

Pénfigo vulgar: una revisión de la inmunopatología

Mariana Chiapa,* Ingeborg Becker*

RESUMEN

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa de piel y mucosas, de patogenia autoinmune. Este padecimiento está mediado por anticuerpos que reconocen principalmente a la desmogleína 3, una glucoproteína de adhesión intercelular que forma parte de los desmosomas de epitelios planos estratificados. No se conoce aún qué causa la pérdida de tolerancia hacia este autoantígeno, sin embargo, se ha observado que la enfermedad se asocia fuertemente a algunas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) que por su estructura favorecen la unión de ciertos péptidos de la desmogleína 3. La presencia de estas moléculas del HLA no sería importante de no haber linfocitos autorreactivos contra desmogleína 3. Sin embargo, en personas con las moléculas del HLA de riesgo, se han encontrado clonas de linfocitos T y B reactivos contra desmogleína 3 en el torrente circulatorio. Existe evidencia que indica que, a diferencia de las personas sanas, los pacientes con pénfigo vulgar tienen alteraciones en la regulación de los linfocitos autorreactivos, lo que favorece la producción de autoanticuerpos. El mecanismo de daño de los auto-anticuerpos ha resultado ser mucho más complejo de lo que se pensaba y aún no se conoce con precisión. Sin embargo, en los últimos años ha habido avances importantes que indican que los autoanticuerpos inician diferentes cascadas de señalización que llevan a la pérdida de adhesión entre los queratinocitos y a su muerte. Esto da lugar a acantólisis como manifestación histológica y a ampollas como manifestación clínica. Esta revisión incluye los descubrimientos recientes hechos en este campo.

Palabras clave: Pénfigo vulgar, acantólisis, autoanticuerpos, apoptosis.

ABSTRACT

Pemphigus vulgaris is an autoimmune blistering disease of the skin and mucous membranes. It is mediated by autoantibodies against desmoglein 3, an intercellular adhesion glycoprotein that forms part of the desmosomes. Loss of tolerance to this autoantigen happens for a still unknown reason; however, this disease has a very strong association with some human leukocyte antigen (HLA) molecules whose structure favours the binding of certain peptides of desmoglein 3. The presence of these HLA molecules would not be important if there were no desmoglein 3 reactive T lymphocytes, however, it has been reported that some people with these HLA molecules do have T and B cell clones reactive against desmoglein 3 circulating in their blood. Evidence indicates that, as opposed to healthy people, patients with pemphigus vulgaris have an altered regulation of their autoreactive lymphocytes, favouring autoantibody production. The mechanism of action of the autoantibodies has turned out to be more complicated than it was originally thought and is not well established yet. Nevertheless, in the last few years important discoveries have been made that point to a role of autoantibodies in starting different signalling cascades that lead to loss of adhesion between keratinocytes and death of these cells, resulting in acantholysis as histological manifestation and blisters as clinical manifestation. The present review addresses recent data made in the field.

Key words: *Pemphigus vulgaris, acantholysis, autoantibodies, apoptosis.*

INTRODUCCIÓN

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad autoinmune de piel y mucosas, que clínicamente se caracteriza por la presencia de ampollas frágiles que se rompen fácilmente y pueden llevar a denudación extensa.

La característica histológica principal, responsable de la formación de ampollas, es la acantólisis, pérdida de adhesión entre los queratinocitos, en la zona suprabasal de la epidermis (*Figura 1*).

Afecta a hombres y a mujeres en la misma proporción e inicia generalmente de forma tardía en la vida,

* Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

Correspondencia:

MD Mariana Chiapa. Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Dr. Balmis Núm. 148, Col. Doctores, 06726, Del. Cuauhtémoc, México, D.F. E-mail: mchiapa@gmail.com

Recibido: 20-06-2007

Aceptado: 31-08-2007

entre los 40 y los 60 años de edad.¹ La incidencia en México se desconoce, pero en varios países está reportado que afecta de 1 a 5 personas/millón por año.²



Figura 1. Fotomicrografía de piel de una paciente con pénfigo vulgar con acantólisis suprabasal en la epidermis. La flecha hace referencia a la capa basal de la epidermis, por encima de la cual hay pérdida de adhesión entre los queratinocitos (acantólisis) y acumulación de líquido (ampolla), señalada por una estrella. Esta foto fue tomada de una biopsia de piel de una paciente con pénfigo vulgar que es atendida por el Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Es una enfermedad mediada por anticuerpos que reconocen a la desmogleína (Dsg) 3,³ y frecuentemente a otros autoantígenos, como la Dsg1 que es reconocida en 50-75% de los pacientes.^{4,5} Las desmogleínas son glucoproteínas transmembranales de adhesión que forman parte de los desmosomas, uniones de adhesión intercelular (*Figura 2*).

A pesar de que existen desmosomas en todos los epitelios, sólo los desmosomas de epitelios planos estratificados tienen Dsg1 y Dsg3, el resto tiene Dsg2.⁶ Esa es la razón por la cual sólo se afectan piel y mucosas como la oral y la esofágica.

Se han descrito otros autoantígenos en PV como el receptor de acetilcolina $\alpha 9$,⁷ la penfaxina⁸ o anexina 31 que se encuentra en la superficie de los queratinocitos y podría funcionar como receptor para acetilcolina; la desmoplaquina⁹ que es una proteína desmosomal y otros. Los autoanticuerpos que se producen contra estos autoantígenos distintos a las desmogleínas también participan en la patogenia de la enfermedad.

Existe evidencia que indica que los pacientes con pénfigo vulgar tienen alteraciones en la regulación de los linfocitos autorreactivos, lo que favorece la producción de autoanticuerpos. El mecanismo de

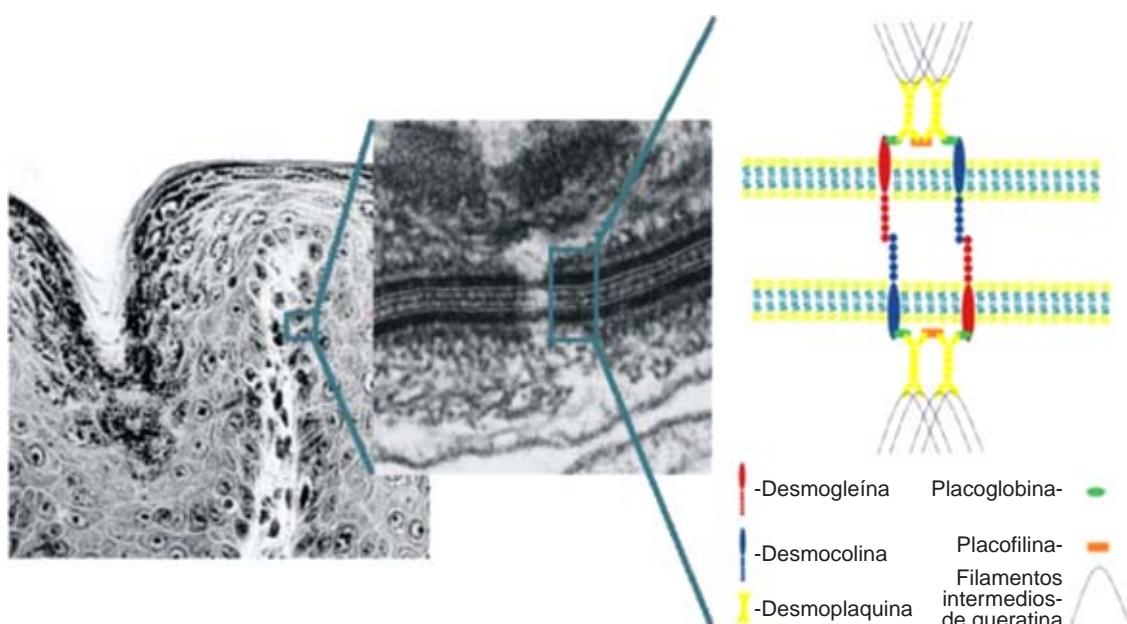


Figura 2. Esquema de un desmosoma en piel. Del lado izquierdo de la imagen se muestra una fotomicrografía de piel sana. En la epidermis se hace referencia a la unión entre dos queratinocitos que se encuentran en el estrato basal, mediante un cuadro de color. La microscopía electrónica del centro muestra los desmosomas que contribuyen a esa unión intercelular y el esquema del lado derecho ilustra las moléculas que componen ese desmosoma. Todas las fotos son cortesía del Dr. Armando Pérez Torres (Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina de la UNAM), el esquema fue hecho por la autora principal.

daño de los autoanticuerpos ha resultado ser mucho más complejo de lo que se pensaba y aún no se conoce con precisión; sin embargo, en los últimos años ha habido avances importantes que indican que los autoanticuerpos inician diferentes cascadas de señalización que llevan a la pérdida de adhesión entre los queratinocitos y a su muerte, dando lugar a acantólisis como manifestación histológica y a ampollas como manifestación clínica. En esta revisión se realiza una actualización del tema, incluyendo los descubrimientos recientes hechos en este campo.

ETIOLOGÍA

La etiología del PV se desconoce, se cree que es la interacción entre factores genéticos y ambientales lo que desencadena la enfermedad.

El PV se encuentra en un grupo de enfermedades autoinmunes con asociación al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) casi absoluta. En poblaciones judías hay asociación entre el PV y los alelos HLA-DRB1*0402;¹⁰ mientras que en poblaciones no judías la asociación es con los alelos HLA-DQB1*0503, principalmente.¹¹ Estos alelos codifican para complejos de histocompatibilidad mayor (HLA) de clase II, los cuales se han implicado en la presentación de epítopos de Dsg3 a linfocitos T autorreactivos porque tienen una carga negativa en un sitio crítico de unión al antígeno que es ocupado por una carga positiva de algunos residuos de la Dsg3.¹² Es por ello que tener alguno de estos haplotipos incrementa el riesgo de padecer la enfermedad cerca de 14 veces.¹³

Personas genéticamente susceptibles tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad al estar expuestas a ciertos fármacos con un grupo tiol en su estructura, como la D-penicilamina y el captopril;¹⁴ o bien con un grupo amida activo como el enalapril, la penicilina, las cefalosporinas y la rifampicina.¹⁵ Otros factores ambientales que se han asociado con el inicio del PV incluyen exposición a materiales de jardinería, pesticidas y vapor de metales,¹⁶ así como al virus herpes humano tipo 8 (HHV-8),¹⁷ sin embargo, aún es necesario realizar estudios que permitan validar estas asociaciones.

LINFOCITOS T

A pesar de ser una enfermedad mediada por anticuerpos, no podemos olvidar que la producción de éstos no sería posible de no haber interacción entre linfocitos T y B, lo que hace que la inmunidad celular sea una parte fundamental de este padecimiento.

Mediante inmunohistoquímica se ha llegado a conocer la distribución microanatómica de algunas células en la piel de los pacientes con PV y se ha reportado un incremento en el número de mononucleares en dermis lesional en comparación con dermis perilesional. De estas células mononucleares, el 60% son linfocitos T con una relación CD4 a CD8 de 2:1.¹⁸

Se sabe que hay linfocitos T activados en pénfigo vulgar porque los niveles en suero y en líquido de ampollas del receptor soluble de interleucina 2 (IL-2) [sIL-2R], considerado un marcador para respuestas inmunes mediadas por linfocitos T, se relacionan directamente con la actividad de la enfermedad.¹⁸

Más importante aún, se han podido identificar linfocitos T cooperadores (Th) autorreactivos contra Dsg3 tanto en pacientes con pénfigo vulgar como en personas sanas con los alelos HLA de riesgo DRB1*0402 y DQB1*0503.^{19,20} Interesantemente, se han encontrado hasta ahora dos diferencias importantes entre los linfocitos T autorreactivos de personas sanas y enfermas. En primer lugar, la relación entre linfocitos con respuesta tipo Th1 y Th2 es distinta.¹⁹ Hay que recordar que cada subtipo de linfocitos T cooperadores favorece un tipo de respuesta inmune diferente: los linfocitos Th1 favorecen predominantemente una respuesta inmune celular y sus citocinas estimulan la producción de IgG1 e IgG3; mientras que los linfocitos Th2 promueven una respuesta inmune humoral y sus citocinas inducen la síntesis de IgG4 e IgE, principalmente. De personas sanas con los alelos HLA de riesgo se lograron aislar mediante selección celular magnética (MACS), linfocitos Th1 autorreactivos (productores de IL-2 e interferón γ [IFN- γ], pero no linfocitos Th2. En personas con PV, en cambio, se aislaron linfocitos Th2 (productores de IL-4, IL-5 e IL-13) en cantidades similares durante las distintas fases de evolución, aunado a cantidades variables de linfocitos Th1. Las personas con enfermedad crónica tuvieron el mayor número de Th1, seguidas por personas en remisión y finalmente por personas con enfermedad activa. La relación Th1/Th2 se correlacionó directamente con la cantidad de IgG1 e IgG4 anti-Dsg3 en los pacientes.¹⁹ Esto explica la observación hecha años atrás sobre la presencia de autoanticuerpos del subtipo IgG4 en pacientes con pénfigo activo²¹ y de los subtipos IgG4 e IgG1 en pacientes con enfermedad crónica.²² Otro estudio confirmó la participación de ambos subgrupos de linfocitos T cooperadores *in situ* al analizar la distribución celular y las citocinas en biopsias de pacientes con PV activo, encontrándose un infiltrado dérmico superficial compuesto predominantemente

por linfocitos T, con diferencias en la presencia de citocinas tipo Th1 y Th2: el 71% de los pacientes tenían expresión de IL-2 y 48% de IFN- γ (citocinas tipo Th1), mientras que el 100% expresaban IL-4 (citocina tipo Th2).²³

La segunda diferencia entre los linfocitos T auto-reactivos de personas sanas y enfermas tiene que ver con la cantidad de linfocitos T cooperadores y de linfocitos T reguladores entre un grupo y otro.²⁰ En las personas sanas, la mayoría de los linfocitos T reactivos contra Dsg3 son T reguladores tipo 1 (Tr1) y tienen una acción inhibitoria sobre la respuesta proliferativa de las clonas de linfocitos T cooperadores auto-reactivos mediada por IL-10 y TGF- β ²⁰ (Figura 3). Estos linfocitos Tr1 expresan Foxp3, GITR y CTLA-4.²⁴ Las personas con pénfigo

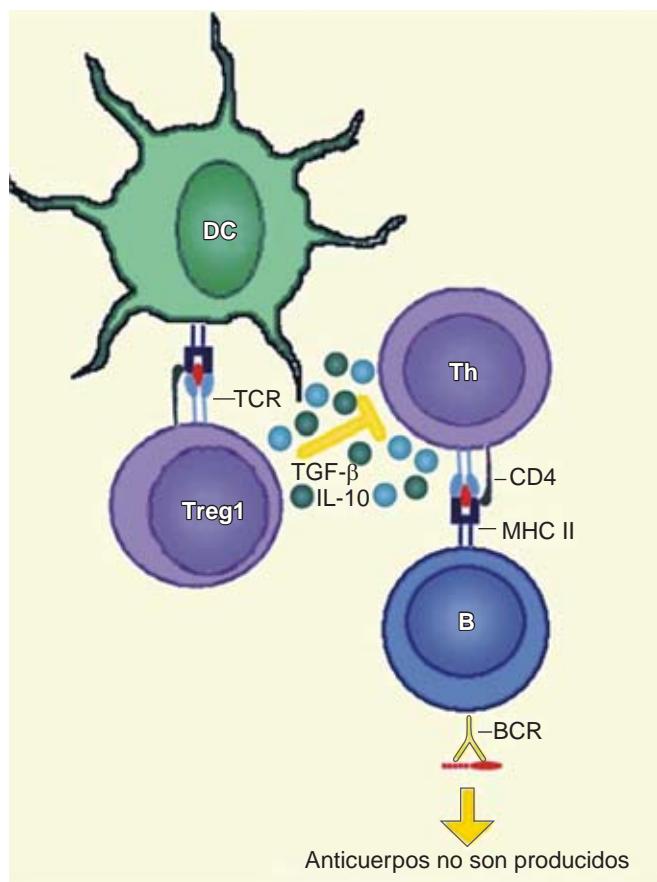


Figura 3. Los linfocitos T reguladores tipo 1 (Tr1), mediante la secreción de TGF- β e IL-10, inhiben la secreción de citocinas por parte de los linfocitos T cooperadores (Th) auto-reactivos lo que evita que los linfocitos B autorreactivos produzcan anticuerpos contra la Dsg3. Los esquemas fueron hechos por la autora principal.

vulgar, en cambio, tienen predominio de linfocitos Th autorreactivos y una minoría de linfocitos Tr1, lo que se cree que favorece la pérdida de tolerancia hacia la Dsg3²⁰ (Figura 4).

LINFOCITOS B

Los linfocitos B son las células productoras de anticuerpos y, por lo tanto, es necesario que haya linfocitos B autorreactivos contra Dsg3 para que se produzcan autoanticuerpos contra esta molécula. En sangre periférica de pacientes con PV se han detectado linfocitos B autorreactivos contra Dsg3.^{25,24} En uno de los estudios se observó que los anticuerpos de tipo IgG que producen estos linfocitos son resultado de selección antigenica, ya que tienen un uso restringido de segmentos génicos VH y JH (que codifican para la región variable de la cadena pesada) y múltiples mutaciones cuya naturaleza y distribución son no aleatorias.²⁵ El otro estudio además comprobó que

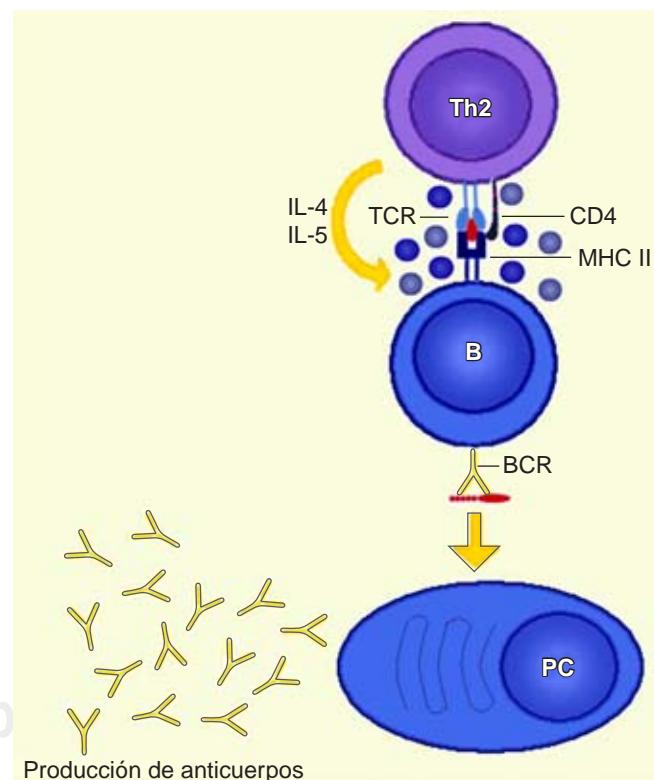


Figura 4. En ausencia de linfocitos T reguladores tipo 1 (Tr1), los linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2) secretan IL-4 e IL-5, citocinas que actúan sobre los linfocitos B autorreactivos para que se conviertan en células plasmáticas (PC) productoras de anticuerpos contra Dsg3.

la interacción entre linfocitos B y T cooperadores autorreactivos es indispensable para que ocurra la producción de anticuerpos anti-Dsg3. Al estimular con Dsg3 una mezcla de linfocitos de sangre periférica de pacientes con PV se detectó producción de anticuerpos, sin embargo, al eliminar a los linfocitos CD4 de la mezcla, los linfocitos B autorreactivos no fueron activados y no produjeron anticuerpos.²⁶

ANTICUERPOS

Los autoanticuerpos en PV son de tipo IgG y policlonales, esto es, que reconocen diferentes epítopos antigenicos porque provienen de distintas clonas de linfocitos B. Aun cuando se producen los 4 subtipos de la IgG, el subtipo IgG4 es más frecuente en pacientes con enfermedad activa,²¹ y los subtipos IgG4 e IgG1 en pacientes con enfermedad crónica.²²

Está bien establecido que los autoanticuerpos en pénfigo son patogénicos: los bebés de madres con pénfigo pueden presentar la enfermedad durante las primeras semanas de vida, sin embargo, al catabolizar las inmunoglobulinas maternas, desaparece la enfermedad.²⁷ En el modelo murino de transferencia pasiva, al inyectar suero de pacientes con pénfigo vulgar a ratones neonatos BALB/c se produce acantólisis con histología típica de PV y formación de ampollas.²⁸ La IgG de pacientes con pénfigo, sin complemento y sin células inflamatorias, puede inducir pérdida de adhesión celular en cultivos de queratinocitos.²⁹ Hay amplia evidencia de su patogenicidad y además se ha comprobado que aquellos anticuerpos dirigidos contra la porción amino terminal de la región extracelular de la Dsg3 son los que causan más daño.³⁰ El problema ha sido establecer cómo lo causan.

MECANISMOS DE ACANTÓLISIS

Se han descrito en la literatura cuatro posibles mecanismos involucrados en la acantólisis:

a) Neutralización. Cuando se identificó a la desmogleína 3 como el antígeno reconocido por los anticuerpos de PV, la función de ésta en los queratinocitos se desconocía. Para determinar su importancia se creó una cepa de ratones deficientes en Dsg3 y se observó que tenían un fenotipo similar al de los pacientes con PV, aclarando la importancia de la Dsg3 para la adhesión intercelular y la estabilidad mecánica de la piel.³¹ Una de las hipótesis mejor aceptadas desde que se conoce la función de adhesión

de la Dsg3 es que los anticuerpos bloquean directamente el sitio de adhesión de la molécula causando pérdida de su función.³² Sin embargo, algunos investigadores han hecho notar que la separación intercelular ocurre primero en sitios del queratinocito que no contienen desmosomas,³³ lo cual no ocurriría si la acantólisis fuera resultado de la pérdida de adhesión de la desmogleína.

- b) Activación de complemento. Otro mecanismo de acción común de los anticuerpos de tipo IgG es la activación del complemento. Debido a que en la epidermis de pacientes con PV se puede llegar a detectar depósito de C3 mediante inmunofluorescencia directa,³⁴ se decidió investigar si el complemento era el responsable de la acantólisis. Se descartó que así fuera porque en la enfermedad activa la inmunoglobulina predominante es la IgG4 y ésta no activa complemento.³⁵ Además, la transferencia pasiva de fragmentos F(ab')2 y Fab' de los autoanticuerpos de PV causa acantólisis y ampollas en el modelo de ratón.³⁶ Más aún, en ensayos de transferencia pasiva con fragmentos F(ab')2 de IgG de PV, ratones depletados de complemento mediante veneno de cobra también desarrollan las lesiones.³⁷
- c) Activación celular por receptores Fc (FcR). Los mismos estudios que demostraron formación de acantólisis en ratones tras la transferencia pasiva de fragmentos F(ab')2 y Fab' sirven para demostrar que las células inflamatorias activadas por su receptor de Fc (FcR) no son necesarias para la formación de acantólisis. Más aún, también se ha comprobado la formación de acantólisis en experimentos de transferencia pasiva con ratones deficientes en elastasa de neutrófilos y gelatinasa B³⁸ lo que indica que estas enzimas de neutrófilos no son necesarias para la formación de ampollas.
- d) Señalización dependiente de anticuerpos. En los últimos años se ha ido acumulando evidencia que indica que tanto los autoanticuerpos como otros factores humorales presentes en el suero de los pacientes con PV activan diferentes cascadas de señalización. La activación de estas vías resulta en apoptosis de los queratinocitos y desensamblaje del citoesqueleto, eventos responsables de la acantólisis.

Las manifestaciones del desensamblaje del citoesqueleto en los queratinocitos son la retracción de filamentos intermedios de queratina (KIF) y la reorgani-

zación de actina. Diferentes eventos celulares se han relacionado con estos fenómenos, entre ellos el reciclaje alterado de los desmosomas, la disminución celular de Dsg3, la reorganización directa del citoesqueleto y la redistribución de la placoglobina (PG). Distintas vías y moléculas de señalización han sido implicadas en estos fenómenos.

La alteración en el ensamblaje/desensamblaje de los desmosomas se le ha atribuido a la activación de la vía de la fosfolipasa C (PLC) que ocurre después de la unión de los autoanticuerpos de PV a sus antígenos de superficie.³⁹ Al activarse la PLC incrementan el diacilglicerol (DAG) y el inositol trifosfato (IP3)⁴⁰ los cuales, por diferentes vías, activan a la proteincinasa C (PKC) que a su vez activa al sistema proteolítico activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPA)/receptor de uPA/plasmina.⁴¹ El DAG activa directamente a la PKC mientras que el IP3 lo hace mediante un incremento en la concentración intracelular de calcio⁴² que también lleva a la activación de calmodulina.⁴³ Se cree que esta vía altera el reciclaje de los desmosomas y se ha visto que inhibidores de PLC, PKC y calmodulina son capaces de inhibir la acantólisis en el modelo murino de transferencia pasiva.⁴³

El desensamblaje de los desmosomas y la pérdida de adhesión intercelular también se ha relacionado con la disminución de la Dsg3.^{44,45} Al unirse los autoanticuerpos a la Dsg3, el complejo PV IgG/Dsg3/placoglobina (PG) es endocitado, internalizado y transportado al sistema lisosomal.⁴⁴ Se cree que la Dsg3 es degradada debido a que se ha comprobado que ocurre una disminución en la cantidad proteica de Dsg3 tanto en los desmosomas⁴⁵ como en el resto de la célula tras el transporte del complejo al sistema lisosomal.⁴⁴ Esta pérdida de Dsg3 de los desmosomas se acompaña de retracción de los filamentos intermedios de queratina⁴⁴ y se ha asociado a pérdida de la fuerza adhesiva entre los queratinocitos.^{44,45} Aunque existen reportes que contradicen la disminución de la desmogleína celular total,^{46,47} es importante mencionar que fueron realizados con la línea celular HaCaT y no con queratinocitos normales, lo que podría explicar las diferencias en los hallazgos. Una de las moléculas que podría estar relacionada con la disminución de la Dsg3 en la superficie celular es la proteincinasa activada por mitógenos p38 (p38MAPK). Esta cinasa se activa después de la unión de los anticuerpos a la superficie de los queratinocitos y se ha visto que puede disminuir la actividad de Rho A, una GTPasa relacionada con el anclaje de proteínas desmosomales al citoesqueleto.⁴⁷ Al dis-

minuir la actividad de Rho A la Dsg3 pierde su anclaje al citoesqueleto, se relocaliza en el interior de la célula y ocurre retracción de los filamentos intermedios de queratina.⁴⁷ La importancia de Rho A se comprobó mediante CNFY, una toxina de *Yersinia pseudotuberculosis* que específicamente aumenta la actividad de las GTPasas de la familia Rho.⁴⁸ Con esta toxina se logró evitar la redistribución de la Dsg y la retracción de los filamentos intermedios de queratina, evitando así la separación intercelular.⁴⁷

Además de disminuir la actividad de Rho A, la p38MAPK tiene otras funciones en la acantólisis. Uno de sus sustratos es la proteincinasa 2 activada por MAPK (MAPKAP2) que a su vez fosforila a la proteína de choque térmico 27 (HSP27). La HSP27 al ser fosforilada puede reorganizar directamente el citoesqueleto.⁴⁹

Se ha propuesto que la activación de la p38MAPK podría ocurrir por anticuerpos específicos contra Dsg3 o bien de forma alterna por cambios en el citoesqueleto causados por autoanticuerpos contra otros antígenos no específicos (no desmogleínas).⁵⁰ Estos autoanticuerpos no específicos activan otras cinasas, como Src y la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRK). La primera en alcanzar su activación máxima es Src a los 30 minutos y le sigue la EGFRK a los 60 minutos. Estas dos cinasas participan en la despolimerización de la actina y en la agregación de los filamentos intermedios de queratina. La actividad máxima de las dos cinasas es mucho más temprana que la de p38MAPK, la cual ocurre los 240 minutos, por lo tanto se cree que los cambios en el citoesqueleto inducidos por las primeras dos cinasas podrían llevar a su activación.⁵⁰

La pérdida de adhesión intercelular también se ve afectada por la redistribución de la placoglobina (PG). La PG tiene varias funciones en la célula, ancla la Dsg al citoesqueleto de queratina, sirve como molécula de señalización y regula la transcripción de ciertos genes como c-Myc.⁵¹ Despues de la unión de autoanticuerpos a la superficie de los queratinocitos se ha reportado una disminución en la cantidad de PG nuclear.⁵² Esto probablemente se relacione con una transportación deficiente al núcleo que le impide llevar a cabo su función reguladora adecuadamente. La PG nuclear tiene especial importancia en la supresión de la transcripción de c-Myc, una molécula inducida al inicio de la proliferación celular y reprimida cuando las células comienzan la diferenciación final. Al disminuir la PG en el núcleo, ocurre un incremento en la cantidad de c-Myc y esto favorece la proliferación continua de los queratinocitos y su permanen-

cia en un estado inmaduro, eventos que se han asociado con la disminución de la fuerza adhesiva.⁵² La importancia de la PG para la acantólisis se ha hecho evidente en cultivos de queratinocitos deficientes en PG que, a diferencia de los queratinocitos normales, no presentan retracción de filamentos de queratina ni pérdida de la adhesión celular cuando se exponen a anticuerpos de PV.⁵¹

Otro de los eventos responsables de la acantólisis es la apoptosis de los queratinocitos que también ocurre tras la unión de los anticuerpos de PV a la superficie de estas células.⁵³⁻⁵⁶ Aún no se logra aclarar si la apoptosis es una consecuencia de las alteraciones que sufre el citoesqueleto o es causa directa de éstas. Existe evidencia que indica que los anticuerpos de PV incrementan la síntesis de moléculas relacionadas con la vía de Fas en los queratinocitos —como Fas, FasL y caspasa 8— e inducen apoptosis por esta vía.⁵⁴ También se ha reportado un aumento en la expresión y síntesis de ciertas moléculas pro-apoptóticas^{54,55} —como óxido nítrico, p53, Bax— y la disminución de la expresión de otras anti-apoptóticas como Bcl-2.⁵⁴ Se ha sugerido que el óxido nítrico producido podría estar contribuyendo también a la apoptosis,⁵⁵ sin embargo son necesarios más estudios para comprobarlo. Mediante anticuerpos contra FasL⁵⁶ e inhibidores de caspasas^{54,56} se ha podido inhibir parcialmente la apoptosis, pero además, se ha evitado la formación de acantólisis.⁵⁴ Se cree que la apoptosis podría causar acantólisis porque lleva a una disminución del tamaño celular y al desensamblaje del citoesqueleto.³³ La manera en la que se relaciona la apoptosis con el resto de las vías de señalización aún no está muy claro, se ha sugerido que por un lado que la señalización a través de Fas puede llevar a apoptosis a través de la p38MAPK o bien, que la activación de p38MAPK por el desensamblaje del citoesqueleto (ver arriba) podría causar incremento en la expresión de FasL e inducción de HSP70⁵⁰. De hecho, se ha visto que tanto la apoptosis como la acantólisis de queratinocitos puede disminuirse con inhibidores de p38MAPK.^{47,49,50}

Aún queda por resolver de qué manera inician los anticuerpos estas vías de señalización y a qué nivel se unen unas con otras, ya que inhibidores específicos de cada una de ellas, (PLC,⁴³ p38MAPK,^{47,49} Src,⁵⁰ Caspasas^{54,56}) pueden evitar la acantólisis.

Otros mecanismos humorales

Existe evidencia de que los autoanticuerpos no son los únicos mediadores de la acantólisis. Reciente-

mente se reportó que células HaCaT expuestas a suero de pacientes con PV depleto de anticuerpos, presentan pérdida parcial de las interacciones intercelulares, reducción de la viabilidad celular y reducción de la fuerza de adhesión intercelular.⁵⁷ Estos fenómenos probablemente se relacionen con la interacción de los queratinocitos con mediadores pro-inflamatorios y pro-apoptóticos producidos por ellos mismos como factor de necrosis tumoral a (FNT- α), IL-1 α ⁵⁸ y FasL soluble⁵⁴ o presentes en el suero de los pacientes como IL-1 α , β ⁵⁹ y FasL soluble.⁵⁶ Hasta el momento se ha demostrado que sí existe un sinergismo entre los anticuerpos de PV, FasL y FNT- α en la disminución del tamaño celular y la generación de acantólisis en queratinocitos *in vitro*.⁶⁰ Además existe evidencia que sugiere la participación de IL-1 y FNT- α en la acantólisis. Queratinocitos incubados con suero de pacientes con PV activo, mostraron un incremento en la expresión de ambas citocinas y presentaron pérdida de la adhesión intercelular. Ambos fenómenos disminuyeron al incubar previamente a los queratinocitos con anticuerpos anti IL-1 α y anti FNT- α .⁵⁸ Más aún, ratones deficientes en IL-1 α , FNT-R1 y FNT-R2 son menos susceptibles a desarrollar lesiones tras la transferencia pasiva de anticuerpos de PV que los ratones normales.⁵⁸ El mecanismo por el cual estas citocinas pro-inflamatorias interfieren con la adhesión intercelular en esta enfermedad no se conoce, pero cabe la posibilidad de que la p38MAPK esté también involucrada, ya que existen reportes de activación de esta proteína por citocinas pro-inflamatorias.⁶¹

Finalmente, podemos concluir que el pénfigo vulgar es un paradigma de enfermedades autoinmunes órgano-específicas debido a: 1) su asociación casi absoluta a moléculas HLA; 2) la presencia de linfocitos T y B autorreactivos que escaparon a la selección negativa en los órganos linfoides primarios; 3) la pérdida de tolerancia periférica por desbalance en las poblaciones de linfocitos autorreactivos efectores y reguladores; y 4) la diseminación antigénica.

Lo que resulta sorprendente, por ser exclusivo de esta enfermedad, es el mecanismo de acción de los autoanticuerpos que se producen y el desenlace final, la apoptosis. La investigación en este campo se encuentra actualmente en un punto muy interesante porque los conocimientos recientemente adquiridos y los estudios que se llevan a cabo, están dando la pauta para el desarrollo de nuevos tratamientos, más específicos y más seguros para los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Armando Pérez-Torres, Departamento de Histología, Facultad de Medicina, UNAM, por las micrografías que aparecen en el artículo.

REFERENCIAS

1. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 94.
2. Habif TP. *Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy*. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 559.
3. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley J. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*. 1991; 67: 869-877.
4. Emery DJ, Diaz LA, Fairley JA, Lopez A, Taylor AF, Giudice GJ. Pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies react with the extracellular domain of desmoglein 1. *J Invest Dermatol*. 1995; 104: 323-328.
5. Ding X, Aoki V, Mascaró JM, Lopez-Sviderski A, Diaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol*. 1997; 109: 592-596.
6. Schäfer S, Koch PJ, Franke WW. Identification of the ubiquitous human desmoglein Dsg2, and the expression catalogue of the desmoglein subfamily of desmosomal cadherins. *Exp Cell Res*. 1994; 211: 391-9.
7. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human α 9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol*. 2000; 157: 1377-1391.
8. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin: a novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem*. 2000; 275: 29466-29476.
9. Cozzani E, Dal Bello MG, Mastrogiacomo A, Drosera M, Parodi A. Antidesmoplakin antibodies in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 624-628.
10. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z, et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 7658-7662.
11. Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, et al. Major histocompatibility complex haplotype and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci*. 1991; 88: 5056-5060.
12. Veldman CM, Gebhard KL, Uter W, Wassmuth R, Grötzinger J, Schultz E, et al. T cell recognition of desmoglein 3 peptides in patients with pemphigus vulgaris and healthy individuals. *J Immunol*. 2004; 172: 3883-3892.
13. Klein J, Sato A. The HLA system. *N Engl J Med*. 2000; 343: 782-786.
14. Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatology*. 2001; 203: 201-207.
15. Wolf R, Brenner S. An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship? *Dermatology*. 1994; 189: 1-4.
16. Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D-Avino M, Ruocco E, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 562-569.
17. Wang GQ, Xu H, Wang YK, Gao XH, Zhao Y, He C, et al. Higher prevalence of human herpes virus 8 DNA sequence and specific IgG antibodies in patients with pemphigus in China. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 460-467.
18. Zillikens D, Ambach A, Zentner A, Dummer R, Schüssler M, Burg G, et al. Evidence for cell-mediated immune mechanisms in the pathology of pemphigus. *Br J Dermatol*. 1993; 128: 636-643.
19. Veldman CM, Stauber A, Wassmuth R, Uter W, Schuler G, Hertl M. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *J Immunol*. 2003; 170: 635-642.
20. Veldman CM, Höhne A, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M. Type I regulatory T cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris. *J Immunol*. 2004; 172: 6468-6475.
21. Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M, Goldsmith D, Rabinov M, Sulkes J, et al. The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first degree relatives. *Br J Dermatol*. 2000; 143: 337-342.
22. Bhol K, Natarajan N, Nagarwalla N, Mohimen A, Aoki V, Ahmed AR. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and non pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci*. 1995; 92: 5239-5243.
23. Rico MJ, Benning C, Weingart ES, Streilein RD, Hall RP. Characterization of skin cytokines in bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 1999; 140: 1079-1086.
24. Veldman C, Pahl A, Beissert S, Hansen W, Buer J, Dieckmann D, et al. Inhibition of the transcription factor Foxp3 converts desmoglein 3-specific type 1 regulatory T cells into Th2-like cells. *J Immunol*. 2006; 176: 3215-3522.
25. Quian Y, Diaz LA, Ye J, Clarke S. Dissecting the anti-desmoglein autoreactive B cell repertoire in pemphigus vulgaris patients. *J Immunol*. 2007; 178: 5982-5990.
26. Nishifumi K, Amagai M, Kuwana M, Iwasaki T, Nishikawa T. Detection of antigen-specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Invest Dermatol*. 2000; 114: 88-94.
27. Merlob P, Metzker A, Hazaz B, Rogovin H, Reisner SH. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics*. 1986; 78: 1102-1105.
28. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med*. 1982; 306: 1189-1196.
29. Schilz JR, Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin *in vitro* by the IgG fraction from pemphigus serum. *J Invest Dermatol*. 1976; 67: 254-260.
30. Tsunoda K, Ota T, Aoki M, Yamada T, Nagai T, Nakagawa T, et al. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. *J Immunol*. 2003; 170: 2170-2178.
31. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, Pulkkinen L, Uitto J, Schultz L, et al. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol*. 1997; 137: 1091-1102.
32. Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci*. 1999; 20: 92-102.

33. Bystryn JC, Grando SA. A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 513-516.
34. Lapiere JC, Guitart J, Ettlin DA, Chen DM, Amagai M, Chan LS. Preferential activation of the complement system in the lower epidermis of patients with pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 851-854.
35. Bruggemann M, Williams GT, Bindon CT, Clark MR, Walker MR, Jefferis R, et al. Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies. *J Exp Med.* 1987; 166: 1351-1361.
36. Mascaró JM, España A, Liu Z, Ding X, Swartz SJ, Fairley JA, et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus vulgaris: role of IgG valence. *Clin Immunopathol.* 1997; 85: 90-96.
37. Anhalt GJ, Till GO, Diaz LA, Labib RS, Patel HP, Eaglestein NF. Defining the role of complement in experimental pemphigus vulgaris in mice. *J Immunol.* 1986; 137: 2835-2840.
38. Liu Z, Zhou X, Ding X, Chen R, Shapiro S, Senior R, et al. The role of neutrophil elastase gelatinase B and plasmin/plasminogen activators in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris in mice. *J Invest Dermatol.* 1999; 112: 616A.
39. Seishima M, Iwasaki-Bessho I, Itoh Y, Nozawa Y, Amagai M, Kitajima Y. Phosphatidylcholine-specific phospholipase C, but not phospholipase D, is involved in pemphigus IgG-induced signal transduction. *Arch Dermatol Res.* 1999; 291: 606-613.
40. Esaki C, Seishima M, Yamada T, Osada K, Kitajima Y. Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in pemphigus IgG-induced inositol 1,4,5-trisphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell line carcinoma. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 329-333.
41. Kitajima Y. Mechanisms of desmosome assembly and disassembly. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 684-690.
42. Seishima M, Esaki C, Osada K, Mori S, Hashimoto T, Kitajima Y. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1,4,5-trisphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol.* 1995; 104: 33-37.
43. Sánchez-Carpintero I, España A, Pelacho B, López-Moratalla N, Rubenstein DS, Diaz LA, et al. *In vivo* blockade of pemphigus vulgaris acantholysis by inhibition of intracellular signal transduction cascades. *Br J Dermatol.* 2004; 151: 565-570.
44. Calkins C, Setzer SV, Jennings JM, Summers S, Tsunoda K, Amagai M, et al. Desmoglein endocytosis and desmosome disassembly are coordinated responses to pemphigus autoantibodies. *J Biol Chem.* 2006; 281: 7623-7634.
45. Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, Tsunoda K, Amagai M, Kitajima Y. Anti-desmoglein 3 (Dsg3) monoclonal antibodies deplete desmosomes of Dsg3 and differ in their Dsg3-depleting activities related to pathogenicity. *J Biol Chem.* 2007; 282: 17866-17876.
46. Cirillo N, Femiano F, Gombos F, Lanza A. Serum from pemphigus vulgaris reduces desmoglein half-life and perturbs its de novo assembly to desmosomal sites in cultured keratinocytes. *FEBS Lett.* 2006; 580: 3276-3281.
47. Washke J, Spindler V, Bruggeman P, Zillikens D, Schmidt G, Drenckhahn D. Inhibition of Rho A activity causes pemphigus skin blistering. *J Cell Biol.* 2006; 175: 721-727.
48. Hoffmann C, Pop M, Leemhuis J, Schirmer J, Aktories K, Schmidt G. The *Yersinia pseudotuberculosis* cytotoxic necrotizing factor (CNFY) selectively activates RhoA. *J Biol Chem.* 2004; 279: 16026-16032.
49. Berkowitz P, Hu P, Liu Z, Diaz L, Enghild J, Chua M, et al. Inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization. *J Biol Chem.* 2005; 280: 23778-23784.
50. Chernyavsky AI, Arredondo J, Kitajima Y, Sato-Nagai M, Grando SA. Desmoglein versus non-desmoglein signaling in pemphigus acantholysis. *J Biol Chem.* 2007; 282: 13804-13812.
51. Caldelari R, De Bruin A, Baumann D, Suter MM, Bierkamp C, Balmer V, et al. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J Cell Biol.* 2001; 153: 823-834.
52. Williamson L, Raess NA, Caldelari R, Zakher A, De Bruin A, Posthau H, et al. Pemphigus identifies plakoglobin as key suppressor of c-Myc in the skin. *EMBO.* 2006; 25: 3298-3309.
53. Gniadecki R, Jemec GBE, Thomsen BM, Hansen M. Relationship between keratinocyte adhesion and death: anoikis in acantholytic diseases. *Arch Dermatol Res.* 1998; 290: 528-532.
54. Wang X, Brégére F, Frušić-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis.* 2004; 9: 131-143.
55. Baroni A, Buommino E, Paoletti I, Orlando M, Ruocco E, Ruocco V. Pemphigus serum and captopril induce heat shock protein 70 and inducible nitric oxide synthase overexpression, triggering apoptosis in human keratinocytes. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 1070-1080.
56. Puviani M, Marconi A, Cozzani E, Pincelli C. Fas ligand in pemphigus sera induces keratinocyte apoptosis through the activation of caspase 8. *J Invest Dermatol.* 2003; 120: 164-167.
57. Cirillo N, Lanza M, Femiano F, Gaeta GM, De Rosa, A, Gombos F, et al. If pemphigus vulgaris IgG are the cause of acantholysis, new IgG-independent mechanisms are the concuse. *J Cell Physiol.* 2007; 212: 563-567.
58. Feliciani C, Toto P, Amerio P, Pour SM, Coscione G, Amerio P, et al. *In vitro* and *in vivo* expression of interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol.* 2000; 114: 71-77.
59. Bhol KC, Desai A, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. *Clin Immunol.* 2001; 100: 172-180.
60. Orlov M, Chernyavsky AI, Arredondo J, Grando SA. Synergistic actions of pemphigus vulgaris IgG, Fas-ligand and tumor necrosis factor-alpha during induction of basal cell shrinkage and acantholysis. *Autoimmunity.* 2006; 39: 557-562.
61. Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cell Signal.* 2000; 12: 1-13.