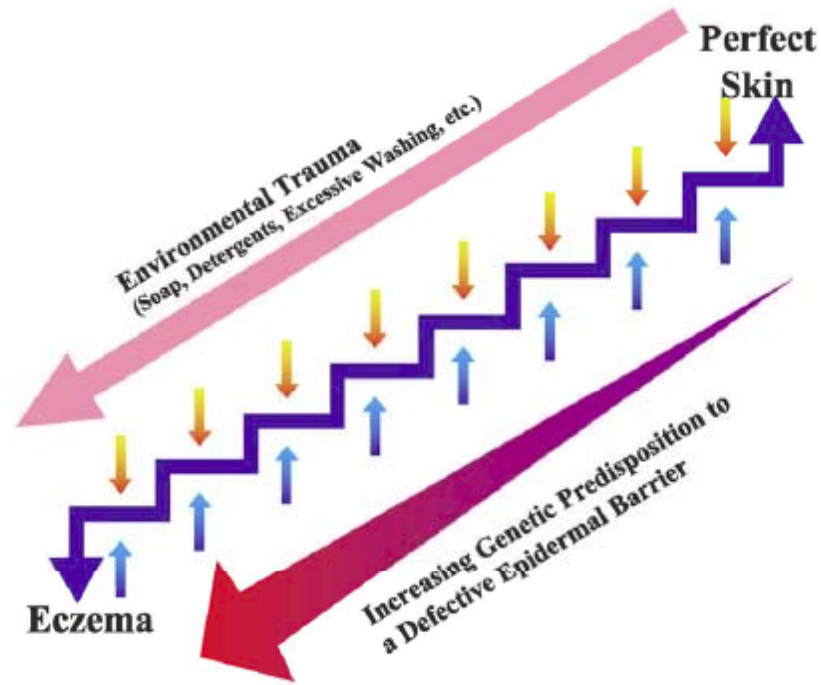
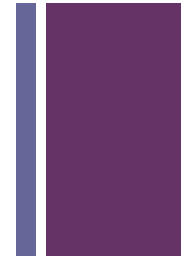
- El deficit de filagrina provoca:
 - Alteración de la diferenciación de los queratinocitos
 - Alteración de la cohesión e integridad de los corneocitos
 - Disminución de la formación de las Tight union (proteinas transmembrana) de la granulosa.
 - Aumento de la TEWL
 - Aumento del pH
 - Alteración de la formación de los lípidos de membrana.
 - Aumento de la colonización x *Staph Aureus*



+ Patogenia de DA: otros genes

- **SPINK5** este gen codifica una proteasa LEKTI1 que esta involucrada en la síntesis de filagrina (de profilagrina a filagrina) y es el gen responsable del Sme de Netherton.
- LEKTI1 ademas inhibe una enzima SCCE que también contribuye a la cohesión de los corneocitos. Al estar alterado también influye en la BC
- 5q31 (*KIF3A*), 11q13 (*OVOL1*), 19p13 (*ADAMTS10/ACTL9*)





Allergy 2009; 64: 265–275



ANDREA SANTOS MUÑOZ
- DERMATOLOGÍA GENERAL E INFANTIL -



Alteración de la BC

- ↓ Inmunidad Innata
- ↓ ceramidas,
- ↑ de las enzimas proteolíticas endógenas
- ↑ pérdida transepidérmica de agua.
- ↑ pH

INFLAMACIÓN





Patogenia de DA

- Enfermedad compleja:
 - Anormalidades de la barrera cutánea
 - Alteraciones en la respuesta inmune:
 - Alteración en la inmunidad innata
 - Respuesta Th2 adaptativa aumentada
 - Alteración del Bioma cutáneo

Inside-outside (alteración inmunológica)
VS
outside-inside (alteración de barrera)?



+ Patogenia de DA: rta inmune innata

- 1 linea de defensa:
 - Barrera cutánea
 - Péptidos antimicrobianos
 - Citoquinas
 - CPA, Mastocitos, PMN.
 - Flora microbiana residente
- Una vez que el Ag sorte la BC comienza la respuesta inmune de tipo innata con los TLR expresados x los queratinocitos y CPA.
- Esta estimulación de los TLR lleva a la síntesis de péptidos antimicrobianos, citoquinas y refuerzo de las Tight Junction para evitar la invasión de alergenos o microbios.
- En DA la función de los TLR esta disminuida.
- Los péptidos antimicrobianos están disminuidos: colonización x *S. Aureus* y favorece replicación viral e inflamación crónica.





Patogenia de DA

- Enfermedad compleja:
 - Anormalidades de la barrera cutánea
 - Alteraciones en la respuesta inmune:
 - Alteración en la inmunidad innata
 - Respuesta Th2 adaptativa aumentada
 - Alteración del Bioma cutáneo

Inside-outside (alteración inmunológica)
VS
outside-inside (alteración de barrera)?



+ Patogenia de DA: rta inmune adaptativa

- Respuesta bifásica: aguda Th2, crónica Th1.
- En la **fase aguda** de la DA aumentan la expresión de L Th2, Th22 y Th 17
- **Citoquinas IL4, IL13, IL 31 e IL22** que modulan la función de barrera y promueven hiperplasia epidérmica
 - ↓ la diferenciación epidérmica,
 - ↓ la expresión de FLG
 - ↓ lípidos de membrana
 - ↓ péptidos antimicrobianos
 - ↑ diferenciación Th2 alérgeno específico
- IL-31 + prurito severo.
- IL22 –IL 31 relacionados con severidad de DA





Patogenia de DA: rta inmune adaptativa

- Respuesta bifásica: aguda Th2, crónica Th1.
- En la fase **crónica** de la DA aumentan la expresión de LTh1
- **IFN- γ , IL 12, IL2, TGF β**
- IFN- γ inflamación crónica
- IL12 + NK e IFN- γ



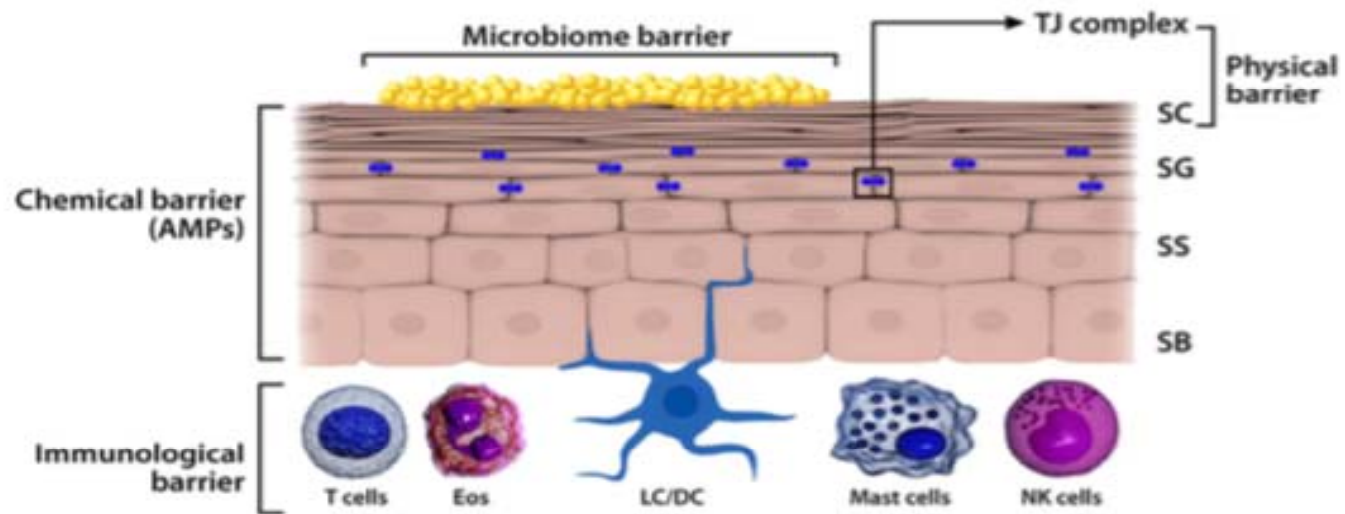


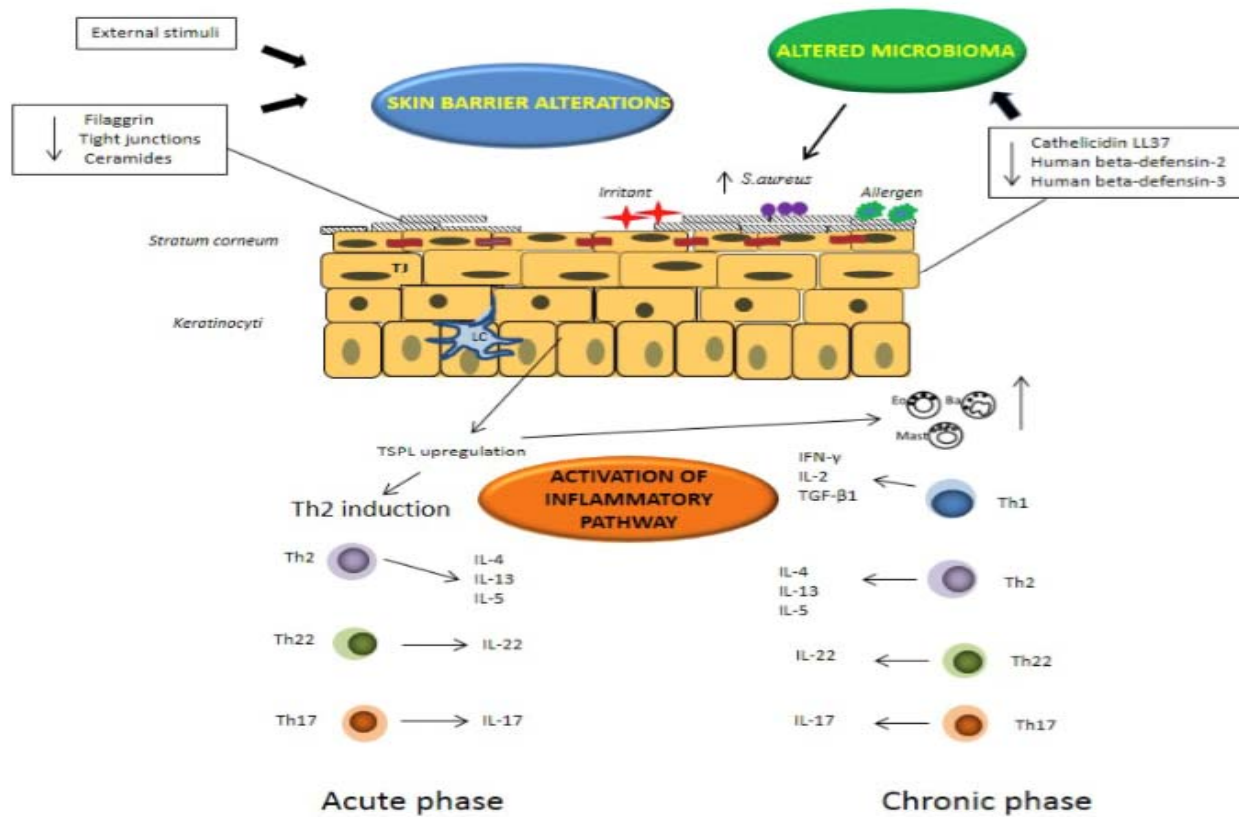
Patogenia de DA: rta inmune adaptativa

- **Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)** es una citoquina IL-7-like que se expresa en la células epiteliales de las superficies de barrera.
- TSLP promueve la diferenciacion de Th naive a LTh2
- TSLP podria ser marcador de severidad.



+ Piel normal







Patogenia de DA

- Enfermedad compleja:
 - Anormalidades de la barrera cutánea
 - Alteraciones en la respuesta inmune:
 - Alteración en la inmunidad innata
 - Respuesta Th2 adaptativa aumentada
 - **Alteración del Bioma cutáneo**

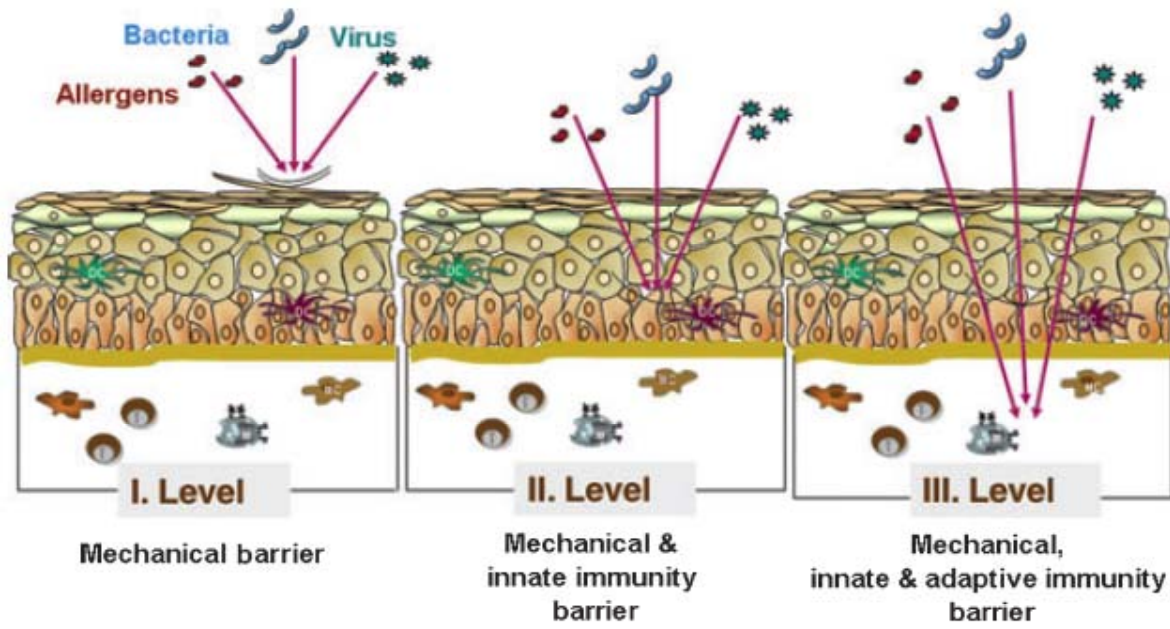
Inside-outside (alteración inmunológica)
VS
outside-inside (alteración de barrera)?



+ Patogenia de DA: microbioma

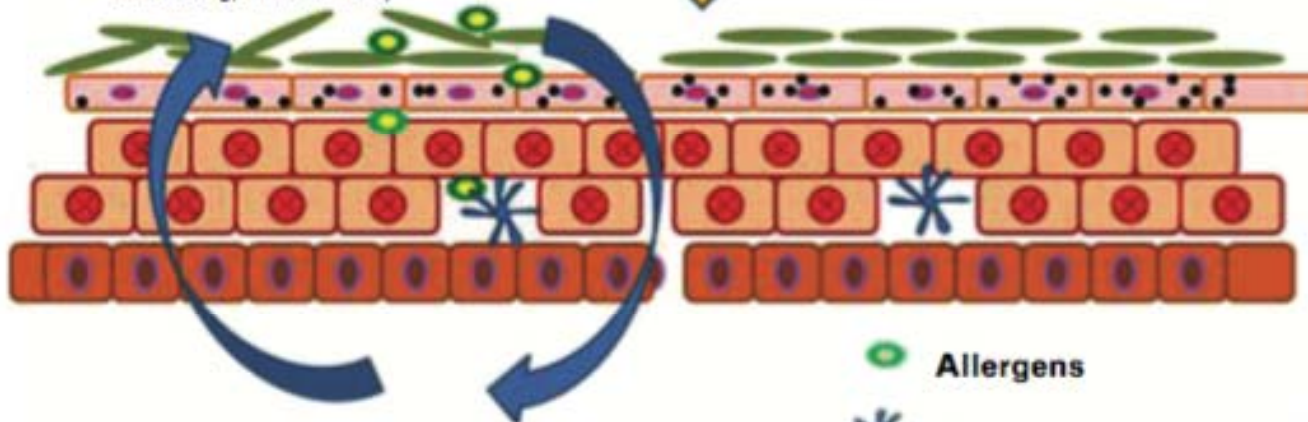
- Pacientes con DA son mas propensos a infecciones con cutáneas bacterianas y virales.
- S. Aureus sobre la piel produce lipasas y proteasas que afectan afectan la integridad de la BC.
- Los pacientes con DA presentan expresión de TSLP aun antes de presentar leisones clínicas y también aumentan la posibilidad de infecciones virales.





Atopic dermatitis initiation

1. Disrupted barrier (FLG mutation or dryness from cleansing/environment)
2. Allergen and irritant influx



3. Inflammatory T cell responses initiated by keratinocytes (e.g. TSLP) and dendritic cells

- Allergens
- Antigen-presenting cell
- Emollient
- Keratinocytes



Conclusiones:

- **La DA es una enfermedad inflamatoria pruriginosa que resulta de la interrelación entre:**
 - **susceptibilidad genética que genera una alteración de la barrera cutánea.**
 - **sistema inmune innato**
 - **respuesta inmunológica a antígenos microbianos y ambientales.**
 - **Distintos subtipos?**





Conclusiones II

- Alteración genéticamente predispuesta de la BC.
- Alteración en la respuesta inmune innata y adaptativa.
- Alteración del del microbioma del huésped. (S Aureus y Epidermidis)

- **CREMAS
HIDRATANTES!!!!!!!!!!!!!!**
- 2da Línea: antiinflamatorios tópicos
- Casos severos
Inmunomoduladores
- Antibióticos o antisépticos cuando son necesarios
- Nuevos tratamientos.



Conclusiones III

- El manejo adecuado de la DA incluye:
 - Estrategias que mejoren la BC
 - Tratamiento proactivo de la inflamación
 - Educación del paciente y sus cuidadores



Futuro:

- Biomarcadores, test específicos
- Delinear distintos fenotipos de DA
- Tratamientos específicos para contrarrestar los distintos mecanismos genéticos e inmunológicos involucrados en los distintos pacientes





Referencias

- Lancet 2016; 387: 1109–22
- J Allergy Clin Immunol 2014;134:769-79
- Curr Opin Pediatr 2016, 28:456 – 462
- Asian Pac J Allergy Immunol 2016;34:98-108
- Current Opinion in Immunology 2016, 42:1–8





GRACIAS

   /asmdermatologia

WWW.ASMDERMATOLOGIA.COM