

Estudios en honor de  
Gustavo Hoecker  
AUCH, 5ª serie. N° 14 (1987): 209-222

## AUTOINMUNIDAD PÉNFIGO COMO MODELO DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Dr. JUAN HONEYMAN M.\*

A raíz del extraordinario progreso en el conocimiento inmunológico, el concepto de enfermedad autoinmune ha sufrido importantes modificaciones con el transcurso de los años.

A pesar de no existir consenso en la literatura, respecto a los requisitos necesarios para definir una enfermedad autoinmune, diversas entidades clínicas, entre ellas el Pénfigo, se reconocen como tales.

### CONCEPTO DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

El normal funcionamiento de la inmunidad, depende de un mecanismo de regulación de la respuesta inmune. Este mecanismo resulta de una interacción entre células, anticuerpos y variados sistemas de amplificación, como por ejemplo el sistema del complemento (1, 2).

El sistema inmune cumple funciones de alta complejidad, siendo una de ellas, el reconocimiento de lo propio. La regulación interna del sistema se produce mediante autorreconocimiento y constituye la forma más elemental de autoinmunidad.

Cuando los mecanismos de regulación están funcionando adecuadamente, existe producción normal de autoanticuerpos, lo cual se conoce como autorreactividad normal (Figura 1). La alteración de dichos meca-

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Pontificia Universidad Católica de Chile.

nismos, conduce a anomalías cuantitativas de la respuesta inmune, tales como aumento en la producción de autoanticuerpos, inmunocomplejos, etc. (3).

La enfermedad autoinmune, sería la resultante del daño inmunológico de estructuras propias debido a un aumento de la autorreactividad del sistema. En su etiología, participarían diversos factores capaces de alterar la regulación inmunológica (genes, hormonas, infecciones; drogas, etc.) (4, 5, 6, 7).

#### CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Desde el punto de vista inmunológico, las afecciones autoinmunes se pueden clasificar en tres rubros. (Ver Tabla 1) (8).

El Pénfigo, al igual que el Lupus Eritematoso Diseminado, pertenecerían a las enfermedades por defecto en la rama aferente del sistema inmune.

#### PÉNFIGO COMO ENTIDAD CLÍNICO-PATOLÓGICA

El Pénfigo es una enfermedad de la piel de naturaleza crónica y severa, que puede afectar la vida del paciente. Se caracteriza por la aparición de ampollas que suelen extenderse a toda la superficie cutánea, incluyendo mucosas. Las ampollas son frágiles y se rompen con facilidad, dejando la piel con extensas superficies erosionadas (9).

Hay dos formas clínicas de Pénfigo: el Vulgar y el Foliáceo. Una variedad del Pénfigo Vulgar, es el Vegetante. El Pénfigo Foliáceo, tiene a su vez dos variantes: el Eritematoso y el Fogo Selvagem (10).

El examen histopatológico de la piel del paciente, revela presencia de una ampolla intraepidérmica, por pérdida de la adherencia de las células del estrato espinoso de Malpighi o acantolisis (11). La microscopía electrónica evidencia un daño de la sustancia cementante intercelular, lo cual conduce a una condensación de los tonofilamentos, seguida por ruptura y disolución de los desmosomas (10, 11, 12).

#### PÉNFIGO COMO ENFERMEDAD AUTOINMUNE

##### A. Evidencias clínicas

Diversos autores postulan al Pénfigo como una afección de origen desconocido probablemente de naturaleza autoinmune. Existen numerosos estudios con evidencias clínicas y experimentales, a favor de esta hipótesis (10, 13, 14).

### a) Evidencias Clínicas Inespecíficas

#### 1. ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS

Se han descrito asociaciones de Pénfigo con Lupus Eritematosos, Artritis Reumatoide, Timoma y Miastenia Gravis, además de la triple asociación de Pénfigo-Timoma-Miastenia (15, 16, 17).

#### 2. ASOCIACIÓN CON CÁNCER DEL TEJIDO LINFORRETICULAR

Los pacientes con afecciones autoinmunes, suelen presentar cáncer de tejidos sólidos y tumores del sistema linforreticular (18, 19).

#### 3. PRESENCIA DE FACTORES ETIOLÓGICOS

Hemos visto que existen factores genéticos, hormonales, infecciosos, drogas, etc., capaces de alterar la regulación de la respuesta inmune. Algunos de estos factores, se han demostrado en el Pénfigo (8).

La participación genética es más notoria en la raza judía, en la cual la afección alcanza cifras de 1,62 por 100 mil. Este mismo grupo, se asocia con HLA DR4 (riesgo de 14,4) (4, 20).

En relación a factores hormonales, Honeyman y colaboradores han presentado evidencias en favor de una probable acción de la progesterona, en la inducción del Pénfigo (21).

La existencia del Pénfigo Foliáceo endémico del Brasil denominado Fogo Selvagem, sugiere la participación de agentes infecciosos en la etiopatogenia de la enfermedad (22).

El Pénfigo ha sido provocado por drogas, tales como D-penicilamina y captopril (inhibidor de la angiotensin-convertasa). También se han descrito Pénfigos por rifampicina, propranolol, meprobamato, derivados pirazolónicos y barbitúricos (14, 23, 24, 25). La asociación de Pénfigo y Mastenia Gravis causada por D-penicilamina es de especial interés (26).

#### 4. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS INESPECÍFICAS

Las afecciones autoinmunes presentan diversas alteraciones de laboratorio, que son indicadores de autorreactividad.

Los pacientes portadores de Pénfigo pueden presentar hipergamaglobulinemia, autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo, etc.). También se han detectado en estos enfermos, complejos inmunes circulantes elevados (14, 27).

### 3. BENEFICIOS CON TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS ESPECÍFICOS

La plasmaféresis disminuye la cantidad de anticuerpos antipénfigo en el suero del paciente y produce mejoría clínica de corta duración. Este tipo de tratamiento es útil en casos agudos que requieren dosis elevadas de corticoides para controlar la enfermedad (33, 34).

## B. EVIDENCIAS EXPERIMENTALES

Numerosos estudios experimentales sugieren que el Pénfigo sería una enfermedad autoinmune.

### 1. ROL DE LOS PRODUCTOS AUTORREACTIVOS

El Pénfigo se caracteriza por la formación de ampollas mediante el mecanismo de acantolisis, es decir mediante la ruptura de los desmosomas y el despegamiento de las células del estrato mucoso de Malpighi o keratinocitos.

Diversas investigaciones, sugieren que los anticuerpos dirigidos contra la sustancia cementante intercelular o anticuerpos antipénfigo, serían los responsables de la producción de las ampollas acantolíticas que ocurren en esta afección.

Los estudios inmunopatológicos de la piel de pacientes con Pénfigo, revelan la presencia de depósitos de las distintas clases de inmunoglobulinas, especialmente IgG, en los espacios intercelulares de la epidermis (28).

En ocasiones, se detectan complemento ( $C_{1q}$ ,  $C_4$  y  $C_3$ ) y properdina, depositados en la misma zona. Hechos similares se observan cuando se emplea la ultramicroscopía como técnica de estudio (35, 36). En lesiones precoces de la mucosa oral, se producen depósitos densos de IgG en la sustancia cementante intercelular, en etapas muy iniciales (37).

La acantolisis ha sido reproducida experimentalmente en cultivos de piel humana normal. Al incubar la piel con anticuerpos antipénfigo, se origina después de 48 a 72 horas, la formación de una ampolla acantolítica. Este mismo fenómeno se puede reproducir con cultivos en monocapa, de keratinocitos, los cuales se despegan, si son tratados con anticuerpos antipénfigo IgG (38, 39, 40, 41).

### 2. MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO DE LA AFECCIÓN

En la separación de los keratinocitos o acantolisis se ha demostrado la participación de enzimas y el sistema del complemento.

Las células epidérmicas en cultivo de monocapa, incubadas con IgG

del complemento en la piel enferma y en los modelos de laboratorio, sugieren un eventual rol del complemento (35, 36). Recientes investigaciones empleando el cultivo de keratinocitos tratados con IgG antipénfigo, muestran la activación de los diversos componentes del complemento por la vía clásica (44, 45).

La presencia de properdina en las lesiones ampollares indicaría que el complemento también puede ser activado por la vía alterna (36, 57). Los factores de la coagulación, en particular la plasmina, activan la C<sub>1</sub> esterasa la cual a su vez inicia la cascada del complemento a través de C<sub>4</sub>-C<sub>2</sub> (58, 59). (Ver Figura 2).

El complemento produce una pérdida de cohesión de las células epidérmicas, sumándose al efecto de la plasmina para provocar acantolisis y formación de ampolla. Los keratinocitos en cultivo al ser tratados con dosis bajas de IgG antipénfigo (1 mg/ml) sufren una ligera separación después de 48 horas de incubación. Esta pérdida de cohesión, se incrementa en forma significativa al agregar complemento (45, 46).

### 3. IDENTIFICACIÓN DEL AUTOANTÍGENO

Se ha logrado identificar varios antígenos en Pénfigo. Son producidos por la célula epidérmica, se expresan en la superficie celular y parecen tener funciones de adhesión, encontrándose en íntima relación con los desmosomas (47, 48).

Uno de ellos, aislados de la saliva, es una glicoproteína que pesa 50 kilodaltons (Kd) y es secretada por las células de la mucosa oral (49). Se han encontrado otros tres antígenos glicoproteicos, extraídos de cultivos de keratinocitos humanos y de ratón, pesan 130, 80 y 35 Kd, respectivamente (50, 51).

Estudios realizados con el antígeno de menor peso molecular han permitido producir un anticuerpo monoclonal que se deposita en los espacios intercelulares de la epidermis, en la misma forma que lo hacen los anticuerpos antipénfigo, cuando se emplea la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Al agregar este anticuerpo a keratinocitos en cultivo, éstos pierden cohesión y se despegan con la adición de complemento. Este tipo de anticuerpos, parecen derivar de mecanismos de intercambio de genes (52, 53).

Publicaciones recientes demuestran que tanto en Pénfigo foliáceo como el Fogo selvagem, comparten antígenos, siendo éstos distintos a los antígenos de Pénfigo vulgar. El antígeno del Pénfigo foliáceo es un polipéptido de 160 Kd denominado desmogleína I, una proteína de los desmosomas (54).

## BIBLIOGRAFÍA

1. NOSSAL G.J.W.: Cellular mechanisms of immunologic tolerance. *Ann. Rev. Immunol.* 1: 33-62, 1983.
2. PARKS D.E.: Cellular mechanisms of tolerance to self. *Clinics in immunol and allergy* 1: 3-16, 1981.
3. STRELKAUKAS A.J., ROBBINS D.S.: Defects in immunoregulation: Role of subset specific anti-T- cell autoantibody. *Clinics in immunol and allergy* 1: 41-56, 1981.
4. CARPENTER A.B., RABIN B.S.: Autoimmunity in immunopathology. *Clinics in Laboratory Medicine* 3: 745-762, 1983.
5. RAJEWSKY K., TAKEMORI T.: Genetics, expression, and function of idiotypes. *Ann. Rev. Immunol.* 1: 569-607, 1983.
6. DENMAN D.E.: Viruses and autoimmune diseases. *Clinics in immunol and allergy* 1: 17-40, 1981.
7. RUSSEL A.S.: Drug-induced autoimmune disease. *Clinics in immunol and allergy* 1: 57-76, 1981.
8. SMITH H.R., STEINBURG A.D.: Autoimmunity A perspective. *Ann. Rev. Immunol* 1: 175-210, 1983.
9. LEVER W.F.: *Pemphigus and Pemphigoid*. Springfield. III. Charles C. Thomas Publisher, 1965.
10. BEAN S.F., FRITZ K.A., JORDAN R.E.: Periodic Synopsis: Bullous dermatoses. *J. Am. Acad. Dermatol.* 11: 1151-1159, 1984.
11. LEVER W.F.: *Histopatology of the Skin*. Ed. 5. Philadelphia, JB Lippincott Co., 1975.
12. HASHIMOTO K., LEVER W.F.: An ultrastructural study of cell junctions in pemphigus vulgaris. *Arch. Dermatol.* 101: 287-298, 1970.
13. BEUTNER E.H., JORDON R.E.: Demonstration of skin autoantibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescence staining. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 117: 505-510, 1964.
14. SAMS W.M., GAMMON W.R.: Continuing medical education: Mechanism of lesion production in pemphigus and pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 6: 431-449, 1982.
15. BEAN S.F., LYNCH F.W.: Senear-Usher syndrome (pemphigus erythematosus). Immunofluorescent studies in a patient. *Arch. Dermatol.* 101: 642-645, 1970.
16. WHITTINGHAM S., MACKAY I.R.: The pemphigus antibody and immunopathies affecting the thymus. *Br. J. Dermatol.* 84: 1-6, 1971.
17. TAGAMI H., IMAMURA S., NOGUCHI S. y cols.: Coexistence of peculiar pemphigus, myasthenia gravis and malignant thymoma. *Dermatologica* 142: 181-190, 1976.
18. MCCARTY G.A.: Autoimmunity and malignancy. *Med. Clin. N. Am.* 69: 599-615, 1985.
19. KRAIN L.S., BIERMAN S.M.: Pemphigus vulgaris and internal malignancy. *Cancer* 33: 1091-1099, 1974.

- antibody detaches viable epidermal cells from cultured plates by activation of proteinases. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 75: 459-463, 1978.
41. SINGER K.H., SAWKA N.J., SAMOWITZ H.R., LAZARUS G.S.: Proteinase activation: a mechanism for cell dyshesion in pemphigus. J. Invest. Dermatol. 74:363-367, 1980.
  42. HASHIMOTO K., SHAFRAN K.M., WEBBER P.S., SINGER K.H.: Anti cell-surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells. A mechanism for the lost of epidermal cohesion and blister formation. J. Exp. Med. 157: 259-272, 1983.
  43. MORIOKA S., JENSEN P.L., LAZARUS G.S. The role of plasminogen and plasminogen activator in acantholysis *in vitro* (abstr.). J. Invest. Dermatol. 82: 399, 1984.
  44. NISHIKAWA T., KURIHARA S., HARADA T. y cols.: Capability of complement fixation of pemphigus antibodies *in vitro*. Arch. Dermatol. Res. 260: 1-6, 1977.
  45. KAWANA S., GEOGHEGAN W.D., JORDON R.E.: Enhanced epidermal cell detachment by pemphigus antibody in presence of complement (abstr.). J. Invest. Dermatol. 82: 405, 1984.
  46. JORDON J.E., KAWANA S., FRITZ K.A.: Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid. J. Invest. Dermatol. 85 suppl. 72s-78s, 1985.
  47. DÍAZ L.A., MARCELO C.L.: Pemphigod and Pemphigus antigens in cultured epidermal cells. Br. J. Dermatol. 98: 631-637, 1978.
  48. JONES J.C.R., ARNN J., STAEHELIN L.A., GOLDMAN R.D.: Human auto antibodies against desmosomas: possible causative factors in pemphigus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 81: 2881-2785, 1984.
  49. DÍAZ L.A., PATEL H., CALVANICO N.J.: Isolation of Pemphigus antigen from human saliva. J. Immunol. 124: 760-765, 1980.
  50. STANLEY J.R., YAAR M., HAWLEY-NELSON P., KATZ S.I.: Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. J. Clin. Invest. 70: 281-288, 1982.
  51. PETERSON L.L., WUEPPER K.D.: Isolation and purification of a pemphigus vulgaris antigen from human epidermis. J. Clin. Invest. 73: 1113-1120, 1984.
  52. NEGI M., LANE A.T., MCCOON P.E., FAIRLEY J.A., GOLDSMITH L.A.: Monoclonal antibody to a 35 Kd epidermal protein induces cell detachment. J. Invest. Dermatol. 86: 634-637, 1986.
  53. SPIRA G., BARGELLES A., TEILLAUD J.L., SCHRAFF M.D.: The identification of monoclonal class switch variants by sib selection and ELISA assay. J. Immunol. Methods 74: 307-315, 1984.
  54. STANLEY J.R., KLAUS-KOVTUM B.A., SAMPAIO S.A.P.: Antigenic specificity of Fogo selvagem Autoantibodies Is similat to North American Pemphigus Foliaceous and distinct from Pemphigus vulgaris autoantibodies. J. Invest. Dermatol. 87: 197-201, 1986.
  55. BUSCHARD K., DABLESTEEN E., BRETLAN P.: A model for the study of autoimmune disease applied to pemphigus: transplants of human oral mucosa to