



**Improve
Veterinary Education**

ISVPS

Dermatología Formación Online

Módulo: Anatomía y fisiología de la piel y procesos patológicos cutáneos

Semana 2

Autor: Dr Aiden P. Foster

PhD, Dip ACVD, MRCVS

Experto: Gustavo Machicote

DVM, MSC

Nota: los derechos de autor sobre estas notas son de propiedad conjunta entre el orador del curso y Improve International Ltd y el material no debe copiarse ni distribuirse sin el permiso / autorización previa de cualquiera de las partes. Improve International Ltd. ha hecho todo lo posible para garantizar que la información contenida en estas notas y en otro material enseñado sea precisa, pero no puede asumir ninguna responsabilidad por los problemas derivados de los errores en ellos.



+34 911 881 568



info.es@improveinternational.com



www.improveinternational.com

Anatomía y fisiología de la piel y procesos cutáneos patológicos

Semana 2

Objetivos de aprendizaje

- Describir los procesos anatomopatológicos inflamatorios frecuentes que afectan al pelo y a los anejos cutáneos y sus lesiones macroscópicas.
- Reconocer la histopatología no inflamatoria habitual de los anejos cutáneos.
- Explicar cómo se relacionan los procesos anatomopatológicos con los signos clínicos y con el diagnóstico de la enfermedad.
- Explicar cómo funciona la piel como una barrera física.
- Describir las consecuencias de una barrera epidérmica inadecuada.
- Resumir los principales componentes de los sistemas inmunitario innato y adquirido.
- Comprender cómo se interrelacionan los componentes del sistema inmunitario.
- Explicar los mecanismos que conducen al desarrollo de la hipersensibilidad en un individuo.
- Describir la fisiopatología de los cuatro tipos principales de reacciones de hipersensibilidad.
- Indicar ejemplos de dermatopatías asociadas a cada tipo de respuesta de hipersensibilidad.

LECCIÓN 1

PROCESOS PATOLÓGICOS DEL PELO

INTRODUCCIÓN

Después de las lecciones centradas en la histopatología de la piel, ahora vamos a centrarnos en la anatomía patológica del pelo y de los folículos pilosos. Veremos los patrones histopatológicos más frecuentes y tendremos en cuenta cómo se relacionan con los casos clínicos.

Lesiones macroscópicas

Hay algunas lesiones macroscópicas que son indicativas de patología folicular. Compruebe que está familiarizado con estos términos.

Alopecia	Pérdida del pelo, de parcial a completa.
Moldes o vainas foliculares	Queratina y material folicular adherido al tallo del pelo.
Comedones	Restos sebáceos y epidérmicos que bloquean el folículo piloso.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

La inflamación del folículo es un hallazgo habitual, y hay que considerarlo siempre junto con el resto de signos y con la historia clínica.

La foliculitis puede ser un hallazgo primario y también secundario a otras dermatosis pruriginosas, hormonales o a defectos en la queratinización. Ahora veremos los patrones de enfermedad que afectan al folículo piloso y a las estructuras asociadas.

El patrón de inflamación que afecta a los folículos pilosos es una observación importante y puede ser la base para establecer el diagnóstico etiológico. Las enfermedades asociadas con inflamación del folículo piloso pueden ser piodermas bacterianas de superficiales a profundas, que pueden estar asociadas a demodicosis o dermatofitosis. La inflamación se puede extender dentro de la dermis e incluso llegar a provocar una dermatitis piogranulomatosa.

Las lesiones clínicas de la foliculitis y de la perifoliculitis son inespecíficas. Debido a que la inflamación se encuentra en el folículo y alrededor de este, se pueden ver

eritema, pápulas foliculares, pústulas y alopecia.

Foliculitis luminal

Las células inflamatorias se acumulan en la luz y a lo largo de toda la longitud del folículo piloso.

Se pueden ver algunas células en las paredes, pero las paredes no son la diana. Este patrón es **muy frecuente** en el perro y suele ser debido a foliculitis bacterianas. Los neutrófilos predominan en las infecciones **bacterianas**, en las dermatofitosis y en las demodicosis. Los eosinófilos son mucho más infrecuentes, pero se pueden ver en procesos raros, como por ejemplo la pustulosis eosinofílica estéril.

Es frecuente ver células inflamatorias en la pared, así como en la luz, pero esto solamente es porque las células están migrando desde los vasos sanguíneos - las paredes no son la diana.

Foliculitis parietal

La foliculitis parietal se desarrolla después de que las células inflamatorias perifoliculares migran dentro de la pared del folículo. La foliculitis parietal se desarrolla después de que las células inflamatorias perifoliculares migran dentro de la pared del folículo. La inflamación se dirige de manera específica contra la pared (vaina radicular externa) del infundíbulo o del istmo. Es un hallazgo menos frecuente.

Foliculitis parietal de la interfase

Es en esencia lo mismo que la dermatitis de la interfase comentada en la lección previa. Es un proceso inmunomediado donde el objetivo es la capa basal (la continuación del estrato basal que forma la vaina radicular externa).

Los cambios anatomopatológicos incluyen degeneración hidrópica, apoptosis de los queratinocitos y exocitosis linfocítica.

Ejemplos son el eritema multiforme, las variantes de lupus eritematoso cutáneo y la dermatopatía isquémica. Si el proceso se circunscribe al folículo piloso, habría que tener en cuenta demodicosis, dermatofitosis y dermatitis exfoliativa felina.

Foliculitis parietal infiltrativa

En este caso, la pared está infiltrada por linfocitos o histiocitos, mientras que no

se observan cambios en la interfase (no hay degeneración hidrópica ni apoptosis).

Si está afectada la epidermis, un posible diagnóstico diferencial es el linfoma epiteliotrópico.

Si se limita a los folículos, entonces hay que considerar patologías de poco frecuentes a raras, como la foliculitis parietal idiopática felina, la dermatitis exfoliativa felina, la demodicosis, la dermatofitosis, la foliculitis parietal granulomatosa, las reacciones medicamentosas y la foliculitis parietal mucinosa degenerativa (gatos).

Se pueden observar estos patrones como parte de patologías habituales, como las enfermedades alérgicas de la piel de los gatos.

Foliculitis parietal necrotizante

En este patrón, suelen predominar los eosinófilos y provocan rotura importante de los folículos con la posterior forunculosis (véase a continuación).

Esta infiltración daña los folículos con hemorragia, mucinosis y edema.

Se ve con más frecuencia después de picaduras de himenópteros y en infecciones víricas.

Ejemplos son forunculosis eosinofílica de la cara, hipersensibilidad a la picadura de mosquitos, dermatitis herpética, poxvirus y reacciones medicamentosas.

Foliculitis parietal pustulosa

En este patrón, se forman pústulas dentro de infundíbulo folicular adyacentes al estrato córneo. Se observa en las foliculitis bacterianas, en las dermatofitosis y en el pénfigo foliáceo.

Forunculosis

La forunculosis hace referencia a la destrucción inflamatoria del folículo piloso, en la que se libera el contenido folicular, incluida la queratina y el sebo, dentro de la dermis.

Esto provoca una reacción de cuerpo extraño y una inflamación crónica. A menudo es el resultado de una foliculitis luminal, pero puede también tener su origen en traumatismos, p. ej., debido a dermatitis acral por lamido.

Lesiones clínicas

El resultado de la forunculosis son grandes pústulas, nódulos, fístulas, ampollas hemorrágicas, costras, erosiones/úlceras y alopecia.

Perifoliculitis

La perifoliculitis es una acumulación de células inflamatorias alrededor de los folículos pilosos sin infiltrado de la pared folicular. Suele ser debida a una foliculitis que está en remisión.

Bulbitis

La inflamación también se puede dirigir sobre el bulto (porción inferior) del folículo piloso. Se ve en patologías como la alopecia areata, en la cual hay infiltrados de linfocitos alrededor del bulbo en un patrón de ‘panal de abejas’.

Glándulas sebáceas y sudoríparas

La inflamación de las glándulas sebáceas se conoce con el nombre de adenitis sebácea. La inflamación de la glándula sudorípara epitriquial se denomina hidradenitis. Los hallazgos histopatológicos de la hidradenitis supurativa hacen pensar en la existencia de foliculitis bacteriana clínica, forunculosis o ambas cosas (Scott, 1995).

ENFERMEDADES NO INFLAMATORIAS

Este patrón incluye enfermedades no inflamatorias que afectan a los anejos o faneras. Muchos libros agrupan estas enfermedades como ‘dermatosis atróficas’, ya que algunas provocan cambios atróficos de la piel, de los folículos y del tejido conjuntivo.

Los procesos no inflamatorios que afectan a los folículos pilosos incluyen un grupo complejo de trastornos endocrinos y metabólicos donde predominan distintas fases o estadios del ciclo del pelo.

Los folículos telógenos son típicos de:

- Hiperadrenocorticismos/síndrome de Cushing

- Hipotiroidismo (manifestaciones cutáneas infrecuentes)
- Trastornos relacionados con los estrógenos

Las características clínicas son:

- Alopecia (bilateral, simétrica)
- Pigmentación aumentada o disminuida
- Pelaje grueso, seco, mate, frágil
- Queratinización /infecciones secundarias

Las características histológicas pueden incluir:

- Epidermis fina ortoqueratótica
- Queratosis folicular
- Atrofia de las glándulas sebáceas
- Folículos en fase telógena

Parada o detención del ciclo del pelo

Algunos libros describen este patrón como atrofia folicular. Sin embargo, los folículos no son atróficos como tal; este patrón es consecuencia de un ciclo anómalo del folículo piloso. Se puede ver la parada del ciclo del pelo en endocrinopatías, en la alopecia X, en la alopecia patrón, en la alopecia de los flancos canina, en la alopecia tras rasurado y en la alopecia inducida por la doxorrubicina.

Las características de la parada del ciclo del pelo son la reducción de los folículos en fase anágena, aumento de la fase kenógena, cambios distróficos, queratina infundibular, miniaturización de los folículos y ortoqueratosis. Se desconoce el mecanismo exacto de muchas de estas enfermedades.

Atrofia folicular

En estas patologías, los folículos son realmente atróficos, a menudo debido a la pérdida del aporte sanguíneo. Los folículos tienden a estar acortados y puede que los tallos pilosos estén ausentes. Ejemplos son dermatopatías isquémicas (vasculitis/vasculopatía) y procesos isquémicos como la alopecia por tracción y las alopecias postraumáticas.

El hiperadrenocorticismismo es un ejemplo verdadero de atrofia folicular debido a que el exceso de cortisol provoca el adelgazamiento de la piel.

Desarrollo anómalo

Estas patologías pueden tener como resultado una alopecia congénita o una alopecia que se desarrolla en fases tempranas de la vida.

Las características de estas patologías incluyen anejos cutáneos anómalos, agregados de melanina y folículos displásicos. En los perros crestados chinos y en los xolos o perros mejicanos sin pelo, se produce una displasia de los folículos pilosos. También existe una displasia folicular asociada a la raza en el perro de aguas portugués y en el retriever de pelo rizado, por ejemplo.

Lesiones clínicas

Las lesiones incluyen alopecia, hipotricosis, descamación y tapones foliculares (comedones).

LECCIÓN 2

INMUNOLOGÍA CUTÁNEA

BARRERA EPIDÉRMICA

Como vimos en lecciones previas, una de las principales funciones de la piel es la regulación inmunológica.

El sistema inmunológico entra en contacto con una gran variedad de antígenos diferentes. Algunos de estos son propios, mientras que otros son extraños; algunos son peligrosos mientras que otros no causan problemas. El sistema inmunitario necesita ser capaz de distinguirlos y responder de manera apropiada.

El sistema inmunitario innato hace referencia a la primera línea de defensa; es inespecífico y no tiene memoria. La barrera epidérmica se puede considerar la primera línea de defensa del sistema inmunitario innato.

Barrera epidérmica sana

La integridad de la epidermis es un componente muy importante del sistema inmunitario innato. Forma una barrera y también evita la pérdida de agua transepidérmica.

La capa más importante es el estrato córneo. Con frecuencia se describe, a nivel celular, como "ladrillos y mortero", algo que es una descripción acertada dado que tiene características como de si de una pared se tratara.

El estrato córneo está formado por corneocitos superpuestos ("ladrillos") unidos de manera estrecha por lípidos intercelulares y desmosomas. Los corneocitos se están desprendiendo de manera continua, lo que a menudo elimina los organismos externos mediante el proceso de descamación.

La matriz intercelular ("mortero") contiene distintas sustancias protectoras, las cuales pueden ser tóxicas para los organismos patógenos.

Ahora también sabemos que las bacterias comensales de la piel tienen un papel importante en la defensa frente a los ataques de bacterias más patógenas.

Barrera epidérmica defectuosa

Mientras que una epidermis sana ofrece una buena barrera, también tiene algunas debilidades que algunos patógenos utilizan para sacar ventaja.

- No es tan fuerte como para evitar la penetración de las pulgas y de los ácaros.
- Las bacterias estafilocócicas pueden avanzar más allá del fino estrato córneo y de los folículos pilosos menos protegidos.
- Las bacterias estafilocócicas y *Malassezia* tienen "adhesinas" de superficie que les permiten unirse a los corneocitos y a otras sustancias.

Una barrera epidérmica alterada puede provocar:

- Entrada de alérgenos y patógenos - desencadenando una respuesta inflamatoria que incluye una respuesta/cascada de citocinas y quimiocinas.
- Aumento de la pérdida de agua transepidérmica.
- Aumento de la permeabilidad cutánea.

Una barrera epidérmica defectuosa puede ser una parte importante de los cambios histopatológicos de la dermatitis atópica en personas. Por lo tanto, a menudo y como parte de un enfoque o abordaje multimodal, se recomiendan tratamientos que intentan mejorar la barrera epidérmica. En personas, los hidratantes/emolientes están muy aconsejados y van Zuuren *et al.* 2007, describen la evidencia para su uso en la revisión Cochrane.

En la dermatitis atópica en personas existen evidencias limitadas de los beneficios clínicos de los ácidos grasos esenciales.

“Se acepta que en la dermatitis atópica está presente alguna forma de disfunción de la barrera cutánea, aunque sea difícil de determinar si es un defecto primario, una inflamación secundaria o una combinación de ambas.” (Marsella, 2021, pág. 548)

Referencia

Marsella R (2021) *Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. Veterinary Dermatology* 32: 547-e151. <https://doi.org/10.1111/vde.12965>

En veterinaria, en lo que respecta a las dermatopatías, la piel con pelo es una barrera natural que permite la aplicación sencilla y regular de productos tópicos (en distintas formulaciones, desde pulverizaciones hasta cremas/pomadas/geles y champús) que pueden mejorarla.

En teoría, los productos orales y tópicos que se basan en ácidos grasos esenciales deberían mejorar la función de la barrera cutánea mediante la suma de lípidos intercelulares en el estrato córneo; aunque no está claro este beneficio en perros con dermatitis atópica. Se está estudiando acerca de la importancia de la barrera cutánea en las dermatopatías alérgicas caninas.

Influencia de la nutrición en la función de la piel

La mayoría de los animales ingieren dietas equilibradas y, aunque estudios experimentales han demostrado cambios en las características de la piel asociados a deficiencias nutricionales específicas, es improbable que la gran mayoría de animales bajo cuidados veterinarios desarrollen signos clínicos que afecten a la piel.

Hay algunos procesos sistémicos que pueden causar deficiencias, por ejemplo, hepatopatías o problemas digestivos. Un ejemplo del primero es **la necrosis epidérmica metabólica** que con frecuencia se asocia con hepatopatías graves o neoplasias pancreáticas y que se manifiesta, en parte, como procesos costrosos profundos de la parte distal de las extremidades y de otras zonas. Las patologías digestivas congénitas pueden incluir **la deficiencia en zinc** del bull terrier inglés.

Estas son patologías raras que reflejan la importancia de los aminoácidos en el metabolismo epidérmico y que el zinc tiene un gran número de efectos como son las metaloenzimas, la queratogénesis y la curación de las heridas.

La desnutrición, bien debida a la deficiencia en proteínas y otros nutrientes o secundaria a un proceso debilitante, puede provocar un pelaje mate, frágil y fino, y una piel seca y descamada. Esto es en parte reflejo de las altas necesidades de aminoácidos en la dieta para cubrir los requisitos para la renovación epidérmica y el crecimiento del pelo. Los aminoácidos que contienen azufre son habituales en la piel, lo que refleja la popularidad de los suplementos de azufre para todo tipo de trastornos cutáneos.

Las deficiencias en oligoelementos como el cobre, son de poco frecuentes a raras en animales de granja y pueden estar asociadas a baja fertilidad, retraso en el crecimiento y leucotriquia - provocando también lo que se denomina "anteojos" - reflejo de la importancia del cobre en la formación de la melanina.

Al igual que el zinc, la vitamina A tiene distintas funciones que pueden influir en el estado de la piel y del pelo. Algunos trastornos cutáneos pueden responder a suplementos con vitamina A o con zinc, pero esto puede que no refleje de manera necesaria una deficiencia en la alimentación - se ha especulado que dosis por encima de las fisiológicas pueden tener un efecto beneficioso a través de distintos mecanismos.

La deficiencia en vitamina C se ha asociado con el escorbuto en personas; las únicas especies que

se ven con frecuencia en la clínica veterinaria que tienen una alta dependencia de un aporte regular de vitamina C en el alimento son las cobayas. Mientras que, de nuevo, la deficiencia es rara, el impacto de distintas patologías que influyen en la absorción pueden provocar una mala calidad del pelaje y dermatopatías. **La vitamina D** se procesa en parte en la piel.

La biotina se ha descrito como un factor importante en la formación de las pezuñas y cascos en cerdos, ganado vacuno y caballos. Mientras que puede estar indicada la suplementación de las dietas en estas especies, no existen evidencias y no hay indicaciones sobre la administración de suplementos de biotina en perros o gatos con trastornos/problemas cutáneos.

SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Si la barrera física ha fallado, la piel tiene otras respuestas innatas frente a los patógenos. Ahora veremos cada una de estas respuestas.

Recuerde que mientras estos procesos intentan eliminar al patógeno, en los individuos hipersensibles o aquellos con autoinmunidad, existe una respuesta inmunitaria excesiva, la cual al final provoca el problema clínico.

Células del sistema inmunitario

Se incluyen mastocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos.

Recuerde que los mastocitos se encuentran en bajo número en la piel normal - sobre todo en gatos.

Los queratinocitos también se consideran células del sistema inmunitario. Actúan como células de guardia, producen interleucinas, quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento.

Fagocitos

Cuando los microbios han penetrado la barrera epidérmica, otra línea de defensa es el reclutamiento de células fagocíticas, sobre todo neutrófilos y macrófagos.

- Los macrófagos centinelas, las células dendríticas y los mastocitos detectan un organismo a través de sus receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés) que reconocen unas estructuras altamente conservadas llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). También detectan patrones moleculares asociados al daño (DAMP, por sus siglas en inglés).
- Las células activadas comienzan a secretar citocinas inflamatorias, quimiocinas y mediadores inflamatorios.

- Se activan las células de los vasos sanguíneos y los vasos se hacen más permeables.
- Esto permite un flujo de entrada de glóbulos blancos al lugar de la infección.
- Por lo general, son los neutrófilos los que llegan los primeros al lugar de la infección.
- Cuando se activan, liberan intermediarios reactivos de oxígeno y de nitrógeno, proteasas, elastasas y colagenasas.
- Los macrófagos llegan después de los neutrófilos.
- Los macrófagos activados secretan citocinas proinflamatorias como interleucinas (IL-1, -6, -8 y -12) y FNT- α . Estas citocinas activan a las células endoteliales, lo que aumenta aún más la permeabilidad de los vasos y permite que entren incluso más células inflamatorias.
- Los fagocitos engullen y matan a los microbios de manera intracelular. El proceso de fagocitosis forma fagolisosomas, que son ácidos y contienen enzimas que matan a la bacteria. La muerte de la bacteria se ve favorecida por el "estallido respiratorio", en el cual se producen metabolitos tóxicos dentro de los fagocitos.

Por favor revise la figura 1 de la página 2 de Wollenberg *et al.* (2021). Si bien este diagrama se utiliza para ilustrar la dermatitis atópica (DA) en personas, el punto clave aquí es que distintas células están involucradas en la inflamación de la piel como respuesta a una gran variedad de alérgenos y es probable que procesos similares tengan lugar en gatos y perros.

Referencia

Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. (2021) Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. The World Allergy Organisation Journal 14: 100519. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100519.

Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence © Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. 2021. © 1969, Elsevier.

Este trabajo está sujeto a licencias de derecho de autor Creative Commons que incluye una exención de responsabilidad. Se puede encontrar el trabajo y los términos de la licencia en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455121000132> and <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Eosinófilos

Los eosinófilos a menudo se asocian con ectoparasitosis, hipersensibilidad y reacciones autoinmunitarias. Son movilizados al lugar de la infección de un modo similar a como ocurre con los macrófagos y con los neutrófilos y siguen a factores específicos de eosinófilos.

Los eosinófilos pueden tener funciones fagocíticas, aunque su función secretora es mucho más importante. El contenido de sus gránulos (proteína básica principal, proteína catiónica de eosinófilos, peroxidasa eosinofílica, enzimas lisosómicas) puede matar a células, a bacterias y también provocar la desgranulación de los mastocitos.

En los trastornos de hipersensibilidad, la función secretora de los eosinófilos puede estar alterada y provocar daños en los tejidos del hospedador.

Activación del complemento

El complemento es un sistema de más de 30 proteínas séricas y de superficie celular las cuales están inactivas hasta que se produce su activación. Una vez ocurre, es un sistema muy rápido y muy eficaz. Hay tres vías complejas e interrelacionadas que difieren en como son activadas.

La vía **clásica** se activa por complejos antígeno-anticuerpo.

La vía **alternativa** y la vía **de la lectina** lo hacen de manera directa, por contacto con un microorganismo.

Las uniones antígeno-IgM activan el complejo C1 - la vía clásica del complemento. En general, el sistema del complemento tiene dos posibles impactos. Regulación al alza de otras células inflamatorias.

Demasiado complemento puede provocar daño tisular. Se desconoce en gran medida el significado clínico del sistema del complemento. Hay evidencias que sugieren que el sistema del complemento está activado en casos de pénfigo foliáceo. La ausencia de componentes del complemento se ha descrito muy pocas veces, en estudios antiguos, que hacen pensar un incremento en la susceptibilidad a la pioderma en algunos perros spaniel británicos.

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (AMP, por sus siglas en inglés) son secretados por diferentes células. En lo que se refiere a la piel, se secretan de manera natural por los queratinocitos en el estrato granuloso y se mueven hacia el estrato córneo

a través de los cuerpos lamelares. Mucho de lo que se sabe acerca de los AMP procede de las investigaciones realizadas en personas y puede ser aplicable, en parte, a los animales.

Cuando se producen ataques, los AMP residentes migran al lugar de la infección. Su número se incrementa después gracias a la secreción de los queratinocitos, de los neutrófilos, de los mastocitos, de otros glóbulos blancos e incluso de las glándulas sudoríparas.

Tienen funciones antimicrobianas directas y también efectos inmunomoduladores. Los AMP mejor descritos son las β -defensinas y las catelicidinas.

Existe la hipótesis de que, en perros con dermatitis atópica, un nivel bajo de AMP puede contribuir a un grado más alto de pioderma secundaria.

Algunos productos tópicos incorporan AMP, p. ej., geles óticos, champús o espumas.

Linfocitos citotóxicos naturales

Los linfocitos citolíticos naturales (células NK) son linfocitos del sistema inmunitario natural que están patrullando de manera constante por el cuerpo y su función es matar células cancerígenas y células víricas. No necesitan sensibilización o activación, por lo tanto, son diferentes a las células T citotóxicas. Tienen receptores del CMH-1 en su superficie, los cuales ejercen un papel significativo en la identificación de las células propias y a la hora de evitar la autoinmunidad. En perros, hay células NK en el epitelio de la piel.

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

En general, el sistema innato por si solo puede resolver la mayoría de las infecciones microbianas. Sin embargo, cuando falla, se necesita la respuesta adaptativa o adquirida.

Esta respuesta depende por completo de los linfocitos. Los animales tienen linfocitos que reconocen todos los posibles antígenos que se pudieran encontrar. De modo inicial, la respuesta adaptativa puede ser lenta, pero una vez se han encontrado los antígenos, el efecto memoria permite que las respuestas futuras sean más rápidas.

Respuesta celular (linfocitos T)

Los linfocitos T solo pueden reconocer un antígeno cuando este ha sido procesado por una célula presentadora de antígenos (CPA) y partes del antígeno se han unido a la parte externa de la misma.

- Los linfocitos T citotóxicos tienen un marcador de superficie conocido como CD8 y su función es matar las células infectadas y algunas células tumorales.
- Los linfocitos T cooperadores tienen un marcador de superficie conocido como CD4 y tienen importancia promoviendo tanto la respuesta celular como la humoral.

Vamos a echar un vistazo a los linfocitos T cooperadores con más detalles. Bajo el control de hormonas citocinas, los linfocitos T se diferencian en dos tipos principales de linfocitos cooperadores. La vía que toma un linfocito T cooperador depende del tipo de patógeno y de la respuesta inmune innata que ya está en marcha.

Se ha identificado un tercer subgrupo de linfocitos T cooperadores importante - los linfocitos Th17. Se cree que tienen un papel contra las bacterias y los hongos extracelulares, así como en el desarrollo de patologías autoinmunitarias.

En la dermatitis atópica, uno de los mecanismos propuesto de la acción de la inmunoterapia alérgeno específica ("vacunas desensibilizantes") es una desviación de la respuesta desde Th2 a Th1. Esta es una presunción simplificada en el contexto del conocimiento de la dermatitis alérgica. En personas, existen varios tipos de células T implicadas entre las que se incluyen Th17 y Th22.

Cuando un receptor de los linfocitos T se une al antígeno, lo normal es que aumente la calcineurina (en el citoplasma del linfocito T). A su vez, la calcineurina, desfosforila el NFAT.

Entonces el factor de las células T activadas (NFAT, por sus siglas en inglés) puede entrar en el núcleo y promover la transcripción de muchas citocinas, incluyendo la IL-2 (un promotor potente de la proliferación de células T).

La ciclosporina interrumpe este proceso. Se une a la ciclofilina en el citoplasma de las células T e inhibe la fosfatasa calcineurina. El resultado final es una reducción de la activación de los linfocitos y de la producción de citocinas.

Respuesta humoral (linfocitos B)

Los linfocitos B tienen anticuerpos residentes en su superficie los cuales detectan epítopos (partes pequeñas de la superficie de los antígenos). No necesitan a las

células presentadoras de antígenos. Sin embargo, una vez que el linfocito B se ha activado, requiere señales de los linfocitos T cooperadores antes de empezar su multiplicación.

Improve Veterinary Education

LECCIÓN 3

IMMUNOLOGY AND HYPERSENSITIVITY

GENERALIDADES

Tolerancia

El sistema inmunitario utiliza muchos mecanismos de seguridad para asegurar la tolerancia a los antígenos propios o a los antígenos inofensivos. Estos incluyen supresión clonal, anergia clonal y supresión activa.

Por desgracia, estos mecanismos de tolerancia pueden fallar y se pueden producir respuestas inmunitarias adaptativas inapropiadas, provocando reacciones de hipersensibilidad.

Clasificación de la hipersensibilidad

La hipersensibilidad es una disfunción inmunológica de un individuo genéticamente susceptible, que vive en un ambiente propicio. La exposición al alérgeno de manera repetida a lo largo del tiempo provoca la sensibilización.

En 1963, Gell y Coombs publicaron “Clinical Aspects of Immunology” y clasificaron las reacciones de hipersensibilidad inmunológica en cuatro tipos. Aunque este sistema de clasificación es bastante simple y las reacciones muy pocas veces ocurren de manera aislada, continúa siendo centro de atención en nuestros días.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 1

Cuando un individuo se encuentra con un alérgeno, produce IgE (un tipo de anticuerpo) y entonces se sensibiliza - pero esto puede que no tenga importancia clínica o no provoque ninguna patología.

Las IgE se unen a los mastocitos, de modo que la próxima vez que el animal contacte con el alérgeno, los mastocitos ya estarán marcados y se pueden desgranular de forma rápida. Se ha propuesto que la atopia es un ejemplo de hipersensibilidad de tipo 1.

Hipersensibilidad tipo 1

Las hipersensibilidades de tipo 1 incluyen una fase de sensibilización y una fase de desencadenamiento.

Paso 1

- El cuerpo se expone a un antígeno extraño inofensivo (alérgeno) a través de la piel, del aparato respiratorio o del aparato digestivo.
- En el caso de la piel, una vez ha penetrado, el alérgeno se encuentra con las células de Langerhans de la epidermis o con las células dendríticas de la dermis. Estas células capturan al alérgeno y se convierten en células presentadoras de antígenos (CPA). Las CPA viajan por los vasos linfáticos al tejido linfático secundario donde presentan un fragmento del antígeno a los linfocitos T.

Paso 2

- En el animal alérgico se asume que los linfocitos T cooperadores están operativos en la vía Th2, liberando un conjunto de citocinas e iniciando una respuesta humoral (anticuerpos) frente al alérgeno.
- En los trastornos de hipersensibilidad, los linfocitos B se transforman en células plasmáticas y comienzan la producción de IgE específicas frente al antígeno (cambiando de clase).

Paso 3

- Las IgE entran en el torrente circulatorio y se fijan a la superficie de los mastocitos. Estos mastocitos residen en la piel, en el aparato respiratorio y en el epitelio digestivo. El individuo ahora está sensibilizado (por favor, **tenga en cuenta que esto no significa que el animal/individuo vaya a mostrar signos clínicos**).

Paso 4

- La fase de desencadenamiento comienza cuando el individuo se expone de nuevo al alérgeno. En este momento, cuando el alérgeno penetra, se encuentra con mastocitos cubiertos con IgE. Cuando moléculas próximas de IgE se unen al mismo alérgeno, se producen entrecruzamientos y esto puede desencadenar rutas de señalización intracelular complejas. Hay una rápida desgranulación de los mastocitos y una liberación de mediadores preformados que provocan **vasodilatación, edema, exocitosis de leucocitos, interacciones con nervios y prurito**. Esta respuesta tiende a disminuir en 1 hora.
- La liberación de quimiocinas por parte de los queratinocitos estimula la respuesta inflamatoria y moviliza eosinófilos y más linfocitos Th2. Los

linfocitos Th2 se asocian con distintas citocinas como la IL-31. Esta se une a la superficie de las neuronas lo que activa **las cinasas JANUS (JAK, por sus siglas en inglés)**. Se cree que esto envía señales al cerebro favoreciendo el rascado. Se describe como el círculo del rascado que provoca **autotraumatismos** y más daños de la barrera cutánea.

- Las cinasas Jano (JAK) son tirosina cinasas no específicas, activadas por varios receptores de citocinas, que regulan la expresión de múltiples genes inflamatorios, a través de la fosforilación de transductores de señales y activadores de transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) de proteínas. En mamíferos, hay cuatro familias de enzimas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2) y siete miembros de la familia de STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6) que están asociados con más de 50 citocinas y factores de crecimiento para mediar rutas de señalización intracelular.
- Hay dos productos con autorización veterinaria para el tratamiento y control de la dermatitis atópica que tienen como diana IL-31 y JAK. Lokivetmab (ZTS.00103289) es un anticuerpo monoclonal anti IL-31 caninizado que se une de manera específica a la IL-31 circulante, y, por lo tanto, impide que esta se una a su receptor. El oclacitinib se dirige contra JAK-1 dependiente de citocinas, incluida **la IL-31**, a través de la ruta de señalización JAK-STAT.

Paso 5

- De 4 a 24 horas más tarde, se desarrolla una respuesta de **fase tardía**. Aparece un infiltrado en la zona con eosinófilos, macrófagos, linfocitos Th2 y células plasmáticas. En la hipersensibilidad tipo 1 más crónica, como en la dermatitis atópica, el cuadro se puede complicar más por las infecciones bacterianas y por levaduras. Los superantígenos bacterianos pueden activar leucocitos no específicos y contribuir a la histopatología tisular. La exposición a los microbios estimula los linfocitos Th1 y Th17 y contribuye a la inflamación crónica. Los linfocitos Th9 producen IL-9, que se cree que también tiene un papel importante en las respuestas crónicas.

Dermatitis atópica

Se cree que la dermatitis atópica canina, un trastorno cutáneo frecuente en esta especie, tiene algunas características de una reacción de hipersensibilidad tipo 1. En la atopia se ve con frecuencia otitis externa.

Reacciones cutáneas adversas al alimento (CAFR)

En mascotas, como los perros y los gatos, no se conoce bien la patogenia de la interacción entre el alimento y el sistema inmunitario. Las manifestaciones

clínicas de los procesos adversos asociados con estas interacciones pueden ser procesos cutáneos o cuadros digestivos.

Las reacciones adversas al alimento pueden ser tanto tóxicas como no tóxicas, se pueden deber a intolerancias o a reacciones inmunológicas (alérgicas). Se puede definir la alergia alimentaria como una reacción inmunológica excesiva frente a sustancias del alimento; se debe distinguir de la intolerancia alimentaria, donde pueden estar implicadas deficiencias enzimáticas, factores farmacológicos y reacción a toxinas, entre otras circunstancias.

Los gatos y los perros con dermatopatías asociadas con prurito y otros signos cutáneos (incluyendo otitis e infecciones de piel) pueden mejorar cuando se les alimenta con una dieta novedosa y recaen cuando se realiza una prueba de provocación con el alimento original - algo que algunos llamarían CAFR.

La dermatitis atópica mencionada con anterioridad, puede incluir animales que tienen signos clínicos compatibles con dermatitis atópica que mejoran con las pruebas con los alimentos y recaen cuando se les expone a sus dietas habituales. Un término utilizado para describir estos casos es dermatitis atópica inducida por la alimentación (DAIA). Los perros con DAIA se pueden considerar un subgrupo de los animales con CAFR.

Se han realizado esfuerzos importantes y también se han usado diferentes métodos para intentar demostrar la presencia de anticuerpos IgG e IgE frente a alérgenos alimentarios, incluyendo pruebas serológicas e intradermorreacción de supuestos alérgenos. Entre los métodos inmunológicos el ELISA y la inmunoelctrotransferencia. Ninguno de los estudios ha demostrado con claridad un papel esencial de las IgE o de las IgG que ayuden a explicar la patogenia de la presentación clínica o que sea importante en el diagnóstico.

Estudios limitados en perros han estudiado la utilización de pruebas epicutáneas o pruebas del parche con alérgenos del alimento, que son aplicados en forma de parche sobre la piel durante 48-72 horas.

Se ha visto que son más frecuentes las respuestas positivas en perros con reacciones adversas al

alimento que en animales no afectados; esto podría sugerir un componente celular (hipersensibilidad tipo 4, véase más adelante) en la reacción. No obstante, la falta de especificidad alérgica limita la utilidad de la prueba del parche a elegir la dieta para el ensayo, pero no permite el diagnóstico. Las pruebas epicutáneas también son difíciles de realizar ya que hay que controlar a los perros que tienen que estar vendados durante 2-3 días.

Para los objetivos de esta lección, las CAFR y las DAIA son mencionadas aquí bajo el epígrafe de hipersensibilidad de tipo 1, no obstante, en gatos y en perros no hay evidencias claras que indiquen que sean ejemplos reales de esta respuesta de

hipersensibilidad tipo 1 simple (y solo de este tipo 1). Los módulos siguientes de este curso estudiarán estas patologías con más detalle.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 2

En la hipersensibilidad tipo 2 los alérgenos se unen a antígenos específicos que ya se encuentran en la superficie de las células del hospedador. Mediante la acción del **complemento** y de **los linfocitos T citotóxicos**, la célula del hospedador muere junto con el patógeno. En aquellos casos en los que son antígenos propios los que desencadenan la respuesta, esto podría provocar una autoinmunidad.

Hipersensibilidad tipo 2

La hipersensibilidad tipo 2 se produce como resultado de anticuerpos IgM o IgG frente a antígenos "fijos"; estos se suelen encontrar en la superficie de las células o están asociados con la membrana basal o con la matriz extracelular. Por lo tanto, el daño solo se observa cuando el antígeno está en el cuerpo.

Junto con la respuesta de anticuerpos, hay una activación del sistema clásico del complemento y de los linfocitos T citotóxicos. La célula del hospedador muere al mismo tiempo.

Pénfigo foliáceo

Las reacciones de hipersensibilidad tipo 2 están asociadas con más frecuencia a transfusiones de sangre, a reacciones medicamentosas y a Babesia, pero en lo que se refiere a la piel, el pénfigo foliáceo es uno de los trastornos más habitual de este tipo de hipersensibilidad.

En el pénfigo foliáceo los anticuerpos se "dirigen" sobre los componentes de las estructuras de adhesión celular llamados desmosomas; esto provoca inflamación y separación de los queratinocitos, en un proceso conocido como acantolisis. Cuando las células se separan, se

forman vesículas y ampollas, que se convierten en pústulas cuando llegan las células inflamatorias.

En perros, se ha identificado a la proteína desmocolina 1 como el principal autoantígeno, mientras que esta circunstancia está menos clara en gatos. En el pénfigo foliáceo, la unión de los anticuerpos ocurre en las capas más superficiales de la epidermis, y, por tanto, las lesiones son pústulas intra y subcorneales, que

pueden pasar después a costras y erosiones.

El pénfigo vulgar, una variante más grave, incluye anticuerpos que se unen a un nivel más profundo de la piel.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 3

En la hipersensibilidad tipo 3 se acumulan complejos inmunitarios en los tejidos y en los líquidos. Son atacados por el complemento y se liberan proteasas que provocan daño tisular.

Hipersensibilidad tipo 3

La hipersensibilidad tipo 3 ocurre como resultado de la producción de anticuerpos IgG frente a antígenos "solubles". Cada vez que se encuentran, se forman complejos antígeno-anticuerpo, aunque lo normal es que sean aclarados por el sistema mononuclear fagocitario. Cuando esto no ocurre, estos complejos se pueden acumular en los tejidos en el lugar donde se expone el antígeno (cuando existe un exceso de anticuerpos) o en el torrente sanguíneo (cuando hay un exceso de antígeno).

El daño se produce por la unión del complemento o por los mecanismos celulares efectores. Los complejos inmunitarios pueden interactuar con el complemento y estimular la liberación de aminas vasoactivas y factores quimiotácticos.

Vasculitis

La vasculitis cutánea se cree que es el resultado del depósito de complejos inmunitarios formados por un exceso de antígeno. Los complejos inmunitarios dentro de los vasos interactúan con los basófilos y con las plaquetas, estimulando la producción de aminas vasoactivas. Estas aminas aumentan la permeabilidad vascular y los complejos inmunitarios se depositan en las paredes de los vasos. Las plaquetas comienzan a unirse a la membrana basal expuesta y a las porciones Fc de los anticuerpos y se empiezan a formar microtrombos.

Enfermedades autoinmunes

En algunas **enfermedades autoinmunes** se forman inmunocomplejos frente a autoantígenos. Cuando la formación de estos complejos es muy alta, se sobrepasa la capacidad para eliminarlos y se depositan en los tejidos.

El lupus eritematoso sistémico es un ejemplo de esto, aunque también es probable que esté involucrada una hipersensibilidad tipo 2.

Las enfermedades por complejos inmunitarios también pueden ser el resultado de infecciones persistentes como la **leishmaniosis**.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO 4

Las hipersensibilidades tipo 4 no están relacionadas con los anticuerpos. Hay una respuesta celular excesiva frente a un problema intracelular percibido. Es una respuesta inmunológica celular anómala, que suele incluir linfocitos Th1 CD4 o Th17.

Hipersensibilidad tipo 4

Paso 1

- En la fase de **sensibilización**, los alérgenos penetran en la piel, se unen a las proteínas del hospedador y son capturados por las células presentadoras de antígenos. Estas células migran después a los ganglios linfáticos y presentan el alérgeno a los linfocitos T. Estos linfocitos T se diferencian en el fenotipo Th1/17 bajo la influencia de la IL-12 y de la IL-18 y forman una población de linfocitos T memoria.

Paso 2

- En la fase de **desencadenamiento**, los individuos se exponen de nuevo al alérgeno y las células presentadoras de antígenos los procesan y los presentan a los linfocitos T memoria. Estos linfocitos liberan interferón γ (IFN γ). Se activan los queratinocitos para producir citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés). En los queratinocitos y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos están aumentadas la molécula del CMH-2.

Paso 3

- Los macrófagos son movilizados al lugar en torno a las 48 horas, pensando de manera errónea que hay una reacción debido a un patógeno intracelular. Las citocinas proinflamatorias, las moléculas reactivas y las enzimas son las responsables de la mayoría del daño en las reacciones tipo 4. Las reacciones suelen tener su máximo a las 48-72 horas, y después comienzan a disminuir.

Dermatitis alérgica de contacto

La dermatitis alérgica de contacto es una reacción de hipersensibilidad tipo 4 que ocurre en la piel. Las alergias de contacto ocurren debido a una respuesta anómala a sustancias químicas de bajo peso molecular llamadas **haptenos**. Los haptenos son demasiado pequeños como para ser alérgicos por si solos, pero se pueden unir a proteínas del hospedador y entonces desencadenar una respuesta.

Hipersensibilidad a la picadura de garrapata

La hipersensibilidad tipo 4 en ocasiones se conoce como "hipersensibilidad retardada" debido al tiempo que transcurre hasta que se ve la reacción.

Se puede considerar una respuesta eficaz frente a algunos parásitos, como las garrapatas, y este es un recordatorio de que la hipersensibilidad tipo 4 puede ser fisiológica o patológica, siendo a veces sutil la diferencia entre ambas.

La hipersensibilidad a la picadura de garrapata se puede manifestar como una reacción de hipersensibilidad tipo 4.

“La hipersensibilidad a la picadura de garrapata” (TBH, por sus siglas en inglés) se ha descrito en perros. Se cree que es una combinación de reacciones de hipersensibilidad tipo 3 y tipo 4. En algunos animales se pueden ver nódulos (lo que representa una hipersensibilidad tipo 4), úlceras focales y necrosis (lo que mostraría una hipersensibilidad tipo 3).